

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células /ml dispersión inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Ebvallo (tabelecleucel) es una inmunoterapia alogénica de células T específicas del virus de Epstein-Barr (EBV) dirigida a las células positivas para el EBV y eliminándolas de forma restringida por medio del antígeno leucocitario humano o antígeno de histocompatibilidad (HLA). Tabelecleucel se produce a partir de células T obtenidas de donantes humanos. En cada lote de Ebvallo se comprueba la especificidad de la lisis de las dianas EBV⁺, la lisis específica de las células T por medio del HLA, así como la verificación de la baja aloreactividad. Para cada paciente se selecciona un lote de Ebvallo de entre el inventario de productos existente en base a una restricción del HLA adecuada.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 1 ml de volumen administrable de Ebvallo a una concentración de $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células T viables/ml de dispersión inyectable. La información cuantitativa relativa a la concentración real, el perfil HLA y el cálculo de la dosis para el paciente se proporciona en la hoja de información del lote (HIL) incluida en el recipiente de almacenamiento suministrado para transportar el medicamento.

El número total de viales en cada envase (entre 1 vial y 6 viales) corresponde al requerimiento de dosificación para cada paciente individual, dependiendo del peso corporal del paciente (ver secciones 4.2 y 6.5).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene 100 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable

Dispersión celular traslúcida de incolora a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ebvallo está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad y mayores con enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva asociada al virus de Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD) en recaída o refractaria que han recibido al menos un tratamiento previo. En el caso de los pacientes con trasplante de órganos sólidos, el tratamiento previo incluye quimioterapia, a menos que no sea adecuada.

4.2 Posología y forma de administración

Ebvallo debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer en un entorno controlado en el que se disponga de instalaciones adecuadas para el tratamiento de las reacciones adversas, incluidas las que requieren medidas urgentes.

Posología

El tratamiento consiste en múltiples dosis inyectables que contienen una dispersión de células T viables en uno o más viales.

La dosis recomendada de Ebvallo contiene 2×10^6 células T viables por kg de peso corporal del paciente.

Cálculo de la dosis

Peso del paciente (kg) \times dosis requerida (2×10^6 células T viables/kg) = Células T viables a administrar

Células T viables a administrar \div Concentración real (células T viables/ml)* = Volumen requerido de la dispersión celular descongelada (ml)**

*Consulte la hoja de información del lote (HIL) adjunta en el envase de cartón para obtener información sobre la concentración real de células por vial.

**Volumen de la dispersión celular descongelada requiere dilución, ver sección 6.6.

Nota: La concentración de células T viables que aparece en la HIL y en el envase es la concentración real de cada vial. Puede ser diferente de la concentración nominal que figura en la etiqueta del vial, que no debe utilizarse para calcular la preparación de la dosis. Cada vial contiene 1 ml de volumen administrable.

El medicamento se administra a lo largo de múltiples ciclos de 35 días, durante los cuales los pacientes reciben Ebvallo los días 1, 8 y 15, seguidos de observación hasta el día 35. La respuesta se evalúa aproximadamente en el día 28.

El número de ciclos del medicamento a administrar está determinado por la respuesta al tratamiento que se muestra en la Tabla 1. Si no se obtiene una respuesta completa o parcial, los pacientes pueden ser cambiados a un lote de Ebvallo con una restricción del HLA diferente (hasta 4 restricciones diferentes) seleccionado del inventario de productos existente.

Tabla 1: Algoritmo del tratamiento

| Respuesta observada^a | Acción |
|--|---|
| Respuesta completa (RC) | Administrar otro ciclo de Ebvallo con la misma restricción del HLA. Si el paciente logra 2 RCs consecutivas (respuesta máxima), no se recomienda más tratamiento con Ebvallo. |
| Respuesta parcial (RP) | Administrar otro ciclo de Ebvallo con la misma restricción del HLA. Si el paciente logra 3 RPs consecutivas (respuesta máxima), no se recomienda más tratamiento con Ebvallo. |
| Enfermedad estable (EE) | Administrar otro ciclo de Ebvallo con la misma restricción del HLA. Si el siguiente ciclo resulta en una segunda EE, administrar Ebvallo con una restricción del HLA diferente. |
| Enfermedad progresiva (EP). | Administrar otro ciclo de Ebvallo con una restricción del HLA diferente. |
| Respuesta indeterminada (RI). | Administrar otro ciclo de Ebvallo con la misma restricción del HLA. Si el siguiente ciclo resulta en una segunda RI, administrar Ebvallo con una restricción del HLA diferente. |

^a Una respuesta completa al final de un ciclo seguida de una respuesta parcial u otra respuesta a cualquiera de los siguientes ciclos se considera enfermedad progresiva.

Monitorización

Se recomienda controlar las constantes vitales inmediatamente antes de cada inyección de Ebvallo, dentro de los 10 minutos siguientes a la finalización de la inyección y 1 hora después del inicio de la misma (ver sección 4.4).

Dosis olvidadas

Si un paciente se salta una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como sea razonablemente posible.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 5.1). Ebvallo debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La posología y la administración en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores son las mismas que para los pacientes adultos.

Aún no se ha comprobado la seguridad y la eficacia de Ebvallo en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ebvallo es solo para uso intravenoso.

Administración

- Administrar Ebvallo como dosis única por vía intravenosa después de la dilución.
- Conectar la jeringa del medicamento final al catéter intravenoso (IV) del paciente e inyectar durante 5 a 10 minutos.
- Una vez que la jeringa haya suministrado todo Ebvallo, lavar la vía intravenosa con ≥ 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).

Para consultar las instrucciones detalladas sobre la preparación, la exposición accidental y la eliminación del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Deben aplicarse los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Para garantizar la trazabilidad, el nombre del medicamento, el número de lote y el nombre del paciente tratado deben conservarse durante un período de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

Reacción de exacerbación del tumor (RET)

Se han visto casos de RET con la utilización de Ebvallo, generalmente en los primeros días después de recibir el tratamiento. La RET se presenta como una reacción inflamatoria aguda que afecta a las zonas tumorales y que puede incluir un aumento repentino y doloroso del tamaño del tumor o el

agrandamiento de los ganglios linfáticos afectados por la enfermedad. La RET se puede asemejar a la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con una elevada carga tumoral antes del tratamiento corren el riesgo de sufrir una RET grave. En función de la localización del tumor o de la linfadenopatía, pueden surgir complicaciones (por ejemplo, dificultad respiratoria y trastornos cognitivos) por el efecto de masa, incluida la compresión/obstrucción de estructuras anatómicas adyacentes. Se podría considerar la administración de analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o radioterapia localizada antes de la administración de Ebvallo para aquellos pacientes en los que la localización del tumor pudiera dar lugar a complicaciones. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar signos y síntomas de RET, especialmente durante el primer ciclo.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Se han notificado casos de EICH tras el tratamiento con Ebvallo. Esto podría estar relacionado con la disminución o interrupción de las terapias inmunosupresoras para el tratamiento de la ELPT más que con una acción directa de Ebvallo. El beneficio del tratamiento con Ebvallo frente al riesgo de una posible EICH debe ser considerado. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de EICH, como erupción cutánea, alteración de las enzimas hepáticas en sangre, ictericia, náuseas, vómitos, diarrea y heces con sangre.

Rechazo de trasplante de órganos sólidos

Se han notificado casos de rechazo de trasplante de órganos sólidos tras el tratamiento con Ebvallo. El tratamiento con Ebvallo puede aumentar el riesgo de rechazo en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. Esto podría estar relacionado con la disminución o interrupción de las terapias inmunosupresoras para el tratamiento de la PTLD más que con una acción directa de Ebvallo. El beneficio del tratamiento con Ebvallo frente al riesgo de un posible rechazo de trasplante de órganos sólidos debe ser considerado antes del inicio del tratamiento. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Rechazo de trasplante de médula ósea

Existe un riesgo potencial de rechazo del trasplante de médula ósea basado en reacciones inmunitarias humorales o mediadas por células. No se ha notificado ningún caso de rechazo de trasplante de médula ósea en los estudios clínicos. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de rechazo de trasplante de médula ósea.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Se han notificado casos de SLC tras el tratamiento con Ebvallo. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de SLC, como fiebre, escalofríos, hipotensión e hipoxia. El diagnóstico del SLC requiere excluir otras causas de respuesta inflamatoria sistémica, incluida la infección. El SLC debe ser tratado a criterio del médico, en función de la presentación clínica del paciente.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS)

Se han notificado casos de ICANS tras el tratamiento con Ebvallo. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de ICANS, como disminución del nivel de consciencia, confusión, convulsiones y edema cerebral. El diagnóstico de ICANS requiere excluir otras causas.

Reacciones relacionadas con la perfusión intravenosa

Tras el tratamiento con Ebvallo, se han notificado casos de reacciones relacionadas con la infusión intravenosa como pirexia y dolor torácico no cardíaco. Los pacientes deben ser vigilados, al menos 1

hora después del tratamiento, para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión intravenosa.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, debido al contenido en dimetil sulfóxido (DMSO) en Eivallo.

Transmisión de agentes infecciosos

Eivallo se obtiene de células sanguíneas de donantes humanos. Los donantes son examinados y las pruebas de detección de agentes y enfermedades transmisibles relevantes, incluidos el VHB, el VHC y el VIH, han resultado negativas. Aunque los lotes de tabeceleucel se someten a pruebas de esterilidad, micoplasma y agentes infecciosos oportunistas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos.

Algunos lotes de tabeceleucel se fabrican a partir de donantes positivos al citomegalovirus (CMV). Todos los lotes se someten a pruebas para garantizar que no se detecten agentes infecciosos casuales, incluido el CMV. Durante el desarrollo clínico, se administraron lotes de tabeceleucel derivados de donantes positivos al CMV a pacientes negativos al CMV cuando no se disponía de un lote apropiado derivado de un donante negativo al CMV; en esta subpoblación no se observaron seroconversiones.

Los profesionales sanitarios que administren Eivallo deben, por lo tanto, vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones después del tratamiento y tratarlas adecuadamente, si es necesario.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Eivallo no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente 'exento de sodio'.

Población de edad avanzada

Solo hay datos limitados disponibles en la población de pacientes de edad avanzada. Según los datos disponibles, la población de edad avanzada (≥ 65 años de edad) puede tener un mayor riesgo de acontecimientos adversos graves que den lugar a hospitalización/hospitalización prolongada, trastornos psiquiátricos, trastornos vasculares e infecciones e infestaciones. Eivallo debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Tratamientos inmunodepresores y citotóxicos

Ciertos medicamentos concomitantes o recientemente administrados, incluida la quimioterapia (sistémica o intratecal), las terapias basadas en anticuerpos anti-células T, la fotoaféresis extracorpórea o brentuximab vedotina podrían afectar a la eficacia de Eivallo. Eivallo solo debe administrarse después de un período de lavado adecuado para estos medicamentos.

Para los pacientes que reciben un tratamiento crónico de corticosteroides, la dosis de estos medicamentos debe reducirse tanto como sea clínicamente seguro y apropiado; se recomienda no más de 1 mg/kg por día de prednisona o equivalente. Eivallo no se ha evaluado en pacientes que reciben dosis de corticosteroides superiores a 1 mg/kg al día de prednisona o equivalente.

En los estudios clínicos, los pacientes recibieron ciclosporina, tacrólimus, sirólimus y otras terapias inmunosupresoras a la dosis más baja considerada clínicamente segura y adecuada.

Anticuerpos anti-CD20

Dado que los datos de caracterización *in vitro* demostraron la ausencia de expresión de CD20 en tabeclleucel, no se espera que los tratamientos con anticuerpos anti-CD20 afecten a la actividad de tabeclleucel.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de tabeclleucel en mujeres embarazadas. No se ha llevado a cabo ningún estudio de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales con tabeclleucel. Se desconoce si tabeclleucel puede ser transferido al feto o causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Eivallo no está recomendado durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Las mujeres embarazadas deben ser asesoradas sobre los riesgos potenciales para el feto.

No hay datos suficientes sobre la exposición para proporcionar una recomendación sobre la duración de la anticoncepción tras el tratamiento con Eivallo.

Lactancia

Se desconoce si tabeclleucel se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Las mujeres en periodo de lactancia deben ser asesoradas sobre los riesgos potenciales para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tabeclleucel tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos sobre los posibles efectos de tabeclleucel sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Eivallo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, por ejemplo, mareos, fatiga (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron fiebre (31,1%), diarrea (26,2%), cansancio (23,3%), náuseas (18,4%), anemia (16,5%), disminución del apetito (15,5%), hiponatremia (15,5%), dolor abdominal (14,6%), disminución del recuento de leucocitos (14,6%), disminución del recuento de neutrófilos (14,6%), aumento de aspartato aminotransferasa (13,6%), estreñimiento (12,6%), aumento de alanina aminotransferasa (11,7%), aumento de fosfatasa alcalina en sangre (11,7%), hipoxia (11,7%), deshidratación (10,7%), hipotensión (10,7%), congestión nasal (10,7%) y exantema (10,7%).

Tabla de reacciones adversas

La base de datos de seguridad está compuesta por datos de 340 pacientes (EBV⁺ PTLD y otras enfermedades asociadas al EBV) procedentes de estudios clínicos, un protocolo de acceso ampliado y solicitudes de uso compasivo. Se calculó la frecuencia de las reacciones adversas en 103 pacientes de

los estudios ALLELE y EBV-CTL-201 para los que se recogieron todos los acontecimientos ocurridos (graves y no graves). En el resto del programa de desarrollo clínico, solo se recogieron los acontecimientos graves. Las reacciones adversas notificadas de los ensayos clínicos se presentan a continuación en la Tabla 2. Las reacciones adversas se presentan por la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con Ebvallo

| Clasificación por órganos y sistemas (SOC) | Reacciones adversas | Frecuencia |
|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección de las vías respiratorias altas Infección cutánea | Frecuentes Frecuentes |
| Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incl quistes y pólipos) | Dolor tumoral Reacción de exacerbación del tumor | Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia Neutropenia febril | Muy frecuentes Frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | Enfermedad injerto contra huésped ^a | Frecuentes |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito Hiponatremia Deshidratación Hipomagnesemia Hipopotasemia Hipocalcemia | Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos psiquiátricos | Estado confusional Delirio Desorientación | Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo Dolor de cabeza Disminución del nivel de conciencia Somnolencia Neuropatía sensitiva periférica | Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos cardiacos | Taquicardia | Frecuentes |
| Trastornos vasculares | Hipotensión Sofocos Cianosis | Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Hipoxia Congestión nasal Sibilancias Neumonitis Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores Hemorragia pulmonar | Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Náuseas Dolor abdominal ^b Estreñimiento Colitis Distensión abdominal Flatulencia Disquecia | Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Exantema ^c Prurito Úlcera cutánea Hipopigmentación cutánea | Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Debilidad muscular Artralgia Dolor de espalda Mialgias Artritis | Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |

| Clasificación por órganos y sistemas (SOC) | Reacciones adversas | Frecuencia |
|--|---|--|
| | Rigidez articular Necrosis de tejidos blandos | Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre Cansancio Escalofríos Dolor torácico ^d Dolor Edema localizado Deterioro general de la salud física | Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Exploraciones complementarias | Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Disminución del recuento de linfocitos Aumento de la creatinina en sangre Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Disminución del recuento de plaquetas Disminución del fibrinógeno en sangre | Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Edema postoperatorio | Frecuentes |

^a La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) incluye EICH en el tracto gastrointestinal, EICH en el hígado, erupción maculopapular (EICH cutánea)

^b El dolor abdominal incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal inferior

^c El exantema incluye exantema, exantema eritematoso, exantema maculopapular, exantema pustuloso

^d El dolor torácico incluye dolor torácico musculoesquelético, dolor torácico no cardíaco

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacción de exacerbación del tumor (RET)

Se notificó RET en 1 paciente (1%). El acontecimiento fue de Grado 3 y el paciente se recuperó. El inicio fue el día de la dosificación y la duración fue de 60 días.

Enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

Se notificó EICH en 5 (4,9 %) pacientes. Dos (40 %) pacientes tuvieron acontecimientos de Grado 1, 1 paciente (20 %) tuvo acontecimientos de Grado 2, 1 paciente (20 %) tuvo acontecimientos de Grado 3 y 1 (20 %) paciente tuvo acontecimientos de Grado 4. No se reportaron acontecimientos fatales. Cuatro (80%) pacientes se recuperaron de la EICH. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 42 días (rango: 8 a 44 días). La mediana de duración fue de 35 días (rango: 7 a 133 días).

Inmunogenicidad

Ebvallo puede ser inmunogénico. Actualmente no hay información que indique que la inmunogenicidad de Ebvallo afecte a la seguridad o a la eficacia.

Población pediátrica

Se dispone de pocos datos en pacientes pediátricos (ver sección 5.1). Ocho pacientes tenían ≥ 2 a < 6 años de edad, 16 pacientes tenían ≥ 6 a < 12 años, 17 pacientes tenían ≥ 12 a < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños fueron similares a las de los adultos. Las reacciones adversas del aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa y osteomielitis se informaron como graves sólo en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existen datos de sobredosis con Eivallo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL09.

Mecanismo de acción

Eivallo es una inmunoterapia alogénica de células T específicas del EBV que se dirige a las células infectadas por el EBV y las elimina de forma restringida por medio del antígeno leucocitario humano (HLA). Eivallo tiene un mecanismo de acción equivalente al demostrado por las células T endógenas circulantes en los donantes de los que se deriva el medicamento. El receptor de células T de cada población clonal dentro de Eivallo reconoce un complejo peptídico del EBV con una molécula HLA específica en la superficie de las células diana (el alelo HLA restrictivo) y permite que el medicamento ejerza una actividad citotóxica contra las células infectadas por el EBV.

Efectos farmacodinámicos

En los diversos estudios clínicos realizados, las concentraciones sistémicas de IL-1 β , IL-2, IL-6 y TNF α no cambiaron de forma significativa con respecto a los valores iniciales tras la administración de Eivallo.

Eficacia clínica y seguridad

ALLELE es un estudio en curso, multicéntrico, abierto, de un grupo y de fase 3 realizado en 43 pacientes adultos y pediátricos con EBV⁺ PTLD después de un trasplante de órganos sólidos (TOS) o alogénico de células hematopoyéticas (TPH) tras el fracaso de la terapia previa. Los pacientes fueron asignados a cohortes preespecificadas según el tipo de trasplante y el fracaso del tratamiento previo para EBV⁺ PTLD. La cohorte TOS (29 pacientes) incluyó pacientes TOS en los que había fracasado la monoterapia con rituximab (13 pacientes) y pacientes TOS en los que había fracasado el rituximab en combinación con quimioterapia (TOS-R+C, 16 pacientes). La cohorte de TPH (14 pacientes) consistió en pacientes en los que rituximab había fracasado. Los pacientes elegibles tenían historia de un TPH o TOS (riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino delgado o cualquier combinación) previo, un diagnóstico de EBV⁺ PTLD comprobado por biopsia con enfermedad radiográfica medible, y el fracaso de la monoterapia con rituximab o rituximab en combinación con cualquier régimen de quimioterapia administrado de forma concurrente o secuencial para el tratamiento de EBV⁺ PTLD. La combinación de quimioterapia más frecuentemente administrada fue ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, sulfato de vincristina y prednisona. Se excluyeron los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de grado ≥ 2 , ELPT activa del sistema nervioso central (SNC), linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin clásico o cualquier linfoma de células T. Los pacientes recibieron un tratamiento antivírico profiláctico estándar hasta 30 días después de la última dosis de Eivallo. La tabla 3 resume las características demográficas y basales de la cohorte indicada TOS -R+C y TPH.

Tabla 3: Resumen de las características demográficas y basales en ALLELLE de la cohorte indicada TOS-R+C y TPH

| | Ebvallo TOS EBV+ PTLD ^{a,b} | Ebvallo TPH EBV+ PTLD ^a |
|--|---|------------------------------------|
| | Después de rituximab y quimioterapia (N = 16) | Después de rituximab (N = 14) |
| Edad | | |
| Mediana de edad (mín, máx) | 39,2 (16,7; 81,5) | 51,9 (3,2; 73,2) |
| Varón, n (%) | 7 (43,8) | 8 (57,1) |
| Puntuación ECOG (edad ≥ 16)^c | | |
| Pacientes en el grupo de edad | 16 | 13 |
| ECOG < 2 | 9 (56,3) | 10 (76,9) |
| ECOG ≥ 2 | 6 (37,5) | 3 (23,1) |
| Ausente | 1 (6,3) | 0 |
| Puntuación Lansky (edad < 16)^c | | |
| Pacientes en el grupo de edad | 0 | 1 |
| Lansky < 60 | 0 | 0 |
| Lansky ≥ 60 | 0 | 1 (100) |
| LDH elevada (edad ≥ 16), n (%) | 12 (75,0) | 11 (84,6) |
| Índice pronóstico adaptado a la ELPT^d (edad ≥ 16), n (%) | | |
| Riesgo bajo | 1 (6,3) | 1 (7,7) |
| Riesgo intermedio | 6 (37,5) | 6 (46,2) |
| Riesgo alto | 8 (50,0) | 6 (46,2) |
| Desconocido | 1 (6,3) | 0 |
| morfología/histología ELPT, n (%) | | |
| DLBCL | 10 (62,5) | 10 (71,4) |
| Otros ^e | 4 (25,0) | 3 (21,4) |
| Linfoma plasmablastico | 2 (12,5) | 1 (7,1) |
| Enfermedad extranodal | 13 (81,3) | 9 (64,3) |
| Terapias previas | | |
| Mediana del número de terapias sistémicas previas (mín. máx) | 2,0 (1, 5) | 1,0 (1, 4) |
| Monoterapia con rituximab, n (%) | 10 (62,2) | 14 (100) |
| Monoterapia con rituximab como tratamiento de primera línea, n (%) | 9 (56,3) | 14 (100) |
| Régimen con quimioterapia ^f , n (%) | 16 (100) | 3 (21,4) |

DLBCL = linfoma difuso de células B grandes; EBV+ PTLD= enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva al virus de Epstein-Barr; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; TPH = trasplante de células hematopoyéticas; LDH = lactato deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo; TOS = trasplante de órganos sólidos; TOS-R+C = pacientes con TOS que habían fracasado con rituximab en combinación con quimioterapia.

^a Pacientes que recibieron al menos una dosis de Ebvallo.

^b Tipos de TOS, incluido riñón, corazón, pulmón, páncreas, intestino y multivisceral.

^c Los porcentajes de las puntuaciones ECOG y Lansky se basaron en el número de pacientes del grupo de edad correspondiente.

^d El riesgo de enfermedad de los pacientes con ELPT se evaluó al inicio utilizando el índice pronóstico adaptado a la ELPT (basado en la edad, la puntuación ECOG y el nivel sérico de LDH).

^e Las morfologías que no eran claramente un LDC o un linfoma plasmablastico se clasificaron como "Otros" y eran consistentes con una ELPT.

^f Los regímenes de quimioterapia también podrían haberse combinado con rituximab u otros agentes de inmunoterapia.

La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) según la evaluación de la adjudicación de la respuesta oncológica independiente (IORA), utilizando los criterios de clasificación de Lugano con la modificación de los criterios de respuesta del linfoma al tratamiento inmunomodulador (LYRIC). ORR se obtuvo tras la administración de Ebvallo con hasta 2 diferentes restricciones de HLA (un cambio de restricción). Para cada paciente se seleccionó un lote de Ebvallo

de entre el inventario de productos existente en base a una restricción del HLA adecuada. El plan de tratamiento consistió en la administración de Ebvallo por vía intravenosa a una dosis de 2×10^6 células T viables/kg los días 1, 8 y 15 seguidos de observación hasta el día 35, durante el cual se evaluó la respuesta aproximadamente al día 28. El número de ciclos del medicamento administrados fue determinado por la respuesta al tratamiento como se presenta en la Tabla 1 (ver la sección 4.2). Diecisiete pacientes (39,5%) requirieron tratamiento con un lote de Ebvallo que tenía una restricción del HLA diferente (cambio de restricción). De estos 17 pacientes, 15 recibieron un cambio de restricción, 2 recibieron 2 cambios de restricción y 5 (29,4%) pacientes alcanzaron una primera respuesta después del primer cambio de restricción. La Tabla 4 resume los resultados de eficacia de la cohorte indicada TOS-R+C y TPH.

Tabla 4: Resumen de resultados de eficacia en ALLELLE de la cohorte indicada TOS-R+C y TPH

| | Ebvallo TOS EBV⁺ PTLD^a | Ebvallo TPH EBV⁺ PTLD^a |
|--|--|---|
| | Después de rituximab y quimioterapia (N = 16) | Después de rituximab (N = 14) |
| Tasa de respuesta objetiva^{b,c}, n (%) IC del 95% | 9 (56,3) 29,9; 80,2 | 7 (50,0) 23,0 ; 77,0 |
| Mejor respuesta global^c, n (%) | | |
| Respuesta completa | 5 (31,3) | 6 (42,9) |
| Respuesta parcial | 4 (25,0) | 1 (7,1) |
| Enfermedad estable | 0 | 3 (21,4) |
| Enfermedad progresiva | 4 (25,0) | 2 (14,3) |
| No evaluable | 3 (18,8) | 2 (14,3) |
| Tiempo hasta obtener respuesta^c (primera respuesta completa o respuesta parcial) | | |
| Mediana (mín., máx.) del tiempo hasta la respuesta, meses | 1,1 (0,7; 4,1) | 1,0 (1,0; 4,7) |
| Duración de la respuesta^c | | |
| Mediana (mín., máx.) de seguimiento en la respuesta, meses | 2,3 (0,8; 15,2) | 15,9 (1,3; 23,3) |
| Mediana DOR, meses (IC del 95%) | 15,2 (0,8; 15,2) | 23,0 (15,9; NE) |
| Pacientes con respuesta durable (DOR > 6 meses), n | 4 | 6 |
| Mediana de la duración de la respuesta completa, meses (IC del 95%) | 14,1 (6,8; NE) | 23,0 (15,9; NE) |

IC = intervalo de confianza; DOR = duración de la respuesta; EBV⁺ PTLD = enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva al virus de Epstein-Barr; TPH = trasplante de células hematopoyéticas; KM = Kaplan-Meier; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = no estimable; TOS = trasplante de órganos sólidos; TOS-R+C = pacientes con TOS que habían fracasado con rituximab en combinación con quimioterapia.

^a Pacientes que recibieron al menos una dosis de Ebvallo.

^b La tasa de respuesta objetiva fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta (respuesta completa o respuesta parcial).

^c Respuesta evaluada por la adjudicación oncológica independiente (IORA).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Basándose en datos limitados, no se observaron diferencias globales en la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años de edad y menores. Diecisiete pacientes tenían entre ≥ 65 y < 75 años, 3 pacientes tenían entre ≥ 75 y < 85 años, ningún paciente tenía ≥ 85 años.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con EBV⁺ PTLD de 2 años de edad o mayores fueron tratados con Ebvallo. Ocho pacientes tenían ≥ 2 a < 6 años de edad, 16 pacientes tenían ≥ 6 a < 12 años de edad,

17 pacientes tenían ≥ 12 a < 18 años de edad. Basándose en datos limitados, los resultados de eficacia y seguridad en los pacientes pediátricos fueron consistentes con los de los adultos.

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Ebvallo en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento del trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus de Epstein-Barr (véase la sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”, lo que significa que, debido a la rareza de la enfermedad, no ha sido posible obtener información exhaustiva sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva que pueda surgir cada año y esta ficha técnica se actualizará según sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de Ebvallo, los linfocitos T citotóxicos circulantes que se dirigen al EBV muestran un aumento de 1,33 veces la mediana desde la línea de base hasta la expansión máxima. Los que responden muestran un aumento de 1,74 veces la mediana, mientras que los que no responden muestran una disminución de 0,67 veces la mediana. El momento específico de esta expansión varía ampliamente entre los pacientes; sin embargo, se ha demostrado que la expansión máxima se correlaciona con la respuesta a Ebvallo.

Ebvallo es un producto de células T expandidas *ex vivo* que no está modificado genéticamente. Por lo tanto, la naturaleza y el uso previsto del producto son tales que los estudios convencionales que incluyen la absorción, distribución, metabolismo y excreción no son aplicables.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de tabeclеleucel en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. Sin embargo, la influencia de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de tabeclеleucel se considera muy poco probable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ebvallo está compuesto por células T humanas no modificadas genéticamente; por lo tanto, los ensayos *in vitro* y los estudios en modelos *ex vivo* o en modelos *in vivo* no pueden evaluar y predecir con precisión las características toxicológicas de este producto en los seres humanos. Por lo tanto, no se han realizado estudios convencionales de toxicología, carcinogenicidad, genotoxicidad, mutagenicidad y toxicología reproductiva con Ebvallo.

Los estudios realizados en modelos animales inmunodeficientes para EBV⁺ PTLD no revelaron signos manifiestos de toxicidad (por ejemplo, pérdida de actividad o pérdida de peso) asociados a una dosis única de Ebvallo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dimetilsulfóxido
Albúmina sérica humana
Solución salina tamponada con fosfato

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

5 años cuando se almacena en nitrógeno líquido en fase de vapor a $\leq -150^{\circ}\text{C}$. La fecha de fabricación del lote del medicamento (MFD) figura en el vial. La fecha de caducidad figura en la hoja de información del lote (HIL) y en el envase.

El medicamento debe descongelarse y diluirse antes de 1 hora desde el inicio de la descongelación. La administración debe completarse y administrarse antes de 3 horas desde el inicio de la descongelación (ver sección 6.6).

Conservar entre 15°C y 25°C una vez finalizada la descongelación y dilución. Proteger el producto de la luz. No volver a congelar. No irradiar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El envase de Eballo debe almacenarse en nitrógeno líquido en fase de vapor a $\leq -150^{\circ}\text{C}$ hasta inmediatamente antes de la preparación para la administración. El recipiente de almacenamiento suministrado con nitrógeno líquido en fase de vapor puede mantener la temperatura adecuada desde el sellado del envase hasta la dosis programada. La temperatura debe ser controlada regularmente. Se permiten tres desviaciones de temperatura de hasta -80°C .

Para las condiciones de almacenamiento tras la descongelación y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Eballo se suministra en viales de 2 ml con tapón de copolímero de cicloolefina con cierre de elastómero termoplástico que contienen 1 ml de volumen administrable de dispersión celular.

El envase de cartón contiene un número variable de viales (entre 1 y 6 viales) según la dosis requerida específica del paciente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Eballo deben tomar las precauciones adecuadas (uso de guantes y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente (PFPIN e identificación del paciente de la institución) que figuran en la hoja de información del lote de Eballo (HIL) y en el envase. La conciliación producto-paciente debe realizarse cotejando la información del HIL con 1) el envase de cartón (coincidiendo con el PFPIN y el número de FDP) y con 2) la etiqueta del vial (coincidiendo con el número de lote y la identificación del donante). No prepare ni administre Eballo si no se puede confirmar la identidad del paciente o la conciliación producto-paciente. Antes de la descongelación, asegurarse de que se han completado los cálculos de dosis requeridos (véase la sección 4.2), de que se dispone de todos los materiales necesarios para preparar la dosis y de que el paciente se encuentra en el lugar de la administración y ha sido evaluado clínicamente.

Materiales requeridos para la preparación de la dosis

- Jeringas estériles:
 - Jeringa de dosificación (seleccione un tamaño de jeringa que pueda acomodar el diluyente requerido [véase *Preparar el diluyente*] y el volumen de dispersión celular).
 - Jeringa de extracción del producto [seleccione un tamaño de jeringa que pueda medir adecuadamente y acomodar el volumen calculado de dispersión celular necesario (ver sección 4.2)].
- Diluyente (solución inyectable de electrolitos múltiples estéril, no pirogénica, tipo 1, pH 7,4).
- Dispositivos asépticos para transferir el producto (aguja de jeringa sin filtrar de calibre 18, adaptador Luer Lock, tapa Luer Lock).

Preparación del diluyente

- Seleccione el volumen de diluyente adecuado (30 ml para un peso del paciente \leq 40 kg; 50 ml para un peso del paciente $>$ 40 kg).
- Extraiga asépticamente el volumen seleccionado de diluyente en la jeringa dosificadora.

Descongelación

- El proceso de descongelación de Ebvallo puede comenzar después de que el paciente esté en el lugar de la administración y haya sido evaluado clínicamente.
- Extraiga el recipiente de almacenamiento suministrado con nitrógeno líquido en fase de vapor a $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
- El/los vial/es congelado/s de Ebvallo debe(n) ser colocado/s dentro de una bolsa estéril durante la descongelación para protegerlo de la contaminación y descongelarse en posición vertical en un baño de agua a 37°C o en una cámara de descongelación seca.
- Registre el tiempo de inicio de la descongelación. Mientras se descongela el medicamento, agite suavemente el/los vial/es del producto hasta que se descongele completamente por inspección (aproximadamente de 2,5 a 15 minutos). El producto debe ser retirado del dispositivo de descongelación inmediatamente después de completar la descongelación.
- La preparación de la dosis debe completarse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación.
- El producto descongelado o preparado no debe volver a congelarse. No irradiar.

Dilución y preparación de la dosis

- Invierta suavemente el(los) vial(es) hasta que la dispersión celular se mezcle.
- Extraiga asépticamente el volumen necesario de la dispersión celular del vial o los viales de producto suministrados a la jeringa de extracción del producto utilizando una aguja no filtrada de calibre 18 (ver sección 4.2).
- Transfiera asépticamente la dispersión celular de la jeringa de extracción del producto a la jeringa de dosificación (previamente llena de diluyente). Asegúrese de que se transfiera todo el contenido de la jeringa de extracción del producto.
- Inspeccione Ebvallo diluido en la jeringa dosificadora: la dispersión celular debe aparecer como una solución translúcida y turbia. Si aparecen grumos visibles, continúe mezclando suavemente la solución. Los pequeños grumos de material celular deben dispersarse con una suave mezcla manual.
- Mantenga Ebvallo entre 15°C y 25°C durante la preparación y administración de la dosis. La preparación de la dosis debe completarse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación. La administración debe completarse en el plazo de 3 horas desde el inicio de la descongelación.

Medidas a adoptar en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de material de origen humano, que pueden incluir el lavado de la piel contaminada y la retirada de la ropa

contaminada. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Eballo deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Eballo (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de acuerdo con la normativa local sobre la manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1700/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/diciembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|--|--|
| Con el fin de garantizar un control adecuado de la seguridad y eficacia de tabeceleucel en el tratamiento de pacientes con EBV ⁺ PTLD, el titular de la autorización de comercialización deberá proporcionar actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y eficacia de tabeceleucel. | Anualmente (con reevaluación) |
| Estudio posautorización de seguridad (EPAS) no intervencionista: un estudio de seguridad post-autorización observacional para describir la seguridad y la eficacia de tabeceleucel en pacientes con enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva al virus de Epstein-Barr en vida real en Europa. | Presentación del protocolo: dentro de los 3 meses posteriores a la autorización de comercialización Informes de progreso del estudio: anualmente (con reevaluación anual) |
| Con el fin de caracterizar aún más la eficacia y seguridad a largo plazo de tabeceleucel en pacientes con EBV ⁺ PTLD, el TAC debe presentar los resultados finales del estudio en curso ATA129-EBV-302: estudio de fase 3, multicéntrico, abierto, de tabeceleucel para sujetos trasplantados de órganos sólidos o células hematopoyéticas alogénicas con enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein-Barr después del fracaso de rituximab o rituximab y quimioterapia. | Informes intermedios: con informes anuales Reevaluación Informe final de los resultados del estudio: diciembre 2027 |

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células /ml dispersión inyectable
tabelecleucel (células T viables específicas del EBV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Inmunoterapia alogénica de células T específicas del virus de Epstein-Barr (EBV). Cada vial contiene 1 ml de volumen administrable a una concentración de $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ células T viables/ml dispersión inyectable.
Este medicamento contiene células de origen humano.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: dimetilsulfóxido, albúmina sérica humana, solución salina tamponada con fosfato. [Leer el prospecto para más información.](#)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable

El envase de cartón contiene una sola dosis (entre 1 vial y 6 viales) de acuerdo con la dosis requerida específica del paciente. Cada vial contiene 1 ml de volumen de administración.
Consultar la concentración real y la hoja de información del lote (HIL) para el cálculo de la dosis del paciente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No descongelar el/los vial(es) hasta que el paciente se encuentre en el lugar de administración y esté a la espera de recibir la dosis.

Antes de la descongelación, asegúrese de que:

1. Los identificadores del paciente y la conciliación producto-paciente están confirmados
2. Los cálculos de la dosis se han completado
3. Los materiales necesarios están disponibles
4. El paciente está listo para la dosis

Para uso por vía intravenosa tras dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar congelado en nitrógeno líquido en fase de vapor a $\leq -150^{\circ}\text{C}$ hasta inmediatamente antes de la preparación para la administración. No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los medicamentos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con la normativa local sobre la manipulación de los residuos de material de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1700/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

PFPIN:
Identificación del paciente de la institución:
Número de lote:
Número de FDP:
Número de viales:
Concentración real: $X.X \times 10^7$ células T viables/ml
Identidad del donante:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células /ml dispersión inyectable
tabelecleucel (células T viables específicas del EBV)
Vía intravenosa (IV)

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote XXXXXXXXXXXX
Identificación del donante XXXX-XXXX-X

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

MFD
alogénico

**DATOS QUE DEBEN APARECER EN LA HOJA DE INFORMACIÓN DEL LOTE (HIL)
INCLUIDA EN CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células/ml dispersión inyectable
tabelecleucel (células T viables específicas del EBV)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Inmunoterapia alogénica con células T específicas del virus de Epstein-Barr (EBV). Cada vial contiene 1 ml volumen administrable a una concentración de $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células T viables/ml dispersión inyectable.

Este medicamento contiene células de origen humano.

La concentración real indicada a continuación debe utilizarse para calcular la dosis del paciente.

**3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES Y DOSIS DEL
MEDICAMENTO**

CÁLCULO DE LA DOSIS DEL PACIENTE

Volumen de diluyente a utilizar (ml) _____

Peso del paciente (kg) _____

× dosis requerida (2×10^6 células T viables/kg) =

Células T viables a administrar _____

÷

Concentración real (células T viables/ml) _____

=

Volumen requerido de la dispersión celular descongelada (ml) _____

4. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No descongelar el/los vial(es) hasta que el paciente se encuentre en el lugar de administración y esté a la espera de recibir la dosis.

Antes de la descongelación, asegúrese de que:

1. Los identificadores del paciente y la conciliación producto-paciente están confirmados
2. Los cálculos de la dosis se han completado
3. Los materiales necesarios están disponibles
4. El paciente está listo para la dosis

Para uso por vía intravenosa tras dilución.

5. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Guarde este documento y téngalo a mano cuando se prepare la administración de Ebvallo.

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar congelado en nitrógeno líquido en fase de vapor a $\leq -150^{\circ}\text{C}$ hasta inmediatamente antes de la preparación para la administración. No volver a congelar.

La seguridad del transporte y la calidad del producto durante el envío se controlan a través de los proveedores de servicios de transporte y de los expedidores. En el momento de la preparación de la dosis, debe confirmarse el almacenamiento del medicamento a $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Además, la conciliación producto-paciente debe realizarse cotejando la información de este documento con 1) el envase de cartón (coincidiendo con el PFPIN y el número FDP) y con 2) la etiqueta del vial (coincidiendo con el número de lote y la identificación del donante).

7. FECHA DE CADUCIDAD Y OTRA INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL LOTE

INFORMACIÓN SOBRE EL LOTE SUMINISTRADO

El siguiente lote fue fabricado e incluido en este envío:

| | | |
|--|--------------------------------|--|
| Número de lote | | |
| Identidad del donante | | |
| Número de producto farmacéutico terminado (FDP) | | |
| Número de viales | | |
| Concentración real (células T viables/ml) | | |
| Fecha de caducidad | | |
| Marcadores del citomegalovirus (CMV) de células donadas/donantes | Anticuerpos IgM | |
| | Anticuerpos IgG | |
| | Prueba de ácido nucleico (NAT) | |

PERFIL HLA DEL LOTE DEL PRODUCTO (restricciones **en rojo negrita**)

| HLA | ALELO 1 | ALELO 2 |
|------|---------|---------|
| A | | |
| B | | |
| C | | |
| DRB1 | | |
| DQB1 | | |

8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los medicamentos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con normativa local sobre la manipulación de los residuos de material de origen humano.

9. CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

| | |
|---|--|
| Número de Identificación del Paciente de Pierre Fabre (PFPIN) | |
| Identificación del paciente de la institución | |
| Peso corporal del paciente (kg) | |
| SEC | |

10. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Francia

11. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1700/001

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células /ml dispersión inyectable tabelecleucel (células T viables específicas del EBV)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que empiecen a administrarle este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ebvallo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Ebvallo
3. Cómo se administra Ebvallo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ebvallo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ebvallo y para qué se utiliza

Ebvallo contiene el principio activo tabeclleucel.

Tabeclleucel es una inmunoterapia alogénica con células T. Se denomina inmunoterapia alogénica porque las células sanguíneas utilizadas para fabricar este medicamento proceden de donantes humanos que no tienen relación familiar alguna con el paciente que está siendo tratado. Ebvallo se fabrica en un laboratorio a partir de células T (un tipo de glóbulo blanco) de un donante sano que es inmune al virus de Epstein-Barr. Estas células han sido seleccionadas individualmente para que coincidan con el paciente que recibe Ebvallo. Ebvallo se administra mediante una inyección en una vena.

Ebvallo se utiliza para tratar un tipo de cáncer poco frecuente llamado enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva al virus de Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD) para adultos y niños a partir de los 2 años. Algunas personas experimentan esta enfermedad meses o años después de haber recibido un trasplante. Los pacientes habrán recibido tratamiento con otros medicamentos para esta enfermedad, como anticuerpos monoclonales o quimioterapia antes de recibir Ebvallo.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Ebvallo

No le deben administrar Ebvallo

- si es alérgico al tabeclleucel o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, pida consejo a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Ebvallo si:

- ha recibido un trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea, por lo que su médico puede vigilarle para detectar signos y síntomas de rechazo del trasplante.
 - tiene 65 años de edad o más, por lo que su médico puede controlarlo para detectar efectos secundarios graves.
- Ebvallo debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Consulte a su médico o enfermero después de que le administren Ebvallo si:

- tiene signos y síntomas de reacción de exacerbación tumoral. Dependiendo de la localización del tumor, Ebvallo puede causar un efecto secundario llamado reacción de exacerbación tumoral. El tumor o el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos puede ser repentinamente doloroso o aumentar de tamaño y puede causar problemas en los órganos próximos al tumor. La reacción de exacerbación tumoral se produce generalmente en los primeros días después de recibir Ebvallo. Su médico le controlará después de las primeras dosis para ver si el tumor o el ganglio linfático pueden crecer lo suficiente como para causar problemas. Su médico puede administrarle otros medicamentos para tratar/prevenir la reacción de exacerbación tumoral.
- tiene signos y síntomas de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), síntomas como erupción cutánea, alteración de las enzimas hepáticas en sangre, coloración amarilla de la piel, náuseas, vómitos, diarrea y heces con sangre.
- tiene signos y síntomas de una reacción inmunitaria grave denominada síndrome de liberación de citocinas (SLC), como fiebre, escalofríos, presión arterial baja y dificultad para respirar.
- tiene signos y síntomas de una reacción inmunitaria grave llamada síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS), como disminución del nivel de conciencia, confusión, convulsiones e inflamación del cerebro.
- tiene signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, como fiebre.

Un componente de Ebvallo llamado dimetilsulfóxido (DMSO) puede causar una reacción alérgica. Su médico o enfermero vigilarán los signos y síntomas de una reacción alérgica. Ver sección 2 “Ebvallo contiene sodio y dimetilsulfóxido (DMSO)”.

Ebvallo se analiza para detectar la presencia de microbios infecciosos, pero queda un pequeño riesgo de infección. Su médico o enfermero vigilarán los signos y síntomas de infecciones y proporcionarán tratamiento cuando sea necesario.

Después del tratamiento con Ebvallo no debe donar sangre, órganos, tejidos ni células.

Otros medicamentos y Ebvallo

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Antes de que se le administre Ebvallo, informe a su médico o enfermero si está tomando algún medicamento, como quimioterapia o corticosteroides, Si está recibiendo quimioterapia, este medicamento puede afectar la eficacia de Ebvallo. Si está tomando corticosteroides, su médico debe reducir la dosis de corticosteroides.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento. Esto se debe a que se desconocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, y puede dañar al feto o al lactante. Ebvallo no está recomendado durante el embarazo y en mujeres que podrían quedarse embarazadas y no utilizan métodos anticonceptivos.

- Si está embarazada o cree que puede estarlo después haya empezado el tratamiento con Eivallo, hable con su médico inmediatamente.
- Hable con su médico sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos.
- Consulte a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de hacerlo. Su médico la ayudará a decidir si interrumpe la lactancia o interrumpe el tratamiento con Eivallo, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de Eivallo para la madre.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Eivallo sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña. Si experimenta alteraciones del pensamiento o en su nivel de alerta después de haber sido tratado con este medicamento, no conduzca ni maneje máquinas e informe a su médico inmediatamente.

Eivallo contiene sodio y dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, esto es esencialmente ‘exento de sodio’.

Este medicamento contiene 100 mg de DMSO por ml. Consulte la Sección 2 “Advertencias y precauciones”.

3. Cómo se administra Eivallo

Eivallo siempre será administrado por un médico o enfermero en un centro de tratamiento.

Su médico o enfermero le administrarán Eivallo en una vena. Esto suele durar entre 5 y 10 minutos por cada inyección.

Cada ciclo de tratamiento consta de 35 días. Se le dará 1 inyección semanal durante 3 semanas seguidas de, aproximadamente 2 semanas de observación para ver si necesitará más de un ciclo. Su médico decidirá el número de ciclos que recibirá en función de cómo responda su enfermedad a Eivallo.

Antes de que le administren Eivallo

Su médico o enfermero vigilarán sus constantes vitales antes de cada inyección.

Después de que le administren Eivallo

Su médico o enfermero vigilarán sus constantes vitales, incluida la presión arterial, durante 1 hora después la inyección.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios después de recibir Eivallo.

- Reacción de exacerbación tumoral con síntomas como dificultad para respirar, alteraciones del pensamiento o en el nivel de alerta, dolor en la zona del tumor, ganglios linfáticos sensibles e inflamados en la zona del tumor, fiebre baja.
- Enfermedad de injerto contra huésped (EICH), con síntomas como erupción cutánea, alteración de las enzimas hepáticas en sangre, coloración amarilla de la piel, náuseas, vómitos, diarrea y heces con sangre.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Fiebre
- Diarrea
- Cansancio
- Náuseas
- Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- Disminución del apetito
- Disminución del nivel de sodio en sangre
- Dolor o malestar abdominal
- Disminución del número de glóbulos blancos (incluidos los neutrófilos)
- Aumento de las enzimas del hígado en sangre
- Estreñimiento
- Aumento de la cantidad de la fosfatasa alcalina en sangre
- Disminución del nivel de oxígeno
- Deshidratación
- Presión arterial baja
- Nariz congestionada
- Erupción cutánea, posiblemente enrojecida, con bultos o con pus

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Mareo
- Dolor de cabeza
- Disminución del nivel de magnesio, potasio o calcio en sangre
- Picor
- Escalofríos
- Disminución del número de glóbulos blancos (linfocitos)
- Disminución del número de glóbulos blancos (los neutrófilos) con fiebre
- Debilidad muscular
- Dolor articular, hinchazón y rigidez
- Aumento del nivel de creatinina en sangre
- Sibilancias
- Confusión y desorientación
- Dolor de espalda
- Dolor muscular
- Infección de nariz y garganta
- Dolor torácico
- Aumento del nivel de lactato deshidrogenasa en sangre
- Inflamación del colon
- Dolor
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Gases
- Delirio
- Disminución del nivel de conciencia
- Sofocos
- Inflamación de los pulmones
- Somnolencia
- Latidos rápidos del corazón
- Dolor tumoral
- Disminución del nivel de fibrinógeno en sangre (una proteína implicada en la formación de coágulos)
- Flatulencia

- Hinchazón
- Úlcera cutánea
- Coloración azul de la piel debido a los bajos niveles de oxígeno
- Dificultad o dolor al defecar
- Deterioro del estado general
- Adormecimiento, hormigueo o sensación de ardor en las manos o los pies
- Sangrado en los pulmones
- Decoloración de la piel
- Infección cutánea
- Destrucción de tejidos blandos
- Tos persistente

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eivallo

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de almacenar este medicamento y desechar correctamente cualquier producto no utilizado. La siguiente información está dirigida a profesionales de la salud.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad se proporciona en la hoja de información del lote (HIL) y en el envase.

Conserve Eivallo congelado en nitrógeno líquido en la fase de vapor a una temperatura de -150°C o menor hasta que sea descongelado para su uso.

El medicamento debe descongelarse y diluirse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación. La administración debe completarse dentro de las 3 horas desde el inicio de la descongelación.

Almacenar entre 15°C y 25°C después de completar la descongelación y la dilución. Proteja el producto de la luz. No vuelva a congelar. No irradiar.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eivallo

- Eivallo contiene tabecléucel a una concentración aproximada de $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ células/ml.
- Los demás componentes (excipientes) son dimetilsulfóxido, albúmina sérica humana, solución salina tamponada con fosfato. Ver sección 2 «Eivallo contiene sodio y dimetilsulfóxido (DMSO)».

Aspecto de Eivallo y contenido del envase

Eivallo es una dispersión celular inyectable traslúcida de incolora a ligeramente amarilla.

Eivallo se suministra en envases individuales para cada paciente que contienen entre 1 vial y 6 viales de acuerdo con la dosis requerida específica del paciente. Cada vial contiene 1 ml de este medicamento.

Titular de la autorización de comercialización

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Es importante que lea todo el contenido de este procedimiento antes de administrar Ebvallo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

- Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Ebvallo deben tomar las precauciones adecuadas (uso de guantes y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

- La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente (PFPIN e identificación del paciente de la institución) que figuran en la hoja de información del lote de Ebvallo (HIL) y en el envase. La conciliación producto-paciente debe realizarse cotejando la información del HIL con 1) el envase (coincidiendo con el PFPIN y el número de FDP) y con 2) la etiqueta del vial (coincidiendo con el número de lote y la identificación del donante). No prepare ni administre Ebvallo si no se puede confirmar la identidad del paciente o la conciliación producto-paciente. Antes de la descongelación, asegurarse de que se han completado los cálculos de dosis requeridos, de que se dispone de todos los materiales

necesarios para preparar la dosis y de que el paciente se encuentra en el lugar de la administración y ha sido evaluado clínicamente.

Cálculo de la dosis

- Consulte la hoja de información del lote (HIL) adjunta en el envase de cartón para obtener información sobre la concentración de células por vial.
- Nota: La concentración de células T viables que aparece en el HIL y en el envase es la concentración real de cada vial. Puede ser diferente de la concentración nominal que figura en la etiqueta del vial, que no debe utilizarse para calcular la preparación de la dosis. Cada vial contiene 1 ml de volumen administrable.

Preparar el diluyente

- Seleccionar el volumen de diluyente adecuado (30 ml para un peso del paciente \leq 40 kg; 50 ml para un peso del paciente $>$ 40 kg).
- Extraer asépticamente el volumen seleccionado de diluyente en la jeringa dosificadora.

Descongelación

- El proceso de descongelación de Ebvallo puede comenzar después de que el paciente esté en el lugar y haya sido evaluado clínicamente.
- Extraiga el recipiente de almacenamiento suministrado con nitrógeno líquido en fase de vapor a $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
- El/los vial/es congelado/s de Ebvallo debe(n) colocarse dentro de una bolsa estéril durante la descongelación para protegerla(s) de la contaminación y descongelarse en posición vertical en un baño de agua a 37°C o en una cámara de descongelación seca.
- Registre el tiempo de inicio de la descongelación. Mientras se descongela el medicamento, agite suavemente el/los vial/es del producto hasta que se descongele completamente por inspección (aproximadamente de 2,5 a 15 minutos). El producto debe ser retirado del dispositivo de descongelación inmediatamente después de completar la descongelación.
- La preparación de la dosis debe completarse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación.
- El producto descongelado o preparado no debe volver a congelarse. No irradiar.

Dilución y preparación de la dosis

- Invierta suavemente el(los) vial(es) hasta que la dispersión celular se mezcle.
- Extraiga asépticamente el volumen necesario de la dispersión celular del vial o los viales de producto suministrados a la jeringa de extracción del producto utilizando una aguja no filtrada de calibre 18.
- Transfiera asépticamente la dispersión celular de la jeringa de extracción del producto a la jeringa de dosificación (previamente llena de diluyente). Asegúrese de que se transfiere todo el contenido de la jeringa de extracción del producto.
- Inspeccione Ebvallo diluido en la jeringa dosificadora: la dispersión celular de la dosis debe aparecer como una solución translúcida y turbia. Si aparecen grumos visibles, continúe mezclando suavemente la solución. Los pequeños grumos de material celular deben dispersarse con una suave mezcla manual.
- Mantenga Ebvallo entre 15°C y 25°C durante la preparación y administración de la dosis. La preparación de la dosis debe completarse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación. La administración debe completarse en el plazo de 3 horas desde el inicio de la descongelación.

Administración

- Administre Eivallo como dosis única por vía intravenosa después de la dilución.
- Conectar la jeringa del medicamento final al catéter intravenoso del paciente e inyecte durante 5 a 10 minutos.
- Una vez que la jeringa haya suministrado todo el Eivallo, lavar la línea intravenosa con ≥ 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).

Medidas a adoptar en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de material de origen humano, que pueden incluir el lavado de la piel contaminada y la retirada de la ropa contaminada. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Eivallo deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Eivallo (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de acuerdo con la normativa local sobre la manipulación de material de origen humano.