

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células/mL dispersão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição Geral

Ebvallo (tabelecleucel) é uma imunoterapia alogénica de células T específicas para o vírus Epstein-Barr (EBV), que é dirigida e elimina as células EBV-positivas de forma restrita ao antígeno leucocitário humano (HLA). Tabelecleucel é produzido a partir de células T colhidas de doadores humanos. Cada lote de Ebvallo é testado quanto à especificidade de lise de alvos EBV⁺, restrição HLA de células T de lise específica e verificação da baixa alorreatividade. É selecionado um lote de Ebvallo para cada doente a partir do inventário do medicamento existente com base numa restrição HLA adequada.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco contém 1 mL de volume administrável de Ebvallo numa concentração de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células T viáveis/mL de dispersão injetável. As informações quantitativas sobre a concentração real, perfil HLA e cálculo da dose do doente são fornecidas na Ficha Informativa do Lote (FIL) incluída no transportador usado para transportar o medicamento.

O número total de frascos para injetáveis em cada embalagem (entre 1 e 6 frascos) corresponde à dose necessária para cada doente a nível individual, dependendo do peso corporal do doente (ver secções 4.2 e 6.5).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 100 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por mL.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável.

Uma dispersão celular translúcida, incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ebvallo é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos e pediátricos, com idade igual ou superior a 2 anos, com doença linfoproliferativa pós-transplante positiva para o vírus Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD), recidivante ou refratária, que tenham recebido pelo menos uma terapêutica prévia. Para doentes com transplante de órgãos sólidos, a terapêutica prévia inclui quimioterapia, a menos que a quimioterapia seja inadequada.

4.2 Posologia e modo de administração

Ebvallo deve ser administrado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro, num ambiente controlado em que existam instalações adequadas para gerir reações adversas, incluindo aquelas que requerem medidas de emergência.

Posologia

O tratamento consiste em doses múltiplas para injeção contendo uma dispersão de células T viáveis em um ou mais frascos para injetáveis.

A dose recomendada de Ebvallo contém 2×10^6 células T viáveis por kg de peso corporal do doente.

Cálculos da dose

Peso do doente (kg) \times dose alvo (2×10^6 células T viáveis/kg) = Células T viáveis a administrar

Células T viáveis a administrar \div Concentração real (células T viáveis/mL)* = Volume necessário de dispersão celular descongelada (mL)**

*Consultar a Ficha Informativa do Lote (FIL) anexa e a embalagem para informação relativa à concentração real de células por frasco.

**Volume de dispersão celular descongelada necessário para diluição, ver secção 6.6.

Nota: A concentração de células T viáveis na FIL e na embalagem corresponde à concentração real de cada frasco. Isto pode ser diferente da concentração nominal listada no rótulo do frasco, que não deve ser usada para os cálculos de preparação da dose. Cada frasco contém 1 mL de volume administrável.

O medicamento é administrado ao longo de múltiplos ciclos de 35 dias, durante os quais os doentes recebem Ebvallo nos dias 1, 8 e 15, seguido de um período de observação até ao dia 35. A resposta é avaliada por volta do dia 28.

O número de ciclos do medicamento a administrar é determinado pela resposta ao tratamento apresentado na Tabela 1. Se não for obtida uma resposta completa ou parcial, os doentes podem mudar para um lote de Ebvallo com uma restrição diferente de HLA (até 4 restrições diferentes) selecionado do inventário do produto existente.

Tabela 1: Algoritmo de tratamento

Resposta observada ^a	Ação
Resposta completa (RC)	Administrar outro ciclo de Ebvallo com a mesma restrição HLA. Se o doente atingir 2 RC consecutivas (resposta máxima), não é recomendado nenhum tratamento adicional com Ebvallo.
Resposta parcial (RP)	Administrar outro ciclo de Ebvallo com a mesma restrição HLA. Se o doente atingir 3 RP consecutivas (resposta máxima), não é recomendado nenhum tratamento adicional com Ebvallo.
Doença estável (DE)	Administrar outro ciclo de Ebvallo com a mesma restrição HLA. Se o ciclo subsequente resultar numa segunda DE, administrar Ebvallo com uma restrição HLA diferente.
Doença progressiva (DP)	Administrar outro ciclo de Ebvallo com uma restrição HLA diferente.
Resposta indeterminada (RI)	Administrar outro ciclo de Ebvallo com a mesma restrição HLA. Se o ciclo subsequente resultar numa segunda RI, administrar Ebvallo com uma restrição HLA diferente.

^a Uma resposta completa no final de um ciclo seguida de resposta parcial ou de outra resposta em qualquer ciclo subsequente é considerada doença progressiva.

Monitorização

É recomendada a monitorização dos sinais vitais imediatamente antes de cada injeção de Ebvallo, no período de 10 minutos após a conclusão da injeção e 1 hora após o início da injeção (ver secção 4.4).

Omissão de doses

Se um doente não receber uma dose, a dose omissa deverá ser administrada o mais rápido possível.

Populações Especiais

Idosos

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.1). Ebvallo deve ser utilizado com precaução em idosos (ver secção 4.4).

Compromisso hepático e renal

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A posologia e a administração em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos são as mesmas que para doentes adultos.

A segurança e eficácia de Ebvallo em doentes pediátricos com menos de 2 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ebvallo destina-se apenas a utilização intravenosa.

Administração

- Administrar Ebvallo numa dose única, por via intravenosa, após diluição.
- Conectar a seringa com o medicamento final ao cateter intravenoso do doente e injetar durante 5 a 10 minutos.
- Assim que Ebvallo for totalmente dispensado da seringa, lavar o tubo intravenoso com ≥ 10 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Para instruções detalhadas sobre a preparação, exposição acidental e eliminação do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para assegurar a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos após a data de validade do medicamento.

Reação de exacerbação tumoral (RET)

Ocorreu RET com a utilização de Ebvallo, geralmente nos primeiros dias após a administração do tratamento. A RET apresenta-se como uma reação inflamatória aguda envolvendo localizações

tumorais, que pode incluir um aumento súbito e doloroso do tamanho do tumor ou aumento dos gânglios linfáticos envolvidos na doença. A RET pode mimetizar a progressão da doença.

Os doentes com uma elevada carga tumoral antes do tratamento apresentam um maior risco de RET grave. Dependendo da localização do tumor ou da linfadenopatia, podem surgir complicações (por ex. desconforto respiratório e perturbações cognitivas) por efeito de massa, incluindo compressão/obstrução das estruturas anatómicas adjacentes. Pode ser considerado o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou radioterapia localizada antes da administração de Ebvallo para os doentes nos quais a localização do tumor pode potencialmente levar a complicações. Os doentes devem ser monitorizados de forma apertada relativamente a sinais e sintomas de RET, especialmente durante o primeiro ciclo.

Doença de enxerto contra hospedeiro (DECH)

Foi notificada DECH após o tratamento com Ebvallo. Isto poderá estar relacionado com a diminuição ou descontinuação de terapêuticas imunossupressoras para o tratamento da PTLD e não a uma ação direta de Ebvallo. O benefício do tratamento com Ebvallo *versus* o risco de possível DECH deve ser considerado. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de DECH, tais como erupção cutânea, enzimas hepáticas séricas anormais, icterícia, náuseas, vômitos, diarreia e fezes com sangue.

Rejeição de transplante de órgãos sólidos

Foi notificada rejeição do transplante de órgãos sólidos após o tratamento com Ebvallo. O tratamento com Ebvallo pode aumentar o risco de rejeição nos recetores de transplante de órgãos sólidos. Isto poderá estar relacionado com a diminuição ou descontinuação de terapêuticas imunossupressoras para o tratamento da PTLD e não a uma ação direta de Ebvallo. O benefício do tratamento com Ebvallo *versus* o risco de possível rejeição de transplante de órgãos sólidos deve ser considerado antes do início do tratamento. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de rejeição de transplante de órgãos sólidos.

Rejeição de transplante de medula óssea

Existe um potencial risco de rejeição de transplante de medula óssea baseada em reações imunológicas humorais ou mediadas por células. Não foi notificado qualquer evento de rejeição de transplante de medula óssea nos estudos clínicos. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de rejeição de transplante de medula óssea.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Foi notificada SLC após o tratamento com Ebvallo. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de SLC, tais como pirexia, arrepios, hipotensão e hipoxia. O diagnóstico de SLC requer a exclusão de outras causas de resposta inflamatória sistémica, incluindo infeção. A SLC deve ser tratada segundo o critério do médico, com base na apresentação clínica do doente.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (SNACI)

Foi notificada SNACI após o tratamento com Ebvallo. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de SNACI, tais como diminuição do estado de consciência, confusão, convulsões e edema cerebral. O diagnóstico de SNACI requer a exclusão de outras causas.

Reações relacionadas com a perfusão

Após a injeção de Ebvallo, foram notificadas reações relacionadas com a perfusão, tais como pirexia e dor no peito não cardíaca. Os doentes devem ser monitorizados, durante pelo menos 1 hora após o tratamento, relativamente a sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, devido ao dimetilsulfóxido (DMSO) de Ebvallo.

Transmissão de agentes infecciosos

Ebvallo é obtido a partir de células sanguíneas de dadores humanos. Os dadores são rastreados e têm testes negativos para agentes e doenças transmissíveis relevantes, incluindo VHB, VHC e VIH. Embora os lotes de tabeceleucel sejam testados quanto à esterilidade, micoplasma e agentes adventícios, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos.

Alguns lotes de tabeceleucel são fabricados a partir de dadores positivos para citomegalovírus (CMV). Todos os lotes são testados de modo a assegurar que não existe qualquer deteção de agentes adventícios, incluindo CMV. Durante o desenvolvimento clínico, os lotes de tabeceleucel com origem em dadores positivos para CMV foram administrados a doentes negativos para CMV quando não estava disponível um lote apropriado derivado de um dador seronegativo para CMV. Não foi observada seroconversão nesta subpopulação.

Consequentemente, os profissionais de saúde que administram Ebvallo devem monitorizar os doentes relativamente a sinais e sintomas de infeção após o tratamento e tratá-los de forma adequada, se necessário.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Ebvallo não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Doentes idosos

Os dados disponíveis na população idosa são limitados. Com base nos dados disponíveis, a população idosa (≥ 65 anos de idade) poderá apresentar um risco aumentado de eventos adversos graves que levam a hospitalização/hospitalização prolongada, perturbações do foro psiquiátrico, vasculopatias e infeções e infestações. Ebvallo deve ser usado com precaução nos doentes idosos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Terapêuticas imunossupressoras e citotóxicas

Alguns medicamentos administrados concomitantemente ou recentemente, incluindo quimioterapia (sistémica ou intratecal), terapêuticas à base de anticorpos anti células T, fotoferece extracorporal ou brentuximab vedotina podem afetar a eficácia de Ebvallo. Ebvallo apenas deve ser administrado após um período de *washout* adequado desses agentes.

Para os doentes a receber terapêutica corticoide crónica, a dose desses medicamentos deve ser reduzida tanto quanto clinicamente seguro e adequado; recomenda-se que não seja superior a 1 mg/kg por dia de prednisona ou equivalente. Eivallo não foi avaliado em doentes a receber corticosteroides em doses superiores a 1 mg/kg por dia de prednisona ou equivalente.

Nos estudos clínicos, os doentes receberam ciclosporina, tacrolímus, sirolímus e outras terapêuticas imunossupressoras na dose mais baixa considerada clinicamente segura e adequada.

Anticorpos anti-CD20

Como os dados de caracterização *in vitro* demonstraram a ausência de expressão de CD20 no tabeclleucel, não se prevê que os tratamentos com anticorpos anti-CD20 possam afetar a atividade de tabeclleucel.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de tabeclleucel na gravidez. Não foram realizados estudos de reprodução animal e de toxicidade de desenvolvimento com tabeclleucel. Desconhece-se se tabeclleucel tem potencial para ser transferido para o feto ou se pode causar lesões no feto quando administrado a mulheres grávidas. Eivallo não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto.

Não existem dados suficientes sobre a exposição de modo a ser feita uma recomendação relacionada com a duração da contraceção após o tratamento com Eivallo.

Amamentação

Desconhece-se se tabeclleucel é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. As mulheres a amamentar devem ser informadas sobre os potenciais riscos para a criança amamentada. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção da terapêutica com tabeclleucel, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de tabeclleucel na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Eivallo tem uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, por ex. tonturas, fadiga (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluíram pirexia (31,1%), diarreia (26,2%), fadiga (23,3%), náuseas (18,4%), anemia (16,5%), diminuição do apetite (15,5%), hiponatremia (15,5%), dor abdominal (14,6%), diminuição da contagem de neutrófilos (14,6%), diminuição da contagem de leucócitos (14,6%), aspartato aminotransferase aumentada (13,6%), obstipação (12,6%), alanina aminotransferase aumentada (11,7%), fosfatase alcalina sérica aumentada (11,7%), hipoxia (11,7%), desidratação (10,7%), hipotensão (10,7%), congestão nasal (10,7%) e erupção cutânea (10,7%). As

reações adversas mais graves incluíram reação de exacerbação tumoral (1%) e doença de enxerto contra hospedeiro (4,9%).

Lista de reações adversas em tabela

A base de dados de segurança inclui dados de 340 doentes (EBV⁺ PTLT e outras doenças associadas ao EBV) de ensaios clínicos, um protocolo de acesso alargado e pedidos de uso compassivo. As frequências de reações adversas foram calculadas em 103 doentes do estudo ALLELE e do estudo EBV-CTL-201, dos quais foram recolhidos todos os eventos (graves e não graves). No restante programa de desenvolvimento clínico, apenas foram recolhidos os eventos graves. As reações adversas notificadas em ensaios clínicos encontram-se apresentadas na Tabela 2. As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos e por frequência: As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 2: Reações adversas identificadas com Ebvallo

Classe de sistemas de órgãos (SOC)	Reações Adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores	Frequentes
	Infeção cutânea	Frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Dor tumoral	Frequentes
	Reação de exacerbação tumoral	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequentes
	Neutropenia febril	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Doença de enxerto contra hospedeiro ^a	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequentes
	Hiponatremia	Muito frequentes
	Desidratação	Muito frequentes
	Hipomagnesemia	Frequentes
	Hipocalcemia	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado confusional	Frequentes
	Delírio	Frequentes
	Desorientação	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequentes
	Cefaleias	Frequentes
	Nível de consciência diminuído	Frequentes
	Sonolência	Frequentes
	Neuropatia sensitiva periférica	Frequentes
Cardiopatias	Taquicardia	Frequentes
Vasculopatias	Hipotensão	Muito frequentes
	Afrontamento	Frequentes
	Cianose	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Hipóxia	Muito frequentes
	Congestão nasal	Muito frequentes
	Síbio	Frequentes
	Pneumonite	Frequentes
	Síndrome da tosse das vias aéreas superiores	Frequentes
	Hemorragia pulmonar	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Náuseas	Muito frequentes
	Dor abdominal ^b	Muito frequentes
	Obstipação	Muito frequentes
	Colite	Frequentes
	Distensão abdominal	Frequentes
	Flatulência	Frequentes
	Disquesia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^c	Muito frequentes
	Prurido	Frequentes
	Úlcera cutânea	Frequentes
	Hipopigmentação cutânea	Frequentes

Classe de sistemas de órgãos (SOC)	Reações Adversas	Frequência
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular Artralgia Dor nas costas Mialgia Artrite Rigidez das articulações Necrose dos tecidos moles	Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Fadiga Arrepios Dor torácica ^d Dor Edema localizado Deterioração geral do estado físico	Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Neutropenia Leucopenia Elevação da aspartato aminotransferase Elevação da alanina aminotransferase Elevação da fosfatase alcalina sérica Linfopenia Elevação da creatinina sérica Elevação da lactato desidrogenase sérica Trombocitopenia Diminuição do fibrinogénio sérico	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Edema pós-procedimento	Frequentes

^a A doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) inclui DECH no trato gastrointestinal, DECH no fígado, erupção maculopapular (DECH cutânea)

^b A dor abdominal inclui dor abdominal, desconforto abdominal, dor na região abdominal inferior

^c A erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculo-papular, erupção cutânea pustulosa

^d A dor torácica inclui dor torácica musculoesquelética, dor torácica não cardíaca

Descrição de reações adversas selecionadas

Reação de exacerbação tumoral (RET)

Foi notificada reação de exacerbação tumoral em 1 doente (1%). O evento foi de Grau 3 e o doente recuperou. O início foi no dia da administração e a duração foi de 60 dias.

Doença de enxerto contra hospedeiro (DECH)

Foi notificada DECH em 5 (4,9%) doentes. Dois (40%) doentes apresentaram eventos de Grau 1, 1 doente (20%) de Grau 2, 1 doente (20%) de Grau 3 e 1 (20%) doente de Grau 4. Não foram notificados eventos fatais. Quatro (80%) doentes recuperaram de DECH. A mediana do tempo até ao início foi de 42 dias (intervalo: 8 a 44 dias). A mediana da duração foi de 35 dias (intervalo: 7 a 133 dias).

Imunogenicidade

Existe potencial para imunogenicidade com Ebvallo. Atualmente não existe qualquer informação que indique que a potencial imunogenicidade do Ebvallo tenha impacto na segurança ou na eficácia.

População pediátrica

Existem dados limitados em doentes pediátricos (ver secção 5.1). Oito doentes tinham idade ≥ 2 a < 6 anos, 16 doentes tinham idade ≥ 6 a < 12 anos, 17 doentes tinham idade ≥ 12 a < 18 anos. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças foram semelhantes às observadas nos adultos. Foram notificadas reações adversas de elevação da alanina aminotransferase, elevação da aspartato aminotransferase e osteomielite como sendo graves apenas em doentes pediátricos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados relacionados com a sobredosagem com Ebvallo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**, código ATC: **ainda não atribuído**

Mecanismo de ação

Ebvallo é uma imunoterapia alogénica de células T específicas para o EBV, que é dirigida e elimina as células infetadas com o EBV de forma restrita ao HLA. Ebvallo tem um mecanismo de ação equivalente ao demonstrado pelas células T endógenas circulantes nos doadores a partir dos quais o medicamento é obtido. O recetor de células T de cada população clonal no Ebvallo reconhece um peptídeo EBV num complexo com uma molécula HLA específica na superfície das células alvo (o alelo HLA restritivo) e permite que o medicamento exerça atividade citotóxica contra as células infetadas com o EBV.

Efeitos farmacodinâmicos

Em vários estudos clínicos, os níveis sistémicos de citocinas IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF α não apresentaram alterações significativas em relação à linha de base após a administração de Ebvallo.

Segurança e eficácia clínicas

O ALLELE é um estudo de Fase 3 multicêntrico, aberto, de braço único, atualmente a decorrer em 43 doentes adultos e pediátricos com EBV⁺ PTLD após transplante de órgãos sólidos (TOS) ou transplante de células hematopoiéticas (TCH) após falência de terapêutica prévia. Os doentes foram distribuídos por coortes pré-especificadas com base no tipo de transplante e falência de terapêutica prévia para EBV⁺ PTLD. A coorte TOS (29 doentes) foi constituída por doentes TOS com falência do tratamento com rituximab em monoterapia (13 doentes) e doentes TOS com falência do tratamento com rituximab mais quimioterapia (TOS-R+Q, 16 doentes). A coorte TCH (14 doentes) foi constituída por doentes TCH que não receberam rituximab. Os doentes elegíveis tiveram um TCH ou TOS prévio (rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas, intestino delgado ou qualquer combinação), um diagnóstico de EBV⁺ PTLD comprovado por biopsia com doença radiograficamente mensurável e falência do tratamento com rituximab em monoterapia ou rituximab em adição a qualquer regime de quimioterapia concomitante ou administrado sequencialmente para o tratamento da EBV⁺ PTLD. A associação quimioterapêutica administrada com mais frequência foi ciclofosfamida, cloridrato de doxorubicina, sulfato de vincristina e prednisona. Os doentes com doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) de grau ≥ 2 , PTLD ativo do sistema nervoso central (SNC), linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin clássico ou qualquer linfoma de células T foram excluídos. Os doentes receberam terapêutica anti-viral profilática convencional até 30 dias após a última dose de Ebvallo. A Tabela 3 resume as características demográficas e na linha de base das coortes TOS R+C e TCH.

Tabela 3: Resumo das características demográficas e na linha de base no ALLELE das coortes TOS R+Q e TCH

	Ebvallo TOC EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo TCH EBV⁺ PTLD^a
	Após rituximab e quimioterapia (N = 16)	Após rituximab (N = 14)
Idade		
Anos, mediana (min/max)	39,2 (16,7;81,5)	51,9 (3,2;73,2)
Homens, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Pontuação ECOG (idade ≥ 16)^c		
doentes no grupo etário	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Em falta	1 (6,3)	0
Pontuação Lansky (idade < 16)^c		
doentes no grupo etário	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
LDH elevada (idade ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Índice de prognóstico adaptado para PTLD^d (idade ≥ 16), n (%)		
Risco baixo	1 (6,3)	1 (7,7)
Risco intermédio	6 (37,5)	6 (46,2)
Risco alto	8 (50,0)	6 (46,2)
Desconhecido	1 (6,3)	0
Morfologia/histologia PTLD, n (%)		
LDGCB	10 (62,5)	10 (71,4)
Outras ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Linfoma plasmablastico	2 (12,5)	1 (7,1)
Doença Extranodal	13 (81,3)	9 (64,3)
Terapêuticas prévias		
Número mediano de terapêuticas sistêmicas prévias (min, max)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Rituximab em monoterapia, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab em monoterapia em primeira linha, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Regime contendo quimioterapia ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

LDGCB = linfoma difuso de grandes células B; EBV⁺ PTLD = doença linfoproliferativa pós-transplante positiva para o vírus Epstein-Barr; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; TCH = transplante de células hematopoiéticas; LDH = lactato desidrogenase; max = máximo; min = mínimo; TOS = transplante de órgãos sólidos; TOS R+Q = doentes TOS com falência do tratamento com rituximab mais quimioterapia

^a Os doentes receberam pelo menos uma dose de Ebvallo.

^b Os tipos de TOS incluíram rins, coração, fígado, pulmão, pâncreas, intestinos e multivisceral.

^c As percentagens para as pontuações ECOG e Lansky foram baseadas no número de doentes no grupo etário correspondente.

^d O risco de doença para os doentes com PTLD foi avaliado na linha de base usando o índice de prognóstico adaptado para a PTLD (com base na idade, pontuação ECOG e níveis séricos de LDH).

^e As morfologias não claramente LDGCB ou linfoma plasmablastico foram classificadas como Outras e foram consistentes com PTLD.

^f Os regimes quimioterapêuticos também podem ter sido combinados com rituximab ou outros agentes imunoterapêuticos.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) através de avaliação por adjudicação independente da resposta oncológica (IORA), utilizando os critérios de classificação de Lugano com a modificação dos critérios da resposta do linfoma à terapêutica imunomoduladora (LYRIC). A ORR foi obtida após administração de Ebvallo com até 2 restrições de HLA diferentes (uma mudança de restrição). Ebvallo foi selecionado para cada doente a partir do inventário do medicamento existente com base numa restrição de HLA adequada. O plano de tratamento consistiu na administração de Ebvallo por injeção intravenosa de 2×10^6 células T viáveis/kg nos dias 1, 8 e 15 seguida de um período de observação até ao dia 35, durante o qual foi avaliada a resposta por volta do dia 28. O número de ciclos de Ebvallo a administrar aos doentes foi

determinado pela resposta ao tratamento conforme apresentado na Tabela 1 (ver secção 4.2). Dezassete (39,5%) doentes necessitaram de tratamento com um lote de Eivallo que tinha uma restrição de HLA diferente (mudança de restrição). Desses 17 doentes, 15 receberam uma mudança de restrição, 2 receberam 2 mudanças de restrição e 5 (29,4%) doentes atingiram uma primeira resposta após a primeira mudança de restrição. A Tabela 4 resume os resultados de eficácia das coortes TOS R+Q e TCH.

Tabela 4: Resumo dos resultados de eficácia no ALLELE das coortes TOS R+Q e TCH

	Eivallo TOS EBV⁺ PTLD^a	Eivallo TCH EBV⁺ PTLD^a
	Após rituximab e quimioterapia (N = 16)	Após rituximab (N = 14)
Taxa de Resposta Objetiva^{b, c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
IC 95%	29,9; 80,2	23,0; 77,0
Melhor resposta global^c, n (%)		
Resposta completa	5 (31,3)	6 (42,9)
Resposta parcial	4 (25,0)	1 (7,1)
Doença estável	0	3 (21,4)
Doença progressiva	4 (25,0)	2 (14,3)
Não avaliável	3 (18,8)	2 (14,3)
Tempo até à resposta^c (primeira resposta completa ou resposta parcial)		
Mediana (min, max) do tempo até à resposta, meses	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Duração da resposta^c		
Mediana (min, max) do seguimento na resposta, meses	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Mediana da DOR, meses (IC 95%)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Doentes com uma resposta duradoura (DOR > 6 meses), n	4	6
Mediana da duração da resposta completa, meses (IC 95%)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; EBV⁺ PTLD = doença linfoproliferativa pós-transplante positiva para o vírus Epstein-Barr; TCH = transplante de células hematopoiéticas; KM = Kaplan-Meier; max = máximo; min = mínimo; NE = não estimável; TOS = transplante de órgãos sólidos; TOS R+Q = doentes TOS com falência do tratamento com rituximab mais quimioterapia

^a Os doentes receberam pelo menos uma dose de Eivallo.

^b A taxa de resposta objetiva foi a proporção de doentes que atingiram uma resposta (resposta completa ou resposta parcial).

^c Resposta avaliada por adjudicação da resposta oncológica independente (IORA).

Populações Especiais

Idosos

Com base em dados limitados, não foram observadas diferenças gerais em termos de eficácia nos doentes com idade ≥ 65 anos e mais jovens. Dezassete doentes tinham idade ≥ 65 a < 75 anos, 3 doentes tinham ≥ 75 a < 85 anos, nenhum doente tinha ≥ 85 anos.

População pediátrica

Os doentes pediátricos com EBV⁺ PTLD, com idade igual ou superior a 2 anos foram tratados com Eivallo. Oito doentes tinham ≥ 2 a < 6 anos de idade, 16 doentes tinham ≥ 6 a < 12 anos de idade, 17 doentes tinham ≥ 12 a < 18 anos de idade. Com base em dados limitados, os resultados de eficácia e segurança em doentes pediátricos foram consistentes com os observados nos adultos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Eivallo em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença linfoproliferativa pós-transplante associada ao vírus Epstein-Barr (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração de Ebvallo, os linfócitos T citotóxicos dirigidos ao EBV em circulação mostram um aumento mediano de 1,33- vezes desde a linha de base até à expansão do pico. Os respondedores demonstram um aumento da mediana de 1,74- vezes, enquanto os não respondedores mostram uma diminuição da mediana de 0,67-vezes. O momento específico desta expansão varia bastante de doente para doente. No entanto, foi demonstrado que o pico da expansão está correlacionado com a resposta a Ebvallo.

Ebvallo é um produto de células T expandidas *ex vivo* que não é geneticamente modificado. Assim, dada a natureza e o uso pretendido do medicamento, os estudos convencionais, incluindo absorção, distribuição, metabolismo e excreção, não são aplicáveis.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

A segurança e a eficácia de tabelecleucel não foram estudadas em doentes com compromisso renal ou hepático grave. No entanto, a influência do compromisso renal ou hepático na farmacocinética de tabelecleucel é considerada como muito improvável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ebvallo é composto por células T humanas que não são geneticamente modificadas. Assim, ensaios *in vitro* e estudos em modelos *ex vivo* ou modelos *in vivo* não podem avaliar e prever com precisão as características toxicológicas deste medicamento em humanos. Deste modo, não foram realizados estudos convencionais de toxicologia, carcinogenicidade, genotoxicidade, mutagenicidade e toxicologia reprodutiva com Ebvallo.

Estudos realizados em modelos animais imunodeficientes para EBV⁺ PTLD não revelaram sinais evidentes de toxicidade (por ex. perda de atividade ou de peso) associados a uma dose única de Ebvallo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dimetilsulfóxido
Albumina sérica humana
Tampão fosfato salino

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

5 anos quando conservado na fase de vapor de azoto líquido a ≤ -150 °C. A data de fabrico do lote do medicamento (DF) está indicada no frasco. A data de validade é fornecida na Ficha Informativa do Lote e na embalagem.

O medicamento deve ser descongelado e diluído no período de 1 hora após o início da descongelação. A administração deverá estar concluída no período de 3 horas após o início da descongelação (ver secção 6.6).

Conservar entre 15 °C e 25 °C após a descongelação e a diluição estarem concluídas. Proteger da luz. Não voltar a congelar. Não irradiar.

6.4 Precauções especiais de conservação

A embalagem de Ebvallo deve ser conservada na fase de vapor de azoto líquido a ≤ -150 °C até imediatamente antes da preparação para administração. O transportador de vapor de azoto líquido fornecido pode manter a temperatura adequada desde que o transportador é selado até à dose programada. A temperatura deve ser monitorizada regularmente. São permitidos três desvios de temperatura até -80 °C.

Para condições de conservação após descongelação e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ebvallo é fornecido em frascos para injetáveis de copolímero de ciclo-olefina de 2 mL, com uma tampa de elastómero termoplástico contendo 1 mL de volume de dispersão celular administrável.

A embalagem contém um número variável de frascos para injetáveis (entre 1 e 6 frascos), de acordo com a dose necessária específica para cada doente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a tomar antes do manuseamento ou administração do medicamento

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiam Ebvallo têm de tomar precauções adequadas (utilizar luvas e óculos) para evitar a potencial transmissão de doença infecciosas.

Preparação antes da administração

A identidade do doente deve corresponder aos identificadores do doente (NIDPF e ID do Doente na Instituição) na Ficha Informativa do Lote (FIL) de Ebvallo anexa e na embalagem. Deverá ser realizada a reconciliação produto-doente comparando a informação da FIL com 1) a embalagem (NIDPF e Número do PA correspondente) e com 2) o rótulo do frasco (Número do Lote e ID do Dador correspondentes). Não preparar ou administrar Ebvallo se não for possível confirmar a identidade do doente ou a reconciliação produto-doente. Antes de descongelar, certifique-se de que os cálculos da dose necessários estão concluídos (ver secção 4.2), que todos os materiais necessários para preparar a dose estão disponíveis e que o doente se encontra no centro e foi clinicamente avaliado.

Materiais necessários para a preparação da dose

- Seringas estéreis:
 - Seringa doseadora (selecione um tamanho de seringa onde caiba o diluente necessário [ver *Preparação do diluente*] e o volume de dispersão celular)
 - Seringa para extrair o produto [selecione um tamanho de seringa que permita medir de forma adequada e onde caiba o volume calculado necessário de dispersão celular (ver secção 4.2)]
- Diluente (solução injetável, estéril, não pirogénica de múltiplos eletrólitos Tipo 1 pH 7.4)
- Dispositivos asséticos para transferência do produto (agulhas de seringa não filtradas de calibre 18, adaptador Luer Lock e tampa Luer Lock)

Preparação do diluente

- Selecione o volume de diluente adequado (30 mL para um doente com peso ≤ 40 kg; 50 mL para um doente com peso > 40 kg).
- Aspire asseticamente o volume de diluente selecionado para a seringa doseadora.

Descongelamento

- O processo de descongelamento de Ebvallo pode começar após a comparência e avaliação clínica do doente no centro.
- Retire a embalagem da fase de vapor do azoto líquido a ≤ -150 °C.
- O(s) frasco(s) congelado(s) de Ebvallo deve(m) ser colocado(s) num saco estéril durante a descongelamento de modo a proteger relativamente a contaminação e descongelado(s) na posição vertical, em banho-maria a 37 °C, ou numa câmara de descongelamento a seco.
- Registe o início do tempo de descongelamento. Enquanto o medicamento descongela, agite cuidadosamente o(s) frasco(s) do medicamento até descongelar totalmente por inspeção (aproximadamente 2,5 a 15 minutos). O medicamento deve ser retirado do dispositivo de descongelamento imediatamente após a conclusão da descongelamento.
- A preparação da dose deve ser concluída no período de 1 hora a partir do início da descongelamento.
- O medicamento descongelado ou preparado não deverá ser novamente congelado. Não irradiar.

Diluição e preparação da dose

- Inverta cuidadosamente o(s) frasco(s) até que a dispersão celular fique misturada.
- Retire asseticamente o volume necessário de dispersão celular do(s) frasco(s) do medicamento fornecido para a seringa de extração usando uma agulha não filtrada de calibre 18 (ver secção 4.2).
- Transfira asseticamente a dispersão celular da seringa de extração do produto para a seringa doseadora (previamente cheia com diluente). Assegure-se de que todo o conteúdo é transferido da seringa de extração do medicamento.
- Inspeccione o Ebvallo diluído na seringa doseadora: a dispersão celular deverá ser uma solução translúcida e turva. Se forem visíveis aglomerados, continue a misturar cuidadosamente a solução. Pequenos aglomerados de material celular devem ser dispersos agitando cuidadosamente com a mão.
- Mantenha Ebvallo entre 15 °C e 25 °C durante a preparação e a administração da dose. A preparação da dose deverá ser concluída no período de 1 hora a partir do início da descongelamento. A administração da dose deverá ser concluída no período de 3 horas a partir do início da descongelamento.

Medidas a tomar no caso de exposição acidental

No caso de exposição acidental, devem ser seguidas as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana, que poderão incluir lavagem da pele contaminada e remoção de vestuário contaminado. As superfícies de trabalho e os materiais que tenham estado potencialmente em contacto com Ebvallo devem ser descontaminados com desinfetante adequado.

Precauções a tomar na eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Ebvallo (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos em conformidade com as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1700/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAMENTE À SEGURANÇA E UTILIZAÇÃO EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAMENTE À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O titular da AIM deve fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia do tabeceleucel, de forma a assegurar uma monitorização adequada da segurança e eficácia do tabeceleucel no tratamento de doentes com EBV+ PTLD.	Anualmente (com reavaliação)
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Um Estudo Observacional de Segurança Pós-autorização para descrever a Segurança e a Efetividade do Tabeceleucel em doentes com doença linfoproliferativa pós-transplante positiva para o vírus Epstein-Barr num contexto de mundo real na Europa.	Submissão do protocolo: Dentro de 3 meses após a autorização de introdução no mercado Relatórios do progresso do estudo: Anualmente (com reavaliação anual)
De forma a melhor caracterizar a eficácia e segurança a longo prazo do tabeceleucel em doentes com EBV+ PTLD, o titular da AIM deve fornecer os resultados finais do estudo em curso ATA129-EBV-302: Um Estudo Multicêntrico, Aberto, de Fase 3 de Tabeceleucel para Transplante de Órgãos Sólidos ou de Células Hematopoéticas Alogénicas em Indivíduos com Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante Associada ao Vírus Epstein-Barr após Falha de Rituximab ou de Rituximab e Quimioterapia.	Relatórios intermediários: Com reavaliação anual CSR final: Dezembro de 2027

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células/mL dispersão injetável
tabelecleucel (células T viáveis específicas para o EBV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma imunoterapia alogénica de células T específicas para o vírus Epstein-Barr (EBV). Cada frasco contém 1 mL de volume administrável numa concentração de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células T viáveis/mL de dispersão injetável.
Este medicamento contém células de origem humana.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: dimetilsulfóxido, albumina sérica humana, tampão fosfato salino. Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão injetável

A embalagem contém uma dose única (entre 1 e 6 frascos para injetáveis), de acordo com a dose necessária específica para o doente. Cada frasco contém 1 mL de volume administrável.
Consultar a concentração real e a Ficha Informativa do Lote (FIL) para o cálculo da dose do doente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não descongelar o(s) frasco(s) até que o doente esteja no centro e a aguardar a administração.

Antes de descongelar, certifique-se de que:

1. Os identificadores do doente e a reconciliação produto-doente estão confirmados
2. Os cálculos da dose estão concluídos
3. Os materiais necessários estão disponíveis
4. O doente está pronto para a administração da dose

Para utilização intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar congelado na fase de vapor de azoto líquido a ≤ -150 °C até imediatamente antes da preparação para administração. Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células de sangue humano. O medicamento não utilizado ou seus resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1700/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

NIDPF:
ID do Doente na Instituição:
Número do Lote:
Número do PA:
Número de Frascos para injetáveis:
Concentração Real: $X.X \times 10^7$ células T viáveis/mL
ID do Dador:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células/mL dispersão injetável
tabelecleucel (células T viáveis específicas para o EBV)
Utilização IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot XXXXXXXXXXXX
ID do Dador XXXX-XXXX-X

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mL

6. OUTROS

DF
alogénico

INDICAÇÕES A INCLUIR NA FICHA INFORMATIVA DO LOTE (FIL) INCLUÍDA EM CADA EMBALAGEM PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células/mL dispersão injetável
tabelecleucel (células T viáveis específicas para o EBV)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma imunoterapia alogénica de células T específicas para o vírus Epstein-Barr (EBV). Cada frasco contém 1 mL de volume administrável, numa concentração de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células T viáveis/mL de dispersão injetável.

Este medicamento contém células de origem humana.

A concentração real abaixo indicada deverá ser usada para calcular a dose do doente.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE E DOSE DO MEDICAMENTO

CÁLCULO DA DOSE DO DOENTE

Volume do diluente a usar (mL) _____

Peso do doente (kg) _____

× dose alvo (2×10^6 células T viáveis/kg) =

Células T viáveis a administrar _____

÷

Concentração real (Células T viáveis/mL) _____

=

Volume necessário de dispersão celular descongelada (mL) _____

4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não descongelar o(s) frasco(s) até que o doente esteja no centro e a aguardar a administração.

Antes de descongelar, certifique-se de que:

1. Os identificadores do doente e a reconciliação produto-doente estão confirmados
2. Os cálculos da dose estão concluídos
3. Os materiais necessários estão disponíveis
4. O doente está pronto para a administração da dose

Para utilização intravenosa após diluição.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Guarde este documento e use-o quando estiver a preparar a administração de Ebvallo.

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar congelado na fase de vapor de azoto líquido a ≤ -150 °C até imediatamente antes da preparação para administração. Não voltar a congelar.

A segurança do transporte e a qualidade do produto durante o transporte são monitorizadas pelos prestadores de serviços de transporte e expedição. No momento da preparação da dose, deve ser realizada a confirmação da conservação do medicamento a ≤ -150 °C. Adicionalmente, deve ser realizada a reconciliação produto-doente comparando a informação deste documento com 1) a embalagem (NIDPF e Número do PA correspondente) e com 2) o rótulo do frasco (Número do Lote e ID do Dador correspondentes).

7. DATA DE VALIDADE E OUTRA INFORMAÇÃO ESPECÍFICA DO LOTE**INFORMAÇÃO SOBRE O LOTE FORNECIDO**

O lote que se segue foi fabricado e incluído nesta embalagem:

Número do Lote		
ID do Dador		
Número do Produto Acabado (PA)		
Número de Frascos para injetáveis		
Concentração Real (Células T viáveis/mL)		
Prazo de Validade		
Marcadores de Citomegalovírus (CMV) do Dador/Células doadas	Anticorpos IgM	
	Anticorpos IgM	
	Teste do Ácido Nucleico (TAN)	

PERFIL HLA DO LOTE DO PRODUTO (restrições a **vermelho negrito)**

HLA	ALELO 1	ALELO 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células de sangue humano. O medicamento não utilizado ou seus resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre manuseamento de resíduos de material de origem humana.

9. CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

INFORMAÇÃO DO DOENTE

Número de Identificação do Doente na Pierre Fabre (NIDPF)	
ID do Doente na Instituição	
Peso do Doente (kg)	
SEC	

10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
França

11. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1700/001

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células/mL dispersão injetável
tabelecleucel (células T viáveis específicas para o EBV)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ebvallo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ebvallo
3. Como é administrado Ebvallo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ebvallo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ebvallo e para que é utilizado

Ebvallo contém a substância ativa tabeclleucel.

Tabeclleucel é uma imunoterapia alogénica de células T. É designada imunoterapia alogénica porque as células sanguíneas usadas para produzir este medicamento são provenientes de dadores humanos que não são familiares do doente que está a receber o tratamento. Ebvallo é produzido em laboratório a partir de células T (um tipo de glóbulos brancos) de um dador saudável que é imune ao vírus Epstein-Barr. Essas células foram selecionadas individualmente de modo a serem compatíveis com o doente a receber Ebvallo. Ebvallo é administrado por injeção numa veia.

Ebvallo é usado para tratar um tipo raro de cancro chamado doença linfoproliferativa pós-transplante positiva para o vírus Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD) em adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos. Algumas pessoas apresentam esta condição meses ou anos após terem recebido um transplante. Os doentes terão recebido tratamento com outros medicamentos para esta condição, tais como anticorpos monoclonais ou quimioterapia antes de receber Ebvallo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ebvallo

Não deverá receber Ebvallo

- se tem alergia a tabeclleucel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, consulte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Ebvallo se:

- tiver recebido um transplante de órgão sólido ou de medula óssea, para que o seu médico possa monitorizar eventuais sinais e sintomas de rejeição do transplante.
- tiver idade igual ou superior a 65 anos, para que o seu médico possa monitorizar efeitos indesejáveis graves.

Fale com o seu médico ou enfermeiro após receber Ebvallo se:

- tiver sinais e sintomas de reação de exacerbação tumoral. Dependendo da localização do tumor, Ebvallo pode causar um efeito indesejável chamado reação de exacerbação tumoral. O tumor ou os gânglios linfáticos aumentados podem tornar-se subitamente dolorosos ou aumentar de tamanho e poderão causar problemas nos órgãos adjacentes ao tumor. A reação de exacerbação tumoral ocorre geralmente nos primeiros dias após a administração de Ebvallo. O seu médico irá monitorizá-lo(a) após as primeiras doses para ver se o seu tumor ou gânglio linfático poderá ficar suficientemente grande para causar problemas. O seu médico poderá administrar-lhe outros medicamentos para tratar/prevenir a reação de exacerbação tumoral.
- tiver sinais e sintomas de doença de enxerto contra hospedeiro (DECH). Esses sintomas incluem erupção cutânea, enzimas hepáticas anormais no sangue, amarelecimento da pele, náuseas, vômitos, diarreia e fezes com sangue.
- tiver sinais e sintomas de uma reação imunitária grave chamada síndrome de libertação de citocinas, tais como febre, arrepios, tensão arterial baixa e falta de ar.
- tiver sinais e sintomas de uma reação imunitária grave chamada síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (SNACI), tais como nível de consciência diminuído, confusão, convulsões e inchaço do cérebro.
- tiver sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão, tal como febre.

Um ingrediente de Ebvallo chamado dimetilsulfóxido (DMSO) pode causar uma reação alérgica. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo(a) em relação a sinais ou sintomas de uma reação alérgica. Ver secção 2 “Ebvallo contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)”.

Ebvallo é testado relativamente à presença de micróbios infecciosos, mas permanece um risco reduzido de infeção. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo(a) em relação a sinais ou sintomas de infeção e tratá-lo(a), conforme necessário.

Após o tratamento com Ebvallo, não poderá doar sangue, órgãos, tecidos ou células.

Outros medicamentos e Ebvallo

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Antes de receber Ebvallo, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar quaisquer medicamentos, tais como quimioterapia ou corticosteroides. Se estiver a receber quimioterapia, este medicamento poderá afetar o desempenho de Ebvallo. Se estiver a receber corticosteroides, o seu médico irá reduzir a dose de corticosteroides.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento. Isto porque os efeitos deste medicamento nas mulheres grávidas ou a amamentar são desconhecidos e poderão causar danos no feto ou na criança amamentada. Ebvallo não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não façam contraceção.

- Se estiver grávida ou se pensa que pode engravidar após ter iniciado o tratamento com Eivallo, fale imediatamente com o seu médico.
- Fale com o seu médico sobre a necessidade de contraceção.
- Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. O seu médico irá então ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou se deve parar de receber Eivallo, considerando o benefício de amamentar o bebé e o benefício de Eivallo para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Eivallo tem influência reduzida sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se sentir alterações associadas ao raciocínio ou nível de alerta após ter recebido tratamento com este medicamento, não conduza nem utilize máquinas e consulte o seu médico de imediato.

Eivallo contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 100 mg de DMSO por mL. Ver secção 2 “Advertências e precauções”.

3. Como é administrado Eivallo

Eivallo ser-lhe-á sempre administrado por um médico ou enfermeiro num centro de tratamento.

O seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe Eivallo através de uma injeção na veia. Normalmente demora 5 a 10 minutos por cada injeção.

Cada ciclo de tratamento consiste em 35 dias. Ser-lhe-á administrada 1 injeção por semana durante 3 semanas, seguido de um período de aproximadamente 2 semanas de observação para verificar se irá necessitar de mais de um ciclo. O seu médico irá decidir o número de ciclos que irá receber com base na forma como a sua doença responde a Eivallo.

Antes de receber Eivallo

O seu médico ou enfermeiro irá monitorizar os seus sinais vitais antes de cada injeção.

Após receber Eivallo

O seu médico ou enfermeiro irá monitorizar os seus sinais vitais, incluindo tensão arterial, durante cerca de 1 hora após a injeção.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico imediatamente se tiver um dos seguintes efeitos indesejáveis após a administração de Eivallo:

- Reação de exacerbação tumoral com sintomas, tais como falta de ar, alterações no raciocínio ou no nível de alerta, dor no local do tumor, gânglios linfáticos inchados e sensíveis no local do tumor, febre baixa
- Doença de enxerto contra hospedeiro (DECH) com sintomas como erupção cutânea, enzimas hepáticas anormais no sangue, amarelecimento da pele, náuseas, vômitos, diarreia e fezes com sangue

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Febre
- Diarreia
- Cansaço
- Sentir-se enjoado(a) (náuseas)
- Níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- Diminuição do apetite
- Diminuição dos níveis de sódio no sangue
- Dor ou desconforto abdominal
- Diminuição do número de glóbulos brancos (incluindo neutrófilos)
- Elevação das enzimas do fígado no sangue
- Obstipação
- Níveis aumentados da enzima fosfatase alcalina no sangue
- Diminuição dos níveis de oxigênio
- Desidratação
- Tensão arterial baixa
- Nariz entupido
- Erupção cutânea que pode ser vermelha, com altos ou com pus

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Tonturas
- Dores de cabeça
- Diminuição dos níveis de magnésio, potássio e cálcio no sangue
- Comichão
- Arrepios
- Diminuição do número de glóbulos brancos (linfócitos)
- Diminuição do número de glóbulos brancos (neutrófilos) com febre
- Fraqueza muscular
- Dor, inchaço e rigidez nas articulações
- Diminuição dos níveis de creatinina no sangue
- Pieira
- Confusão e desorientação
- Dor nas costas
- Dor muscular
- Infecção do nariz ou da garganta
- Dor no peito
- Aumento dos níveis de lactato desidrogenase no sangue
- Inflamação do cólon
- Dor
- Diminuição dos níveis de plaquetas no sangue
- Distensão abdominal
- Delírio
- Nível de consciência diminuído
- Rubor quente
- Inflamação dos pulmões
- Sonolência
- Batimentos acelerados
- Dor tumoral
- Níveis reduzidos de fibrinogénio no sangue (uma proteína envolvida na coagulação sanguínea)
- Flatulência
- Inchaço

- Úlcera cutânea
- Cor da pele azulada devido a baixos níveis de oxigénio
- Movimento intestinal difícil ou doloroso
- Deterioração geral do estado físico
- Dormência, formigueiro ou sensação de ardor nas mãos e nos pés
- Hemorragia nos pulmões
- Descoloração da pele
- Infecção cutânea
- Destruição dos tecidos moles
- Tosse persistente

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ebvallo

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável por conservar este medicamento e eliminar corretamente qualquer medicamento não utilizado. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade. O prazo de validade é fornecido na Ficha Informativa do Lote (FIL) e na embalagem.

Conserve Ebvallo congelado na fase de vapor de azoto líquido a $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou inferior até que seja descongelado para utilização.

Este medicamento deve ser descongelado e diluído no período de 1 hora após o início da descongelação. A administração tem que estar concluída no período de 3 horas a partir do início da descongelação.

Conservar entre $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ após a descongelação e a diluição estarem concluídas. Proteger da luz. Não voltar a congelar. Não irradiar.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que contém Ebvallo

- Ebvallo contém tabeclucel numa concentração aproximada de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ células/mL.
- Os outros ingredientes (excipientes) são: dimetilsulfóxido, albumina sérica humana, tampão fosfato salino. Ver secção 2 “Ebvallo contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)”.

Qual o aspeto de Ebvallo e conteúdo da embalagem

Ebvallo consiste numa dispersão celular injetável translúcida, incolor a ligeiramente amarelada.

Ebvallo é fornecido em embalagens individuais do doente contendo entre 1 a 6 frascos para injetáveis, de acordo com a dose específica necessária para o doente. Cada frasco contém 1 mL deste medicamento.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

França

Fabricante

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

França

Este folheto foi revisto pela última vez em

Este medicamento foi autorizado em “circunstâncias excepcionais”. Isto significa que, devido à raridade desta doença, tem sido impossível obter informações completas sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos revisará todas as novas informações sobre este medicamento todos os anos e este folheto será atualizado conforme necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

É importante que leia todo o texto explicativo do procedimento antes de administrar Ebvallo.

Precauções a tomar antes do manuseamento ou administração do medicamento

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiam Ebvallo têm de tomar precauções adequadas (utilizar luvas e óculos) para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

- A identidade do doente deve corresponder aos identificadores do doente (NIDPF e ID do Doente na Instituição) na Ficha Informativa do Lote (FIL) de Ebvallo anexa e na embalagem. Deverá ser realizada a reconciliação produto-doente comparando a informação da FIL com 1) a embalagem (NIDPF e Número do PA correspondentes) e com 2) o rótulo do frasco (Número do Lote e ID do Dador correspondentes). Não preparar ou administrar Ebvallo se não for possível confirmar a identidade do doente ou a reconciliação produto-doente. Antes de descongelar, certifique-se de que os cálculos da dose necessários estão concluídos, que todos os materiais necessários para preparar a dose estão disponíveis e que o doente se encontra no centro e foi clinicamente avaliado.

Cálculo da dose

- Consultar a Ficha Informativa do Lote (FIL) anexa e a embalagem para informação relacionada com a concentração de células por frasco.
- Nota: A concentração de células T viáveis na FIL e na embalagem é a concentração real de cada frasco. Poderá ser diferente da concentração nominal listada no rótulo do frasco, que não deverá ser usada para calcular a preparação da dose. Cada frasco contém 1 mL de volume administrável.

Preparação do diluente

- Selecione o volume de diluente adequado (30 mL para um doente com peso \leq 40 kg; 50 mL para um doente com peso $>$ 40 kg).
- Aspire asseticamente o volume de diluente selecionado para a seringa doseadora.

Descongelamento

- O processo de descongelamento de Ebvallo pode começar após a comparência e avaliação clínica do doente no centro.
- Retire a embalagem da fase de vapor do azoto líquido a \leq -150 °C.
- O(s) frasco(s) congelado(s) de Ebvallo deve(m) ser colocado(s) num saco estéril durante a descongelamento de modo a proteger relativamente a contaminação e descongelado(s) na posição vertical, em banho-maria a 37 °C, ou numa câmara de descongelamento a seco.
- Registe o início do tempo de descongelamento. Enquanto o medicamento descongela, agite cuidadosamente o(s) frasco(s) do medicamento até descongelar totalmente por inspeção (aproximadamente 2,5 a 15 minutos). O medicamento deve ser retirado do dispositivo de descongelamento imediatamente após a conclusão da descongelamento.
- A preparação da dose deve ser concluída no período de 1 hora a partir do início da descongelamento.
- O medicamento descongelado ou preparado não deverá ser novamente congelado. Não irradiar.

Diluição e preparação da dose

- Inverta cuidadosamente o(s) frasco(s) até que a dispersão celular fique misturada.
- Retire asseticamente o volume necessário de dispersão celular do(s) frasco(s) do medicamento fornecido para a seringa de extração usando uma agulha não filtrada de calibre 18.
- Transfira asseticamente a dispersão celular da seringa de extração do produto para a seringa doseadora (previamente cheia com diluente). Assegure-se de que todo o conteúdo é transferido da seringa de extração do medicamento.
- Inspeccione o Ebvallo diluído na seringa doseadora: a dispersão celular deverá ser uma solução translúcida e turva. Se forem visíveis aglomerados, continue a misturar cuidadosamente a solução. Pequenos aglomerados de material celular devem ser dispersos agitando cuidadosamente com a mão.
- Mantenha Ebvallo entre 15 °C e 25 °C durante a preparação e a administração da dose. A preparação da dose deverá ser concluída no período de 1 hora a partir do início da descongelamento. A administração da dose deverá ser concluída no período de 3 horas a partir do início da descongelamento.

Administração

- Administre Ebvallo como dose única, por via intravenosa, após diluição.
- Conecte a seringa com o medicamento final ao cateter intravenoso do doente e injete ao longo de 5 a 10 minutos.
- Assim que Ebvallo for totalmente dispensado da seringa, lave o tubo intravenoso com \geq 10 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Medidas a tomar no caso de exposição acidental

No caso de exposição acidental, devem ser seguidas as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana, que podem incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção de vestuário contaminado. As superfícies de trabalho e os materiais que tenham estado potencialmente em contacto com Ebvallo devem ser descontaminados com desinfetante adequado.

Precauções a tomar na eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Ebvallo (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos em conformidade com as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana.

