

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARI0002h 13,5-720 x 10⁶ células dispersión para perfusión – Hospital Clínic de Barcelona

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1. Descripción general

ARI0002h (también llamada linfocitos T transducidos con CAR ANTI-BCMA J22.9-h:CD8TM:4-1BB:CD3ζ) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente transducidas ex vivo utilizando un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad contra BCMA (TNFRSF17) que ha sido humanizado, conjugado con la región co-estimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3ζ.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa específica para el paciente contiene ARI0002h en una concentración celular dependiente del peso del paciente. El medicamento está envasado en una o más bolsas que contienen una dispersión para perfusión celular de 13,5-720 x 10⁶ células T viables CAR-positivas suspendidas en una solución de suero fisiológico + 15 mL de solución de congelación dimetilsulfóxido (DMSO al 10% y albúmina al 10% respecto el volumen final).

Cada bolsa contiene 30 ml de suspensión para infusión.

La información cuantitativa del medicamento incluyendo el número de bolsas que se va a administrar figuran en el certificado de liberación de lote que acompaña al embalaje utilizado para el transporte del mismo (ver sección 6)

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 1,78 mg de sodio por ml y 53,3 mg de sodio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión incolora ligeramente amarillenta.

Restringido exclusivamente para uso hospitalario

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ARI0002h está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y que han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

4.2. Posología y forma de administración

Leer detenidamente este documento antes de utilizar este medicamento.

ARI0002h se debe administrar en un centro hospitalario.

El tratamiento con ARI0002h se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación sobre la administración y el manejo de pacientes tratados con ARI0002h.

Antes de la perfusión de ARI0002h deben estar disponibles, como mínimo, 4 dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC). Debe estar disponible un equipo de emergencia antes de la perfusión y durante el período de recuperación.

ARI0002h es solo para uso autólogo (ver sección 4.4). La fabricación y liberación de ARI0002h suele llevar sobre 3 a 4 semanas de tiempo.

Posología

Dosis:

La dosis a administrar será de 6×10^6 células ARI0002h/kg de peso corporal, dividida en 2 dosis.

La primera dosis consiste en 3×10^6 células ARI0002h/kg fraccionada en 3 días, infundiendo $0,3 \times 10^6$, $0,9 \times 10^6$ y $1,8 \times 10^6$ células ARI0002h/kg respectivamente. La decisión de administrar la segunda y tercera fracción se tomará ante la ausencia de signos o síntomas de SLC tras la primera y segunda, respectivamente.

Las tres administraciones se realizarán tras la verificación de ausencia de sintomatología de SLC durante al menos 24h e idealmente dentro del plazo de una semana (± 1 día) pudiendo aplazarse en base a criterio clínico.

La segunda dosis de 3×10^6 células ARI0002h/kg se administra de forma completa, solo en caso de que con la primera infusión se haya alcanzado al menos una respuesta mínima, sin toxicidad relevante y en ausencia de progresión tras 3-4 meses tras la primera dosis.

Pretratamiento (quimioterapia de linfodepleción)

Se recomienda administrar tratamiento de quimioterapia de linfodepleción que consiste en la combinación de fludarabina y ciclofosfamida en el sexto, quinto y cuarto día previo a la administración de ARI0002h. La disponibilidad de ARI0002h se debe confirmar antes de iniciar la quimioterapia de linfodepleción.

Fludarabina + ciclofosfamida

- Fludarabina: $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, por vía intravenosa durante 3 días (dosis total 90 mg/m^2)
- Ciclofosfamida: $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por vía intravenosa durante 3 días (dosis total 900 mg/m^2)

Para consultar las contraindicaciones, advertencias, precauciones de uso y posibles interacciones con otros medicamentos de fludarabina y ciclofosfamida, consultar su correspondiente Ficha Técnica.

Premedicación

Para minimizar posibles reacciones adversas se recomienda realizar tratamiento de premedicación 30 minutos antes de cada perfusión de ARI0002h con:

- Paracetamol 1 g por vía oral o intravenosa en una única dosis, 30 minutos antes de cualquiera de las infusiones de células ARI0002h. Se administrará a todos los pacientes con el objetivo de evitar reacciones durante la infusión.
- Dexclorfeniramina 5 mg por vía oral o intravenosa u otro antihistamínico en una única dosis 30 minutos antes de cualquiera de las infusiones de células ARI0002h. Se administrará a todos los pacientes con el objetivo de evitar reacciones durante la infusión.

Monitorización del paciente

Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible síndrome de liberación de citocinas (SLC), reacciones de tipo neurológicas u otras toxicidades. En caso de experimentar alguno de los anteriores, se debe considerar continuar hospitalización del paciente hasta su completa resolución.

Posterior a los primeros 10 días de la perfusión, se debe realizar el seguimiento del paciente, según criterio médico.

Se ha de informar al paciente que durante las siguientes 4 semanas post-administración de ARI0002h, deberá permanecer cerca de un centro hospitalario cualificado.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ARI0002h en pacientes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ARI0002h en pacientes mayores de 75 años de edad. No se dispone de datos.

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)

No hay experiencia en la fabricación de ARI0002h en pacientes con resultado positivo para VIH, infección activa de VHB o de VHC. El cribado de VHB, VHC y VIH debe realizarse de acuerdo con las guías de recogida de células para la fabricación. El material de leucaféresis de estos pacientes no se aceptará para la fabricación de ARI0002h.

Forma de administración

ARI0002h se administra mediante perfusión intravenosa.

El ritmo de infusión de ARI0002h debe ser aproximadamente 10-20 ml/min. Dado que el volumen de infusión es 30 ml, la infusión se suele completar aproximadamente entre 10-30'.

Precauciones que deben tenerse en cuenta en el manejo o administración del medicamento

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Los profesionales sanitarios que manejen ARI0002h deben, por tanto, tomar las precauciones necesarias (ponerse guantes y gafas) para evitar la transmisión de posibles enfermedades infecciosas.

Preparación para la infusión

Inspeccionar y comprobar la integridad del envase de la bolsa del producto antes de su descongelación. Si la bolsa está dañada o con fugas por grietas o rotura, no debe administrarse y debe eliminarse de acuerdo con las guías locales de bioseguridad. Para realizar la descongelación, se debe colocar la bolsa de perfusión dentro de una segunda bolsa estéril.

Descongelar la bolsa de ARI0002h a una temperatura de 37 °C utilizando un baño caliente o método seco hasta constatarse la ausencia de hielo visible en la bolsa.

Después que se haya completado el proceso de descongelación, se deberá conservar ARI0002h a temperatura ambiente (20-25°C) para que se mantenga estable hasta la perfusión o hasta un máximo de 60 minutos.

En caso de recibir más de una bolsa de ARI0002h para perfusión, esta segunda bolsa no debe descongelarse hasta que se haya finalizado la perfusión del contenido de la bolsa anterior.

ARI0002h no se debe manipular, ello significa que no se debe lavar, centrifugar y/o resuspender en un medio nuevo antes de la perfusión.

Administración

Es importante comprobar que los datos identificativos del paciente coincidan con los datos que se encuentran en la etiqueta de la bolsa de ARI0002h.

Se debe perfundir todo el contenido de la(s) bolsa(s).

No se debe utilizar un filtro de leucodepleción.

Se recomienda realizar la administración de ARI0002h a través de un acceso venoso central.

Antes de la perfusión se debe utilizar una solución de cloruro de sodio 0,9% (0,154 mmol de sodio por ml) para cebar el tubo.

Completar la perfusión del contenido total de la bolsa de ARI0002h en un periodo aproximado de 10-30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.

ARI0002h es estable a temperatura ambiente hasta 60 minutos después de la descongelación.

Una vez finalizado el proceso de perfusión de todo el contenido de la bolsa, aclarar la vía de administración con solución de cloruro de sodio 0,9% (0,154 mmol de sodio por ml), a la misma velocidad que la perfusión, para asegurar que se ha administrado todo el contenido de la bolsa de ARI0002h.

Para consultar las precauciones especiales de eliminación, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

Se deben considerar las contraindicaciones a la quimioterapia de linfodepleción.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Debido a los riesgos que puedan estar asociados a la realización del tratamiento con ARI0002h, se deberá considerar retrasar el mismo si un paciente presenta alguna de las siguientes reacciones:

- Reacciones adversas graves no resueltas, en particular si están asociadas a disfunción pulmonar o cardíaca (p.e. hipoxemia, hipotensión arterial, arritmia cardíaca no controlada).
- Fiebre
- Infección activa no controlada
- Enfermedad del injerto contra receptor (EICR) activa
- Empeoramiento clínico significativo tras la quimioterapia de linfodepleción.

Trazabilidad

Deben aplicarse los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia avanzada. Para garantizar la trazabilidad, el nombre del producto, número de lote y el nombre del paciente tratado debe conservarse durante un periodo de 30 años tras la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

ARI0002h está destinado exclusivamente a uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. ARI0002h no debe administrarse si la información que figura en las etiquetas del producto y/o en el certificado de autorización de infusión no coincide con la identidad del paciente.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Tras la perfusión de ARI0002h se observó SLC en la mayoría de los pacientes, aunque casi todos fueron de grado 1 o 2 (ver sección 4.8).

Los síntomas del SLC podrían ser fiebre alta, escalofríos, mialgia, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, diaforesis, erupción, anorexia, fatiga, dolor de cabeza, hipotensión, disnea, taquipnea e hipoxia. Pueden observarse también alteraciones orgánicas como insuficiencia cardíaca y arritmia, insuficiencia renal y daño hepático acompañado de

elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST), de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina total. En algunos casos podrían aparecer en el contexto del SLC, coagulación intravascular diseminada (CID), con bajos niveles de fibrinógeno, síndrome de fuga capilar, síndrome de activación macrofágica (SAM) o linfocitosis hemofagocítica (LHH). Estos signos y síntomas deben vigilarse bien en los pacientes, incluida la fiebre.

Se ha de administrar un tratamiento profiláctico y terapéutico para las infecciones y se ha de garantizar la resolución completa de las infecciones existentes. Las infecciones también pueden ocurrir durante el SLC y podrían incrementar el riesgo de muerte.

El SLC solo debe manejarse de acuerdo al cuadro clínico siguiendo el algoritmo incluido en la Tabla 1. Ante la aparición de hipotensión o hipoxia, se debe considerar el traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tabla 1. Clasificación y algoritmo para el manejo y tratamiento del SLC ^a

Grado de SLC	Tocilizumab (b)	Corticoides
<p>Grado 1 Fiebre persistente, de más de 38°C, asociada, o no, a otros síntomas leves (náuseas, fatiga, dolor de cabeza, etc.)</p>	<p>No recomendado (tratamiento sintomático); valorar en pacientes que persisten con sintomatología tras 72 horas.</p>	<p>No recomendado (tratamiento sintomático)</p>
<p>Grado 2 Fiebre persistente de más de 38°C, asociada a uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que se soluciona con cánula nasal convencional (bajo flujo) • Hipotensión arterial sensible a fluidoterapia, sin necesidad de vasopresores 	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder dosis de 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si no hay mejoría. Se debe limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; 4 dosis en total como máximo si no se observa una mejoría clínica de los signos y síntomas de SLC.</p>	<p>Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p>

<p>Grado 3 Fiebre persistente, de más de 38°C, asociada a uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requiere ventimask o cánula nasal de alto flujo • Hipotensión arterial que requiere la administración de un único vasopresor 	<p>Conforme a las pautas para el grado 2</p>	<p>Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o el equivalente de dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Continuar con la administración de corticoesteroides hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual durante un periodo de 3 días. Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4 (abajo).</p>
<p>Grado 4 Fiebre persistente, de más de 38°C, asociada a uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requiere presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilación mecánica) <p>Hipotensión arterial que requiere múltiples vasopresores</p>	<p>Conforme a las pautas para el grado 2</p>	<p>Administrar 1000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa durante 3 días; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores. Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.</p>

* Según CTCAE versión 4.03. ^a ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (2019) 625-638 ^b Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de tocilizumab para obtener información detallada.

Neurotoxicidad

Tras la perfusión de ARI0002h se han detectado casos de neuropatía periférica, y casos leves de síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) (ver sección 4.8). La toxicidad neurológica puede ser concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC o producirse en ausencia de SLC.

El ICANS puede tener diversas formas de presentación. Entre los signos y síntomas más frecuentes destacan temblor fino, digrafía, dificultad leve en el habla (especialmente a la hora de nombrar objetos, o afasia de expresión), déficit de atención, apraxia y letargo leve. La cefalea es frecuente pero inespecífica, mientras que la afasia de expresión es muy específica. Los síntomas pueden empeorar hasta afasia global, llegando incluso al mutismo y la acinesia. También pueden aparecer mioclonías o temblor grave, nistagmo,

visión borrosa, disminución del nivel de conciencia, letargo, obnubilación, estupor o incluso coma. Son posibles las convulsiones, casi siempre después de afasia global. En casos raros las pruebas de imagen (resonancia magnética) demuestran la aparición de edema cerebral, local o general, que puede ser de instauración muy rápida.

Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan toxicidad neurológica de grado 2 o superior mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe proporcionar tratamiento de soporte en cuidados intensivos en el caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal. El uso de tocilizumab se recomienda solo si está asociada a SLC. La tabla 2 especifica el manejo de la neurotoxicidad, según el grado.

Tabla 2. Clasificación y algoritmo para el manejo y tratamiento de neurotoxicidad

Grado de Neurotoxicidad	SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 1	No administrar tocilizumab. Valorar su uso en pacientes que persisten con sintomatología tras 72 horas.	Si han transcurrido 72 horas o más desde la perfusión, observar al paciente. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión y no hay un control de los síntomas solo con el tratamiento sintomático, considerar la posibilidad de dexametasona 0,5 mg/kg (máximo 10 mg) por vía intravenosa cada 12 a 24 horas durante 2 a 3 días.
Grado 2	Administrar tocilizumab según la Tabla 1 para el manejo de la SLC de Grado 2. Si no hay mejoría en las primeras 24 horas después de iniciar tocilizumab, administrar dexametasona 0,5 mg/kg (máximo 10 mg) por vía intravenosa cada 6 h o	Administrar dexametasona 0,5 mg/kg (máximo 10 mg) por vía intravenosa cada 6 h o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis. Continuar con el uso de corticoides hasta que el evento sea de Grado 1 o

	<p>metilprednisolona 1-2 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis.</p> <p>Continuar el tratamiento con corticoides hasta que el evento sea de Grado 1 o menos, luego reducir gradualmente.</p>	<p>inferior, luego reducir la dosis gradualmente.</p>
	<p>Considerar medicación antiepiléptica no sedante (p.e. levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones y/o tratamiento de soporte (p.e. osmotherapia para prevenir o tratar edema cerebral, hiperventilación, elevar cabecero de la cama, etc).</p>	
Grado 3	<p>Administre tocilizumab según la Tabla 1 para el manejo del SLC de grado 2.</p> <p>Además, administre dexametasona 0,5 mg/kg (máximo 10 mg) por vía intravenosa cada 6 h o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis.</p> <p>Continúe utilizando tratamiento con corticoides hasta que el evento sea de grado 1 o menos, luego reduzca gradualmente la dosis.</p>	<p>Administrar dexametasona 0,5 mg/kg (máximo 10 mg) por vía intravenosa cada 6 h o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis.</p> <p>Continuar con el uso de corticoides hasta que el evento sea de Grado 1 o inferior, luego reducir la dosis gradualmente.</p>
	<p>Considerar medicación antiepiléptica no sedante (p.e. levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones y/o tratamiento de soporte (p.e. osmotherapia para prevenir o tratar edema cerebral, hiperventilación, elevar cabecero de la cama, etc).</p>	
Grado 4	<p>Administrar tocilizumab según la Tabla 1 para el manejo del SLC de grado 2.</p>	<p>Administrar metilprednisolona 1g/día por vía intravenosa al día durante 3 días; si hay mejoría, seguir las</p>

	<p>Administrar metilprednisolona 1g/día por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab y continuar con metilprednisolona 1g/día por vía intravenosa al día durante 2 días más; si hay mejoría, entonces seguir las indicaciones descritas arriba.</p> <p>Si no hay mejoría, considerar tratamiento alternativo (e.g., siltuximab, anakinra o ciclofosfamida)..</p>	<p>indicaciones como arriba.</p> <p>Si no hay mejoría, considerar tratamiento alternativo (e.g., siltuximab, anakinra o ciclofosfamida).</p>
	<p>Considerar medicación antiepiléptica no sedante (p.e. levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones y/o tratamiento de soporte (p.e. osmotherapia para prevenir o tratar edema cerebral, hiperventilación, elevar cabecero de la cama, etc).</p>	

Reacciones a la infusión

ARI0002h se ha asociado a ciertas reacciones a la infusión leves, que nunca han llevado a la interrupción temporal o a la retirada del tratamiento. Por este motivo se administra premedicación 30 minutos antes de la infusión (ver sección 4.2). Las reacciones que pueden ocurrir tras la administración intravenosa de ARI0002h pueden ser: eventos cardíacos, escalofríos, disnea, fatiga, hipertensión repentina, hipotensión, náuseas, dolor, fiebre, erupción cutánea y urticaria.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Puede aparecer SLT en pacientes con neoplasias hematológicas en el momento de la respuesta al tratamiento con ARI0002h; en pacientes con mieloma múltiple (MM) se ha descrito ocasionalmente tratándose de una complicación poco común. Se deben monitorizar los signos y síntomas de SLT y tratar los acontecimientos conforme a las guías del centro. El uso de alopurinol u otro tratamiento preventivo (p.e. hidratación oral abundante) queda sujeto a criterio clínico.

Citopenias prolongadas

Los pacientes pueden presentar citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfo-depleción y de la perfusión de ARI0002h (ver sección 4.8). Se

deben monitorizar los recuentos celulares sanguíneos antes y tras la perfusión de ARI0002h. Las citopenias se deben tratar con factores de crecimiento mieloides y transfusiones de sangre, de acuerdo con las guías clínicas

Hipogammaglobulinemia

Pueden darse casos de aplasia de células plasmáticas e hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben tratamiento con ARI0002h.

Para prevenir las posibles consecuencias de esta complicación, se deben monitorizar los niveles de inmunoglobulinas cada 4 semanas y administrar inmunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg) en caso de que los niveles de IgG estén por debajo del rango normal según la edad del paciente mientras dure la hipogammaglobulinemia.

Infecciones

No se debe administrar ARI0002h en pacientes que tengan infección activa no controlada, al menos hasta que se haya resuelto.

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes, durante y después de la perfusión de ARI0002h, y se les proporcionará el tratamiento adecuado. Antes de la perfusión de ARI0002h, se debe seguir un tratamiento profiláctico de infecciones de acuerdo con las pautas estándar según el grado de inmunosupresión precedente y el grado de neutropenia, si la hay, y se deben realizar pruebas de vigilancia antes y durante el tratamiento con ARI0002h. Se sabe que las infecciones pueden complicar el curso y el manejo de un SLC concomitante.

Se ha observado neutropenia febril en pacientes después de la perfusión de ARI0002h, aunque con poca frecuencia (ver sección 4.8). En algunos casos la neutropenia febril puede ser concurrente con SLC. En caso de neutropenia febril, se debe valorar la posibilidad de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otro tratamiento de soporte de acuerdo con las indicaciones médicas.

Reactivación viral

Se deben realizar pruebas de detección del VHB, VHC y VIH conforme a las guías clínicas antes de que se lleve a cabo la obtención de células para la elaboración de ARI0002h. Para la fabricación de ARI0002h no se aceptará material de leucaféresis de pacientes que hayan dado positivo.

Los pacientes tratados con fármacos dirigidos contra las células B podrían experimentar una reactivación del VHB que provoca, en ciertos casos, una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte. Para prevenir las posibles consecuencias de esta complicación, se debe monitorizar la carga viral de VHB en aquellos pacientes con historia previa de anti HBc (IgG anti core hepatitis B). Así mismo, se debe utilizar medicación profiláctica según guías locales.

Existen datos clínicos de 5 pacientes con antecedentes de infección por el VHB tratados con ARI0002h, en los que se notificó un caso de reactivación del VHB tras la administración de ARI0002h.

Enfermedades concomitantes

Es probable que los pacientes con un trastorno activo del SNC o función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas descritas y necesiten atención especial.

Trasplante de médula ósea previo

No se recomienda que los pacientes reciban ARI0002h en los 6 meses posteriores a haber recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos porque podría aumentar el posible riesgo de que ARI0002h empeore la enfermedad de injerto contra receptor (EICR). Para la fabricación de ARI0002h se debe realizar la leucoaféresis al menos 12 semanas después del trasplante alogénico.

Tratamiento previo con terapia anti-BCMA

Se dispone de experiencia limitada con ARI0002h en pacientes expuestos previamente a terapia dirigida contra BCMA.

Interferencia con las pruebas serológicas

Algunas pruebas comerciales de ácido nucleico del VIH podrían dar falsos positivos debido a que el VIH y el vector lentiviral utilizado para ARI0002h poseen pequeños fragmentos de información genética idéntica.

Neoplasias secundarias

Los pacientes tratados con ARI0002h podrían desarrollar neoplasias secundarias. Se les debe monitorizar durante toda la vida para detectar segundas neoplasias. En el caso de que apareciera una segunda neoplasia, se debería contactar con el hospital titular de la autorización de uso para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras de pacientes para análisis.

Transmisión de agentes infecciosos

Aunque se ha analizado ARI0002h para comprobar su esterilidad y ausencia de micoplasma, existe un pequeño riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por lo tanto, los profesionales sanitarios que administren ARI0002h deben vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones después del tratamiento y tratarlos adecuadamente si es necesario.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes que han sido tratados con ARI0002h no deberán donar sangre, ni órganos, ni tejidos o células. Esta información se proporciona en la tarjeta del paciente que debe entregarse al paciente después del tratamiento.

Seguimiento a largo plazo

Se realizará un registro de datos de pacientes que reciben ARI0002h para realizar un seguimiento a largo plazo de estos con el fin de comprender mejor la seguridad y eficacia a largo plazo de ARI0002h.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

Este medicamento contiene 53.5 mg de sodio por dosis, equivalente a 2.7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se ha estudiado el uso concomitante con medicamentos que inhiben o que estimulen la función de las células T y se desconocen sus efectos.

Vacunas con virus vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con ARI0002h. No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos durante al menos las 6 semanas previas al comienzo de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con ARI0002h y hasta la recuperación del sistema inmunológico después del tratamiento con ARI0002h.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe comprobar si existe un embarazo antes de comenzar el tratamiento con ARI0002h.

En caso de pacientes que reciben quimioterapia, deberán consultar la ficha técnica de la quimioterapia de linfodepleción para saber si es necesario utilizar un anticonceptivo eficaz.

No hay datos suficientes para determinar la duración de la anticoncepción después del tratamiento con ARI0002h.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de ARI0002h en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con ARI0002h para determinar si puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3). Se desconoce si ARI0002h tiene la capacidad de transferirse al feto por vía placentaria y causar toxicidad fetal, incluyendo linfopenia de células B. No se recomienda utilizar ARI0002h durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil sobre los posibles riesgos para el feto. Debe consultarse al médico sobre la posibilidad de embarazo después del tratamiento con ARI0002h. Las mujeres embarazadas que hayan recibido ARI0002h podrían presentar hipogammaglobulinemia por lo que se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas y células B en recién nacidos de madres tratadas con ARI0002h.

Lactancia

Se desconoce si las células de ARI0002h se excretan en la leche materna o si pasan al lactante. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial para el lactante.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de ARI0002h en la fertilidad. No se ha evaluado en los estudios con animales efecto de ARI0002h en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ARI0002h sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a los posibles efectos neurológicos, los pacientes que reciban ARI0002h tienen riesgo de alteración o disminución de la conciencia o de la coordinación en las 8 semanas tras la perfusión. Los pacientes que reciban ARI0002h deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas durante este periodo o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad descritos en esta sección se basan en 61 pacientes con MM que recibieron ARI0002h y/o quimioterapia linfodepletiva en el estudio CARTBCMA-HCB-01.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia (86.8%), SLC (88.5%), infecciones (82.0%), trombocitopenia (73.7%), pirexia (31.1%), astenia (36.0%), linfopenia (29.5%), diarrea (24.5%), hipogammaglobulinemia (22.9%) y alteración de transaminasas (22.9%).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas. Estas reacciones se presentan de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia observada. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2 Reacciones adversas identificadas con ARI0002h

Sistema de clasificación de órganos y sistemas (MedDRA SOC)	Frecuencia	Reacciones adversas (MedDRA PT)
Infecciones e infestaciones ^a	Muy frecuentes	Infección – patógenos inespecíficos Infección bacteriana Infección vírica
	Frecuentes	Infección fúngica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Linfopenia Neutropenia febril
	Frecuentes	Linfocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Linfohistiocitosis hemofagocítica Síndrome de liberación de citocinas Hipogammaglobulinemia
Metabolismo y trastornos de la nutrición	Muy frecuentes	Hipocalcemia Hipopotasemia
	Frecuentes	Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del Sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Neuropatía periférica Mareo Neurotoxicidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Taquipnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Diarrea Estreñimiento
	Frecuentes	Dolor abdominal Vómitos
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea Capilaritis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor lumbar
	Frecuentes	Artralgia Miopatía
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa en sangre Aumento de aspartato aminotransferasa en sangre Disminución de fibrinógeno en sangre Gamma-glutamyltransferasa elevada Elevación de transaminas
	Frecuentes	Aumento de creatinina en sangre Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre

^a Las infecciones e infestaciones presentadas se indican bajo una denominación genérica

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Síndrome de liberación de citoquinas

Se observó SLC en un total de 54 pacientes (88.5%). En su mayoría leves o moderados con un 100% de recuperación. Hubo 3 casos de SLC de grado 3o 4 que se resolvieron con tratamiento estándar; no hubo ningún caso de muerte atribuible a SLC.

Para el manejo del síndrome de liberación de citocinas, ver sección 4.4 y Tabla 1.

Síndrome neurológico asociado al tratamiento con células inmunoefectoras (ICANS)

Se han observado dos casos de ICANS de intensidad leve.

Infecciones

En el conjunto del estudio CARTBCMA-HCB-01 y considerando el periodo de administración de la quimioterapia linfodepletiva, se notificaron infecciones en el 82.0% de los pacientes. El 39.9% de los pacientes presentó infecciones de grado 3 o 4. Infecciones grado 3 o 4 de patógeno

inespecífico, bacteriano y viral se notificaron en 16.3%, 14.7% y 11.4% de los pacientes, respectivamente.

La infección más frecuente fue COVID (n=19, 31.1%), y la infección por patógeno no especificado más frecuente fueron la infección respiratoria (n=31, 50.8%) e infección de tracto urinario (n= 7, 11.4%). Se observó neutropenia febril en 11.4% de los pacientes, siendo el 3.2% de grado 3 o superior.

Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Citopenias prolongadas

Las citopenias prolongadas (definidas como no resueltas en el día 28 post-infusión de ARI0002h) se dieron en un 77.0% de los pacientes, siendo todas ellas de grado 3 o 4. Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Hipogammaglobulinemia

En el estudio CARTBCMA-HCB-01, se observó hipogammaglobulinemia en 14 pacientes (23.3%), siendo 3 (4.9%) de los casos de grado 3 o 4.

Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización de uso. 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No aplica debido al tipo de terapia, ya que se realizará bajo la supervisión médica en un entorno hospitalario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antineoplásicos, código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

ARI0002h es un producto clasificado como terapia avanzada debido a que la sustancia activa son linfocitos T autólogos, transducidos (modificados genéticamente) mediante un vector lentiviral, para que expresen en su membrana un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-BCMA. El reconocimiento de BCMA en la superficie de las células

linfoproliferativas por el CAR permite que la función citotóxica de los linfocitos T consiga eliminar las células tumorales.

Efectos farmacodinámicos

Dado que la expresión del antígeno rara vez se restringe a las células cancerosas, los linfocitos CAR-T también pueden unirse a los mismos antígenos presentes en las células normales no malignas, induciendo efectos '*on target/off tumour*' o efectos '*bystander*' para el receptor que no son los buscados con el tratamiento y por tanto deben considerarse perjudiciales. Por ejemplo, el síndrome de lisis tumoral (SLT), el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de activación de macrófagos o linfohistiocitosis hemofagocítica (SAM/LHH) están directamente relacionados con el efecto esperado, pero son secundarios a la liberación de moléculas durante la citotoxicidad antitumoral. De manera similar, las reacciones adversas en el sistema nervioso central (SNC) se deben generalmente a la afectación '*bystander*' en el SNC y no a un efecto directo anti-BCMA sobre otras células del SNC, produciéndose fiebre y síntomas relacionados asociados con la administración del producto.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia del tratamiento con ARI0002h en pacientes con mieloma múltiple (MM) se evaluó en el estudio CARTBCMA-HCB-01, estudio fase I de un solo brazo, multicéntrico (7 centros) en el que se incluyeron pacientes de entre 18 y 75 años de edad con MM en recaída y refractario (R/R), que habían recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento contra el mieloma, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que eran refractarios a la última línea de tratamiento. Los criterios de exclusión incluyeron terapia previa dirigida con BCMA y una función no adecuada del sistema orgánico, incluida una tasa de filtración glomerular estimada por debajo de 50 ml/min.

Se incluyeron en el estudio un total de 72 pacientes no habiéndose realizado la aféresis en 3 pacientes. 69 pacientes fueron incluidos y pudo realizarse la aféresis; hubo 12 pacientes que no llegaron a ser tratados (por progresión o muerte previa tratamiento, fabricación o liberación de lote).

Las características basales de los pacientes con MM figuran en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de las características basales de la población incluida e infundida en el estudio CARTBCMA-HCB-01

		Población total	
		Población incluida (N = 69)	Población infundida (N = 60)
Edad (años)	Mediana	60.0	57.5
	(min, max)	36-75	36-74
Sexo	H/M, n (%)	40 (58) / 29 (42)	34 (56.7) / 26 (43.3)
Estado funcional, ECOG	0, n (%)	39 (60.9)	37 (67.3)
	1, n (%)	21 (32.8)	15 (27.3)

	2, n (%)	4 (6.3)	3 (5.5)
	ND	5	5
TPH previo	n (%)	63 (91.3)	55 (91.7)
Autólogo	n (%)	61 (88.4)	54 (90.0)
Alogénico	n (%)	6 (8.7)	5 (8.3)
Líneas de tratamiento previas	Mediana	ND	3
	(min, max)	ND	(2 , 10)
Triple refractario (Refractarios a IP+IMiD+AntiCD38)	n (%)	ND	34 (56.6)

min, mínimo; max, máximo; H, hombre; M, mujer; ECOG, Escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer; ND: no disponible; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos; IP, inhibidor de proteasoma (bortezomib, carfilzomib); IMiD, fármaco inmunomodulador (lenalidomida, pomalidomida); anti-CD38, anticuerpo monoclonal anti CD38 (daratumumab);

Tabla 4 Tiempo entre leucoaféresis y perfusión de ARI0002h (Datos totales y datos según si los pacientes recibieron terapia puente o no).

			Población infundida (N = 60)	
		Tiempo (días)	Mediana (días)	41.0
			(min, max)	(21.0 ,81.0)
Por subgrupos en base a quimioterapia puente				
QT puente	Sí	Tiempo (días)	Mediana	48.0
			(min, max)	(23.0 ,81.0)
	No		Mediana	36.0
			(min, max)	(21.0 ,62.0)

QT, quimioterapia; min, mínimo; max, máximo

La quimioterapia puente consistió mayoritariamente en regímenes basados en carfilzomib, ciclofosfamida/prednisona, lenalidomida o pomalidomida

Se administró a los pacientes quimioterapia linfodepletiva por vía intravenosa los días –6 a –4 (antes de la infusión) e incluyó fludarabina (30 mg/m²/día; dosis total 90 mg/m²) y ciclofosfamida (300 mg/m²/día; dosis total 900 mg/m²). A continuación, se administró una primera dosis fraccionada de ARI0002h por vía intravenosa los días 0, 3 y 7 con al menos 24 h entre dosis y sin fiebre en todos los casos. La primera dosis total administrada de ARI0002h fue de 3 x 10⁶ células ARI0002h/kg fraccionada en 3 días, infundiendo 0,3 , 0,9 y 1,8 x 10⁶ células ARI0002h/kg respectivamente.

La segunda dosis, de 3 x10⁶ células ARI0002h/kg, se administró en una única infusión intravenosa después del día 100 en pacientes con cierto grado de respuesta y sin efectos secundarios limitantes tras la primera dosis. La linfodepleción se readministró con el mismo esquema sólo en pacientes sin persistencia de células CAR T en sangre periférica.

La variable primaria del estudio fue de seguridad: Tasa de pacientes que desarrollan SLC y/o ICANS en los 30 primeros días tras la administración de ARI0002h) (ver sección 4.8).

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG = RCe + RC + MBRP + RP) en los 3 primeros meses (día 100). Otra variable de eficacia fue la duración de la respuesta.

Respuesta completa estricta (RCe) se define como RC con un cociente de cadenas ligeras libres en suero normal y ausencia de células clonales en médula ósea por inmunohistoquímica; la respuesta completa (RC) se define como inmunofijación negativa en suero y orina y desaparición de cualquier plasmocitoma y un porcentaje de células plasmáticas en aspirado de médula ósea por debajo del 5%; muy buena respuesta parcial (MBRP o VGPR en inglés) se define como detección en suero y orina de proteína M por inmunofijación pero no por electroforesis o una reducción de proteína M $\geq 90\%$ en suero y niveles <100 mg en orina; respuesta parcial se define como una reducción $\geq 50\%$ de proteína M más una reducción en orina de 24h $\geq 90\%$ o <200 mg/24h.

En la tabla 4 se expresan los resultados de eficacia, tanto para la población incluida como para la población infundida.

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio CARTBCMA-HCB-01

		Pacientes incluidos	Pacientes infundidos
Tasa de respuesta global (TRG) durante 3 meses (mejor respuesta)	N	69	60
TRG durante 3 meses	N (%) [IC 95%]	57 (82.6) [71.6 a 90.7]	57 (95.5) [86.1 a 99]
RC estricta	N (%)	24 (34.8)	24 (40)
RC		2 (2.9)	2(3.3)
Muy buena respuesta parcial		20 (29)	20 (33.3)
Respuesta parcial		11 (15.9)	11(18.3)
No-respondedores		1 (1.4)	1 (1.6)
No evaluables		2 (2.9)	2 (3.3)
Datos no disponibles		9 (13)	0 (0)
Duración de la respuesta (DR), n	N	57	57^b
DR (días)^a	Mediana [IC del 95%]	584 [394 a 703]	584 [394 a 703]

TRG, tasa de respuesta global; RC, respuesta completa, DR, Duración de la respuesta, IC, intervalo de confianza

^a La mediana y el IC del 95% se basan en el método Kaplan-Meier.

^b La duración de la respuesta se calcula en los pacientes respondedores (N=57); 3 de los pacientes tratados no alcanzaron respuesta (1 de ellos fue refractario al tratamiento y 2 fallecieron por complicaciones antes de evaluar respuesta)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Las células CAR T migran, en condiciones fisiológicas, a los tejidos periféricos donde está el antígeno diana. De forma similar a las células T naturales, se supone que las células CAR T se distribuyen ampliamente en sangre y tejidos. En el caso de ARI0002h, las células dianas están principalmente localizadas en la médula ósea.

No se dispone de datos adicionales sobre el perfil de distribución de ARI0002h.

Metabolismo y eliminación

ARI0002h se compone de células T autólogas humanas. Los productos metabólicos que se espera obtener son productos de degradación celular típicos resultantes de mecanismos normales de eliminación celular. Las células T tienen capacidad proliferativa, aunque son células totalmente diferenciadas y terminales con una vida aproximada de hasta varios años. Por tanto, su persistencia en el organismo una vez inoculadas se limita a ese periodo de tiempo y posteriormente serán eliminadas mediante procesos fisiológicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

ARI0002h contiene células T humanas modificadas genéticamente; por lo tanto, no se dispone de ensayos representativos *in vitro* ni de modelos *ex vivo* o *in vivo* que reflejen con exactitud las propiedades toxicológicas del producto de origen humano. Por consiguiente, no se han realizado estudios de toxicidad tradicionales para el desarrollo de fármacos.

No se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad con ARI0002h.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de ARI0002h sobre la fertilidad, la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dimetil-sulfóxido (DMSO)

Albúmina humana

Cloruro sódico

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años.

En ausencia de otros datos y por experiencia previa contrastada en el seguimiento de los primeros productos producidos para validación durante el cuarto trimestre 2016, se

establece que el producto criopreservado tiene una estabilidad y validez mínima de 2 años. Este producto se etiqueta con esta fecha de validez.

En el momento de descongelación del producto, la solución con DMSO puede ser dañina para las células, por lo que se establece un máximo de 1 hora entre el inicio de la descongelación hasta la infusión como se ha relacionado para otros productos parecidos, en base a disponer de un mínimo del 50% de viabilidad. En todo caso en la experiencia de estos productos se ha constatado viabilidades de más del 90% hasta en productos después de 150 min tras la descongelación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

ARI0002h se formula dentro del aparato de producción (CliniMACS Prodigy, Miltenyi) y se rellena directamente del aparato al material de acondicionamiento primario que son bolsas de criopreservación CryoMacs (50-250 mL) de Miltenyi (Refs. 200-074-400, 200-074-401, respectivamente). Se criopreserva y se almacena dentro de las criobolsas en vapor de nitrógeno líquido (Tª media del nitrógeno líquido: -195,8°C). En el momento de administración, la misma bolsa esta descongelada en la sala junto al paciente y el producto es conectado directamente al equipo de infusión “precebado” por la enfermería con suero salino, para que una vez conectado su administración sea inmediata (habitualmente en 5 min post-inicio de la congelación, habiendo incurrido hasta un máximo de 20 min en este proceso).

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3

Para condiciones de almacenamiento ver anexo III.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se utilizan bolsas de criopreservación de plástico EVA (ethylene vinyl acetate) resistentes a DMSO con 3 puntos de acceso directo: 1 a Tubo EVA extra largo para extraer muestras de control con conectores luer, abrazaderas de rodillos y un puerto de inyección. Los otros dos son puertos con protección sellada y giratoria para poder incorporar el acoplador de sitio de muestreo (*sampling site coupler*) para conectar el equipo de infusión “precebado”.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación y administración del medicamento

ARI0002h debe transportarse a las instalaciones en cajas de porexpan con nieve carbónica, a prueba de roturas y de fugas. Las bolsas de criopreservación van dentro una bolsa de envoltura adicional sellada para evitar fugas ante fugas indeseables.

La irradiación podría provocar la inactivación del producto.

Precauciones que se deben tomar para la eliminación del medicamento

Debido a que ARI0002h contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente se debe seguir las guías de bioseguridad locales para medicamentos o materiales de

desecho. Todos los materiales que hayan estado en contacto con ARI0002h (desechos sólidos y líquidos) deberían manipularse y eliminarse como desechos potencialmente infecciosos de acuerdo estas guías de bioseguridad propias.

Las manipulaciones de las bolsas deben hacerse con las correspondientes protecciones, incluyendo doble guante por parte de los manipuladores.

Exposición accidental

En caso de exposición accidental, se debe seguir la normativa local para la manipulación de material de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con ARI0002h se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE USO

Hospital Clínic de Barcelona

C/Villarroel 170

Barcelona 08036

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE USO

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024