

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Алогенни Т клетки, генетично модифицирани с ретровирусен вектор, кодиращ труктурирана форма на рецептора на човешкия неврален растежен фактор с нисък афинитет (human low affinity nerve growth factor receptor, Δ LNGFR) и тимидин киназа на вируса *herpes simplex I* (HSV-TK Mut2).

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки сак Zalmoxis съдържа обем от 10-100 ml замразена дисперсия с концентрация от 5-20 x 10⁶ клетки/ml. Клетките са с човешки произход и са генетично модифицирани с γ -ретровирусен вектор с дефектна репликация, кодиращ гените за HSV-TK и Δ LNGFR, така че тези секвенции се интегрират в генома на клетките гостоприемник.

Клетъчният състав и окончателният брой на клетките ще варира в зависимост от телото на пациента. В допълнение към Т клетките може да са налични клетки естествени убийци и остатъчни нива от моноцити и В клетки.

Помощно вещество с известно действие

Всеки сак съдържа приблизително 13,3 mmol (305,63 mg) натрий на доза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия

Непрозрачна, почти бяла замразена дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zalmoxis е показан като допълнително лечение при трансплантация на хаплоидентични хемопоетични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) при възрастни пациенти с високорискови хематологични злокачествени заболявания (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Zalmoxis трябва да се прилага под наблюдение на лекар с опит в HSCT за хематологични злокачествени заболявания.

Дозировка

Препоръчителните доза и схема са $1 \pm 0,2 \times 10^7$ клетки/kg, прилагани като интравенозна инфузия на времеви интервал от 21-49 дни от трансплантацията, при липса на спонтанна имунна реконституция и/или развитие на реакция на присадката срещу приемателя (graft-versus-host disease, GvHD). Допълнителните инфузии се прилагат на приблизително едномесечни интервали най-много четири пъти, докато броят на циркулиращите Т лимфоцити е равен или по-голям от 100 на μl .

Zalmoxis не трябва да се прилага, ако циркулиращите Т лимфоцити са ≥ 100 на μl в деня на планираната инфузия след трансплантацията на хаплоидентични хемопоеични стволови клетки.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и юноши (под 18 години) не са установени. Липсват данни. Поради това Zalmoxis не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години.

Начин на приложение

Zalmoxis е предназначен единствено за употреба като специфичен за пациента лекарствен продукт за приложение след HSCT и се прилага като интравенозна инфузия.

Zalmoxis трябва да се влива интравенозно за период от 20-60 минути. Трябва да се влее целият обем, съдържащ се в сака.

Ако инфузията трябва да се прекъсне, тя не трябва да се възобновява, ако инфузионният сак е престоял на стайна температура ($15 - 30^\circ\text{C}$) повече от 2 часа.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Преди инфузия трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с основната уникална информация, посочена на етикета върху сака със Zalmoxis и на свързания сертификат за анализ (Certificate of Analysis, CoA).

Сакът трябва да се извади от течния азот, да се постави в опаковка с два сака и да се размрази на водна баня, предварително затоплена на 37°C . Когато клетъчната дисперсия се размрази напълно, сакът се изсушава, дезинфекцира се и е готов за вливане със скорост на инфузията, предписана от лекаря. След като съдържанието на сака се влее, сакът се промива 2 до 3 пъти с разтвор на натриев хлорид, за да се приложи напълно Zalmoxis. Трябва да се влее целият обем, съдържащ се в сака

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Имунна реконституция, дефинирана като циркулиращи Т лимфоцити ≥ 100 на μl в деня на планираната инфузия след трансплантацията на хаплоидентични хемопоеични стволови клетки.

GvHD, изискваща системна имunosупресивна терапия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Zalmoxis е специфичен за пациента продукт и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Той не трябва да се прилага, ако се появят някои от следните състояния:

- а) инфекции, изискващи прилагане на ганцикловир (GCV) или валганцикловир (VCV) към момента на инфузията;
- б) GvHD, изискваща системна имunosупресивна терапия;
- в) текуща системна имunosупресивна терапия или прилагане на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) след трансплантация на хаплоидентични хемопоетични столови клетки.

При пациентите със състояние а) Zalmoxis може да се приложи 24 часа след прекратяване на антивирусната терапия, а на пациентите със състояния б) и в) Zalmoxis може да се приложи след адекватен период на почистване.

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ клетки/ml клетъчна инфузионна дисперсия съдържа 13,3 nmol (305,63 mg) натрий на доза. Това трябва да се има предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

Строго се препоръчва в края на инфузията на Zalmoxis етикетът на продукта да се отлепи от сака и да се постави в досието на пациента.

Лечението трябва да бъде прекратено в случай на поява на каквото и да е събитие с тежест 3-4-та степен, свързано с приложението на Zalmoxis, или нежелано събитие 2-ра степен, което не се подобрява до степен 1 или по-малко през следващите 30 дни.

Zalmoxis е получен от донорни кръвни клетки. Дори ако на донорите е извършено предварително изследване и е установено, че резултатите за преносими инфекциозни заболявания са отрицателни, трябва да се вземат предпазни мерки при работа със Zalmoxis. Медицинските специалисти, работещи със Zalmoxis, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (използване на ръкавици и предпазни средства за очи) за избягване на потенциално пренасяне на инфекциозни заболявания.

Случаи, при които Zalmoxis не може да се достави/влее

В някои случаи е възможно пациентът да не може да получи Zalmoxis поради проблеми при производството.

Може да има случаи, в които лекуваният лекар все пак може да смята, че е за предпочитане да се приложи лечението или може да избере алтернативно лечение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Рискът от вирусоотделяне и вертикално вирусно предаване теоретично е пренебрежим, но не може да бъде изключен. Жените с детероден потенциал трябва да предоставят отрицателен тест за бременност (серумен или уринен) в рамките на 14 дни преди започване на лечението. Пациентите както от мъжки пол, така и от женски пол, които (ще) се лекуват със Zalmoxis,

както и техните партньори, трябва да използват ефективна контрацепция по време на (и до 6 месеца след) лечението със Zalmoxis.

Бременност

Липсват данни от употребата на Zalmoxis при бременни жени.

Не са провеждани проучвания при животни. С оглед на предвидената клинична употреба в контекста на трансплантация на хаплоидентичен костен мозък лечение по време на бременност не се очаква.

Като предпазна мярка Zalmoxis не трябва да се прилага по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Доказано е, че клетките в Zalmoxis може да се задържат в кръвообращението в продължение на години след последното прилагане. Не се очакват нежелани ефекти върху бременността и развиващия се фетус в случай на бременност след приложение на Zalmoxis, тъй като лимфоцитите не преминават през плацентата.

Кърмене

Липсват данни за употребата на Zalmoxis по време на кърмене. Имунните клетки се екскретират в кърмата при хора в малки количества.

Препоръчва се да не се кърми по време на или след лечение със Zalmoxis.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на лечението със Zalmoxis върху фертилитета. Въпреки това, режимите на миелоаблативно кондициониране, извършвани в контекста на трансплантация на хаплоидентичен костен мозък, са свързани със стерилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zalmoxis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

С оглед на фармакологията на лекарствения продукт не се очакват вредни ефекти върху такива дейности. При оценка на способностите на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни умения, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежеланите лекарствени реакции на Zalmoxis.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

В клиничното проучване TK007 Zalmoxis се прилага месечно до най-много четири инфузии на 30 пациенти с високорискови хематологични злокачествени заболявания, на които е извършена HSCT.

Най-честата нежелана реакция, съобщена от пациентите, лекувани със Zalmoxis в клиничното проучване TK007, е остра GvHD.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, документираны при клиничното проучване TK007, са изброени в таблица 1 по системо-органен клас и честота.

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции на Zalmoxis, документирани в проучването TK007

Системо-органен клас	Честота и нежелани реакции	
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Лимфопролиферативно нарушение след трансплантация
Нарушения на имунната система	Остра GvHD (33% от пациентите)	Хронична GvHD
Стомашно-чревни нарушения		Чревно кървене
Хепатобилиарни нарушения		Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кръвта и лимфната система		Фебрилна неутропения Понижен хемоглобин Намален брой на тромбоцитите
Инфекции и инфестации		Бронхит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия

Описание на избрани нежелани реакции

Общо остри епизоди на GvHD настъпват при 10 пациенти (33%), с медиана на времето до поява 90 дни след HSCT и 42 дни след последното вливане на Zalmoxis клетки. Тежестта на острата GvHD е определена като степен 1 в един случай (3%), степен 2 в седем случая (23%), степен 3 в един случай (3%) и степен 4 в един случай (3%). Всички събития на остра GvHD отшумяват напълно след продължителност с медиана 12 дни. Само при един пациент (3%) се развива обширна хронична GvHD, която се появява съответно 159 дни и 129 дни от HSCT и последната инфузия и отшумява напълно след 107 дни. Няма свързани с GvHD смъртни случаи или дългосрочни усложнения. Острите и хроничните събития на GvHD се развиват само при пациентите, които са постигнали имунна реконституция.

За лечение на свързаната със Zalmoxis GvHD чрез активиране на суицидният ген пациентите получават GCV интравенозно или VCV перорално за по-голямо удобство на пациента. Всички признаци и симптоми на степен 2 до 4 остра и обширна хронична GvHD напълно отшумяват след период на лечение с GCV или VCV, с медиана 15 дни. Един пациент със степен 1 остра GvHD не получава лечение. При седем пациенти е необходимо добавянето на имunosупресивно лечение, състоящо се от стероиди, микофенолат и/или циклоспорин.

Педиатрична популация

Понастоящем не е изследвана конкретна педиатрична група. Само един пациент от мъжки пол на 17 години с Т лимфобластен лимфом е лекуван в проучването TK007 с две инфузии на Zalmoxis. Не се съобщава за нежелани реакции при този пациент.

Други специални популации

В клиничното проучване TK007 само една пациентка на възраст 66 години е лекувана с една инфузия на Zalmoxis. Пациентката не се получила нежелани реакции. Не е установено влияние на възрастта върху употребата на Zalmoxis при пациентите на 65 или повече години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране не са известни. При предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно трябва да се започне подходящото симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Основният механизъм на действие на Zalmoxis се основава на неговата способност да се инкорпорира и стимулира имунната реконституция.

Zalmoxis се състои от Т лимфоцити на донора, които са генетично модифицирани да експресират HSV-TK Mut2 като суициден ген. Това позволява селективно убиване на делящите се клетки при прилагането на предлекарството GCV, което ензимно се фосфорилира чрез HSV-TK до активен аналог, трифосфат. GCV трифосфат конкурентно инхибира инкорпорирането на дезоксигуанозин трифосфат (дГТФ) в удължаването на ДНК, убивайки по този начин пролифериращите клетки.

Ако се получи GvHD, ще бъде приложен GCV/VCV. Активираният, трансдуциран Т лимфоцит, който предизвиква GvHD, трябва да преобразува GCV до токсичната му форма и в резултат на това да претърпят апоптоза. Тази стратегия позволява директно прицелване в тези Т лимфоцити, които инициират GvHD отговора.

Фармакодинамични ефекти

По принцип 30-те лекувани пациенти в клиничното проучване TK007 получават първата си инфузия със Zalmoxis клетките с медиана на времето 43 дни от датата на HSCT. Медианата на времеви интервал между първата и следващите инфузии със Zalmoxis клетките е 30 дни. Пациентите с имунна реконституция достигат брой на CD3⁺ клетки $\geq 100/\mu\text{l}$ с медиана 77 дни след HSCT.

По конкретно при имунна реконституция Zalmoxis представлява голяма част от циркулиращите лимфоцити, докато в по-късните времеви точки частта на Zalmoxis прогресивно намалява и нетрансдуцираните лимфоцити се увеличават от получените от донора прекурсори. Една година след прилагането на Zalmoxis при наличните новореконституирани Т клетки доминират нетрансдуцираните клетки с донорен произход, при който се наблюдава поликлонален модел, сравним със здрави лица.

Клинична ефикасност и безопасност

Zalmoxis е оценен в клинично проучване фаза I/II (TK007) при възрастни пациенти с хематологични злокачествени заболявания с висок риск от рецидив, на които е направена трансплантация на стволови клетки от човешки левкоцитен антиген (human leukocyte antigen, HLA)-несъответстващ (хаплоидентичен) донор. Високорисковите хематологични злокачествени заболявания, лекувани със Zalmoxis, включват остра миелоидна левкемия (ОМЛ), вторична ОМЛ, остра лимфобластна левкемия, миелодиспластичен синдром и нехочкинов лимфом.

Планът на лечение се състои в прилагане на генетично модифицирани донорни Т лимфоцити (в диапазон от 1×10^6 до 1×10^7 клетки/kg телесно тегло). Основните цели на проучването TK007 са оценка на честотата и времето до имунна реконституция, дефинирана като брой на

циркулиращите $CD3^+ \geq 100/\mu l$ за две последователни наблюдения, както и честотата на GvHD и отговора към GCV. Критериите за получаване на инфузии със Zalmoxis включват липса както на имунна реконституция, така и на GvHD.

От 30-те пациенти, получили Zalmoxis, при 23 пациенти (77%) се постига имунна реконституция с медиана на времето 31 дни след първата инфузия. При пациентите, постигнали имунна реконституция, се съобщава за смъртност без рецидив (non-relapse mortality, NRM) 17%, като при 35% от тези пациенти не се наблюдава заболяване след 5 години, а 34% са живи след 10 години.

Резултатите от анализи на съответстващи двойки, включващи 36 пациенти, лекувани със Zalmoxis (22 от проучването TK007 и 14 от текущото проучване фаза III TK008) и 127 контролни пациенти, показват, че при пациентите, лекувани със Zalmoxis, преживели първите 3 седмици след трансплантация без рецидив, има полза по отношение на общата преживяемост (overall survival, OS) за 1 година (40% спрямо 51% ($p=0,03$)) и NRM за 1 година (42% спрямо 23% ($p=0,04$)). Няма значими разлики по отношение на преживяемостта без левкемия и шанса за рецидив.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zalmoxis в една или повече подгрупи на педиатричната популация при следното условие: допълнително лечение при трансплантация на хемопоеетични клетки (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Естеството и предвидената употреба на продукта са такива, че конвенционалните фармакокинетични проучвания, включително абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция, не са приложими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани конвенционални проучвания за токсичност, карциногенност, мутагенност и репродуктивна токсичност.

Неклиничните данни за безопасност, получени при два различни модела с имунодефицит при животни за GvHD, не показват особени рискове за хора, но позволяват само много ограничена оценка на безопасността. *In vitro* оценката на онкологичния потенциал посочва, че рискът от злокачествени трансформации е нисък.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Човешки серумен албумин
Диметилсулфоксид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца, когато се съхранява в пари на течен азот.

Продуктът трябва да се прилага незабавно след размразяване. Периодът на използване и условията на съхранение по време на употреба не трябва да превишават 2 часа при стайна температура (15 C- 30°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в пари на течен азот.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Една отделна доза за лечение в криосак 50-500 ml от етилен-винил-апетат в пластмасов сак и след това в метална кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Zalmoxis е специфичен за пациента продукт. Преди инфузия идентичността на пациента трябва да бъде съпоставена с основната уникална информация на донора.

Zalmoxis е получен от донорни кръвни клетки. Дори ако на донорите е извършено предварително изследване и е установено, че резултатите за преносими инфекциозни заболявания са отрицателни, трябва да се вземат предпазни мерки при работа със Zalmoxis (вж. точка 4.4).

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани клетки. За неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да се спазват местните указания за биобезопасност, приложими за такива продукти.

Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт със Zalmoxis, трябва да бъдат дезконтаминирани с подходящ дезинфектант.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milano
Италия
+39-02-212771
+39-02-21277220
e-mail: info@molmed.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1121/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Италия

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Италия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Италия

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускане на продукта на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали за медицинските специалисти (МС) с националния компетентен орган.

ПУР трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Zalmoxis е пуснат на пазара, всички МС, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Zalmoxis, са снабдени с документ с указания, съдържащ следните основни елементи:

1. Съответна информация за съображението за безопасност, свързано с реакция на присадката срещу приемателя (GvHD)

По време на и след лечение със Zalmoxis лекарят трябва да е запознат с острите и хронични признаци и симптоми на GvHD по всяко време и да се увери, че в отделението има наличен ганцикловир или валганцикловир за ранно лечение на GvHD.

Ако в който и да е момент по време на или след лечение със Zalmoxis се развие GvHD от степен равна или по-голяма от 2-ра или се прояви хронична GvHD, пациентът трябва да бъде лекуван с ганцикловир с доза 10 mg/kg/ден, разделена на 2 приложения интравенозно, или с валганцикловир 900 mg два пъти на ден перорално за 14 дни.

В случай на прогресия на GvHD след 3 дни лечение с ганцикловир или валганцикловир самостоятелно, трябва да се добави стандартна имunosупресивна терапия.

Zalmoxis трябва да се прилага след 24-часов период на прекратяване на ганцикловир или валганцикловир и имunosупресивната терапия.

2. Съответна информация за съображението за безопасност, свързано с едновременното приложение на ганцикловир и валганцикловир

Лекуващият лекар трябва да се увери, че пациентите не получават ганцикловир или валганцикловир в рамките на 24 часа преди прилагането на Zalmoxis. В случай на бъбречна недостатъчност може да е приложим по-дълъг интервал.

3. Съответна информация за съображението за безопасност, свързано с едновременното приложение на имunosупресивна терапия

На пациентите не трябва да се прилага Zalmoxis в случай на:

- поява на GvHD, изискваща системна имunosупресивна терапия

- текуща системна имуносупресивна терапия или приложение на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) след трансплантация на хаплоидентични хемопоестични столови клетки

Пациентите могат да бъдат лекувани със Zalmoxis 24 часа след прекратяване на антивирусната или имуносупресивната терапия.

Zalmoxis не трябва да се прилага на пациенти със съпътстваща системна имуносупресивна терапия, тъй като ефикасността на лечението със Zalmoxis при ранна имунната реконституция може да е намалена. Имуносупресивната терапия също така повлиява имунокомпетентните клетки като тези, инфузирани със Zalmoxis. Трябва да се приложи адекватен период на очистване преди инфузията на този лекарствен продукт.

4. Забележки относно важността на съобщаването на НЛР и насърчаването на пациентите да се включват в проучването TK011 (свързано с регистъра на Европейското дружество по кръвни и костномозъчни трансплантации (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT))

5. Подробно описание стъпка по стъпка на процедурата за приложение на Zalmoxis, фокусиращо се също на:

- изискванията за помещението за приложение на Zalmoxis
- съхранението, транспортирането и размразяването на сака със Zalmoxis
- проследяване на ефикасността на Zalmoxis (имунна реконституция (ИР))

За проследяване на ИР ежеседмично трябва да се извършват изследвания за количествено определяне на CD3+ клетките през първия месец след приложението на Zalmoxis. При липса на ИР трябва да бъде приложена допълнителна доза Zalmoxis с интервал от 30 дни до максимален брой от четири дози. При постигане на ИР документирана чрез две последователни преброявания на CD3+ клетките $\geq 100/\mu\text{L}$, лечението със Zalmoxis трябва да бъде спряно.

Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): за да се изследват безопасността и ефикасността в действителната клинична практика, както и дългосрочната безопасност и ефикасност при всички пациенти, лекувани със Zalmoxis, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от проучване TK011, като използва регистъра на EBMT, включвайки всички пациенти, лекувани със Zalmoxis. Актуализирана информация за хода трябва да се подава годишно с ежегодното подновяване. Докладът от клиничното проучване трябва да се подаде до 4-тото тримесечие на 2022 г.	4-то тримесечие на 2022 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14, ал. 7 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ трябва да завърши в посочения времеви срок следните мерки: За да се потвърдят ефикасността и безопасността на Zalmoxis като допълнително лечение при трансплантация на хаплоидентични хемопоеични столови клетки при възрастни пациенти с високорискови хематологични злокачествени заболявания, ПРУ трябва да подаде резултатите от проучване ТК008 – рандомизирано проучване фаза III за трансплантацията на хаплоидентични хемопоеични клетки (hematopoietic cell transplantation, HCT) със стратегия за обратно прилагане на HSV-Tk донорни лимфоцити при пациенти с високорискова левкемия. В допълнение на това, трябва да се подава актуализирана информация относно набирането на участници в рамките на ПАДБ. Докладът от клиничното проучване трябва да се подаде до м. март 2021 г.	м. март 2021 г.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

Алогенни Т клетки, генетично модифицирани с ретровирусен вектор, кодиращ трунктирана форма на рецептора на човешкия неврален растежен фактор с нисък афинитет (Δ LNGFR) и тимидин киназа на вируса *herpes simplex I* (HSV-TK Mut2)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Сакът съдържа обем от 10-100 ml замразена дисперсия с концентрация 5-20 x 10⁶ клетки/ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Човешки серумен албумин, диметилсулфоксид, натриев хлорид
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Обем на сака: _____ ml

Доза: 1x10⁷ клетки/kg

Концентрация: _____ x10^x клетки/ml

Общ брой клетки: _____ x10^x

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Специфичен за пациента продукт, който не трябва да се прилага на други пациенти.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (15°C - 30°C)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в пари на течен азот.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани клетки. За неизползания продукт или отпадъчните материали от него трябва да се спазват местните указания за биобезопасност, приложими за такива продукти.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milano
Италия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1121/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Код на пациента:
Код на донора:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ПЛАСТМАСОВ САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

Алогенни Т клетки, генетично модифицирани с ретровирусен вектор, кодиращ трунктирана форма на рецептора на човешкия неврален растежен фактор с нисък афинитет (ΔLNGFR) и тимидин киназа на вируса *herpes simplex I* (HSV-TK Mut2)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Сакът съдържа обем от 10-100 ml замразена дисперсия с концентрация 5-20 x 10⁶ клетки/ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Човешки серумен албумин, диметилсулфоксид, натриев хлорид.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Обем на сака: _____ ml

Доза: 1x10⁷ клетки/kg

Концентрация: _____ x10^x клетки/ml

Общ брой клетки: _____ x10^x

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Специфичен за пациента продукт, който не трябва да се прилага на други пациенти.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (15°C – 30°C)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в пари на течен азот

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани клетки. За неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да се спазват местните указания за биобезопасност, приложими за такива продукти.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milano
Италия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1121/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Код на пациента:
Код на донора:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Неприложимо

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zalmoxis 5-20x10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност след размразяване: 2 часа

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Код на пациента:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Общ брой клетки: ____x10^x

6. ДРУГО

MolMed SpA

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

Алогенни Т клетки, генетично модифицирани с ретровирусен вектор, кодиращ труктурирана форма на рецептора на човешкия неврален растежен фактор с нисък афинитет (Δ LNGFR) и тимидин киназа на вируса *herpes simplex I* (HSV-TK Mut2)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или лекар с опит в лечението на рак на кръвта.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или лекар с опит в лекарствено лечение на рак на кръвта. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zalmoxis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zalmoxis
3. Как се прилага Zalmoxis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zalmoxis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ZALMOXIS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Zalmoxis се състои от бели кръвни клетки, наречени Т-клетки, получени от донора. Тези клетки ще бъдат генетично модифицирани чрез въвеждане на „суициден“ ген (HSV-TK Mut2) в техния генетичен код, който може да бъде активиран по-късно в случай на болест на присадката срещу приемателя. По този начин се гарантира, че клетките могат да бъдат елиминирани, преди да предизвикат увреждане на клетките на пациента.

Zalmoxis е предназначен за употреба при възрастни с определени тумори на кръвта, известни като високорискови хематологични злокачествени заболявания. Той се прилага след трансплантация на хаплоидентичен костен мозък (трансплантация на хемопоеетични клетки). Хаплоидентичен означава, че клетките са получени от донор, чийто тъкани частично съвпадат с тъканите на пациента. Zalmoxis се прилага с цел предотвратяване на усложнение на трансплантациите, при които няма пълно съвпадане, известно като „реакция на присадката срещу приемателя“, при която клетките на донора атакуват собствените клетки на пациента.

2. КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН ZALMOXIS

Не използвайте Zalmoxis:

- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако преди инфузията броят на CD3⁺ лимфоцитите при Вашите изследвания е равен на или е над 100 на μ l.
- ако страдате от реакция на присадката срещу приемателя, изискваща използването на лекарства за потискане на имунната Ви система.

Предупреждения и предпазни мерки

Zalmoxis е специфичен за пациента продукт и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти.

Вашият лекар ще следи внимателно терапията. Трябва да информирате Вашия лекар, преди да използвате Zalmoxis, ако:

- страдате от инфекции, изискващи прилагане на ганцикловир или валганцикловир (антивирусни средства) към момента на инфузията. В този случай лечението със Zalmoxis трябва да се отложи до 24 часа след края на антивирусното лечение.
- страдате от реакция на присадката срещу приемателя, изискваща използването на лекарства за потискане на имунната Ви система.
- приемате лекарства за потискане на имунната система или приемате G-CSF (за стимулиране на костния мозък да произвежда кръвни клетки) след трансплантация на стволови клетки. В този случай Zalmoxis може да се прилага след съответен период на очистване (времето, необходимо за отстраняване на лекарството от организма).
- преди сте получили каквато и да е нежелана реакция след прилагане на Zalmoxis и тя не е отшумяла в рамките на 30 дни след появата.

Кога не може да се прилага Zalmoxis

В някои случаи е възможно да не може да получите планираната инфузия със Zalmoxis. Това може да се случи поради проблеми при производството.

В такива случаи Вашият лекар ще Ви информира и все пак може да счита, че е за предпочитане да Ви приложи лечението или може да избере алтернативно лечение за Вас.

Деца и юноши

Понастоящем няма налични данни за тези пациенти. Употребата на Zalmoxis не се препоръчва при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Zalmoxis

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Не е доказана безопасна употреба на Zalmoxis по време на бременност и кърмене.

Zalmoxis не трябва да се използва при бременни и кърмещи жени.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението със Zalmoxis.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Zalmoxis не трябва да има никакви ефекти върху способността Ви за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да обръщате внимание на цялостното си състояние, когато обмисляте извършването за задачи, изискващи преценка, двигателни или когнитивни умения.

Zalmoxis съдържа натрий

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ клетки/ml клетъчна инфузионна дисперсия съдържа 13,3 mmol (305,63 mg) натрий на доза. Това трябва да се има предвид от пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК СЕ ПРИЛАГА ZALMOXIS

Zalmoxis може да се предписва и прилага само в болница от лекар или медицинска сестра, обучени в прилагането на това лекарство. Практическа информация относно работата със и прилагането на Zalmoxis за лекаря или медицинската сестра може да бъде намерена в края на тази листовка.

Zalmoxis е произведен специално за Вас и не може да бъде прилаган на друг пациент. Количеството на клетките, което трябва да се приложи, зависи от телесното Ви тегло. Дозата съответства на $1 \pm 0,2 \times 10^7$ клетки/kg.

Zalmoxis се прилага интравенозно (във вената), като вливане за период около 20-60 минути с времеви интервал от 21-49 дни от трансплантацията. Допълнителни инфузии се прилагат веднъж месечно за период до 4 месеца. Решението за продължаване със следващото лечение се взема от Вашия лекар и е свързано със състоянието на имунната Ви система.

Ако сте получили повече от необходимата доза Zalmoxis

При предписването на това лекарство от лекаря всяка доза се приготвя само за Вас и всеки път се състои от единична доза. Няма вероятност да получите прекалено много.

Ако сте пропуснали да използвате Zalmoxis

Това лекарство се предписва от лекар и се прилага в болница при стриктно наблюдение и предварително установена схема, така че да не можете да пропуснете дозата си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези нежелани реакции може да са сериозни и да доведат до приемане в болница.

Ако имате някакви въпроси относно симптомите или нежеланите реакции или някои симптоми Ви притесняват

→ незабавно разговаряйте с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Остра реакция на присадката срещу приемателя (усложнение, което може да възникне след трансплантация на стволови клетки или костен мозък, при което новотрансплантираните кръвни клетки на донора атакуват организма на пациента).

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Лимфопролиферативно нарушение след трансплантация (намаление на броя на белите кръвни клетки в кръвта след трансплантация)
- Хронична реакция на присадката срещу приемателя (усложнение, което може да възникне след трансплантация на стволови клетки или костен мозък, при което новотрансплантираните кръвни клетки на донора атакуват организма на пациента)
- Чревни кървене (кървене в червата)
- Чернодробна недостатъчност (нарушена функция на черния дроб)
- Фебрилна неутропения (висока температура, свързана с намаляване на броя на белите кръвни клетки)
- Понижен хемоглобин (намаление на броя на червените кръвни клетки)
- Намален брой на тромбоцитите (намаление на броя на тромбоцитите в кръвта)
- Бронхит (инфекция на белия дроб)
- Пирексия (треска)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ZALMOXIS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в пари на течен азот.

Разтворът за вливане трябва да се използва веднага след размразяване. Максималното време между размразяването и вливането е 2 часа при стайна температура (15°C - 30°C).

Опаковката се оглежда за наличие на каквито и да е нарушения по външната кутия, а етикетът се проверява за съответствие пациент/донор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадните продукти от него трябва да се изхвърлят като биологично опасен материал, съдържащ генетично модифицирани организми, и в съответствие с местните изисквания.

Болничният персонал отговаря за правилното съхранение на продукта преди и по време на неговата употреба, както и за неговото правилното изхвърляне.

6. СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА И ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Zalmoxis

Активното вещество се състои от алогенни Т клетки, генетично модифицирани с ретровирусен вектор, кодиращ трункирана форма на рецептора на човешкия неврален растежен фактор с нисък афинитет (Δ LNGFR) и тимидин киназа на вируса *herpes simplex I* (HSV-TK Mut2).

Всеки сак съдържа обем от 10-100 ml замразена дисперсия с концентрация $5-20 \times 10^6$ клетки/ml.

Другите съставки са натриев хлорид, човешки серумен албумин и диметилсулфоксид (вижте точка 2).

Как изглежда Zalmoxis и какво съдържа опаковката

Zalmoxis е клетъчна инфузионна дисперсия, която е замразена и изглежда непрозрачна и почти бяла.

Zalmoxis се доставя като една отделна доза за лечение в криосакове 50-500 ml от етилен-винил-ацетат.

Притежател на разрешението за употреба

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Италия

Производители

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Италия

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Практическа информация за медицински или здравни специалисти относно работата със и прилагането на Zalmoxis.

Zalmoxis трябва да се прилага под наблюдение на лекар с опит в трансплантацията на хемопоетични стволови клетки за хематологични злокачествени заболявания.

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура, преди да приложите Zalmoxis.

Доза и курс на лечение

Един сак съдържа донорни Т клетки, генетично модифицирани за експресия на HSV-TK и Δ LNGFR с концентрация $5-20 \times 10^6$ клетки/ml.

Курсът на лечение е максимално четири инфузии на интервали от около един месец. Решението за продължаване с новото лечение зависи от статуса на пациента по отношение на имунната реконституция, постигната, когато броят на циркулиращите Т лимфоцити е равен на или е над 100 на μ l.

Инструкции за работа

Преди работа със или прилагане на Zalmoxis

- Zalmoxis се доставя директно в здравното заведение, в което ще се прилага. Доставката се извършва в пари на течен азот. Сакът е поставен във втори сак (междинна опаковка), която е поставена в алуминиева кутия (вторична опаковка). Целият пакет е обезопасен в контейнер с течен азот, проектиран за поддържане на подходяща температура за транспортиране и съхранение до времето на инфузия. Ако лекарственият продукт няма да се подготвя веднага за инфузия, прехвърлете сака в пари на течен азот. Да не се облъчва.
- Zalmoxis е приготвен от човешка кръв на конкретен донор и съдържа генетично модифицирани клетки. Донорите са изследвани за преносими инфекциозни агенти в съответствие с приложимите местни изисквания. Независимо от това, рискът от пренасянето на инфекциозни вируси за медицинските специалисти не може да бъде напълно изключен. Медицинските специалисти трябва да вземат подходящи предпазни мерки (напр. носене на ръкавици и предпазни очила) при работа със Zalmoxis.
- Вторичната и междинната опаковка трябва да се проверят за потвърждаване на продукта и специфичния за пациента етикет, намиращ се върху горната част на кутията и върху междинната опаковка.

Какво да се провери преди инфузията

- Проверете дали сертификатът за анализ, съдържащ данните за идентифициране на пациента, датата на изтичане на срока на годност и одобрението за инфузията, е получен от притежателя на разрешението за употреба.
- Проверете дали самоличността на пациента съответства на основната и уникална информация за пациента, посочена върху сака със Zalmoxis и в сертификата за анализ.
- След като пациентът бъде подготвен за инфузията, проверете целостта на сака със Zalmoxis. Съдържанието на сака трябва да изглежда като непрозрачна, почти бяла, замразена клетъчна дисперсия. Ако изглежда, че по сака има явни скъсвания или нарушения на целостта, не използвайте продукта.
- Поставете сака в два пластмасови сака (двойно обвиване) за избягване на директен контакт с вода.

- Като държите горната част на обвиващия сак над водата, поставете го във водна баня при температура $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ и обръщайте внимание да не допуснете проникване на вода в уплътнението. Ако се получи теч по време на размразяването, не използвайте продукта.

Приложение

- Когато е напълно размразен, извадете сака със Zalmoxis от двойното обвиване, подсушете и дезинфекцирайте външните повърхности.
- Продължете с инфузията възможно най-бързо, като избягвате престои на сака във водната баня след размразяването.
- Трябва да се влее целият обем, съдържащ се в сака. Препоръчителното време за инфузията е около 20-60 минути

След инфузията

- В края на инфузията промийте сака 2 или 3 пъти с физиологичен разтвор, като използвате стерилна техника, за да приложите напълно Zalmoxis.
- При завършването на промиването специфичният за пациента етикет върху сака трябва да се отлепи и постави в досието на пациента.
- Криосакът и неизползваният продукт или отпадните материали от него съдържат генетично модифицирани организми и трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Не вливайте Zalmoxis, ако

- не сте получили сертификата за анализ.
- сертификатът за анализ е маркиран като отхвърлен.
- Срокът на годност е изтекъл.
- Уникалната информация за пациента върху инфузионния сак не съвпада с тази на планирания пациент.
- Целостта на продукта е нарушена по какъвто и да е начин.

Срок на годност и специални предпазни мерки за съхранение

- Срокът на годност на Zalmoxis е 18 месеца, когато се съхранява в пари на течен азот.
- Zalmoxis трябва да се използва незабавно след изваждане от контейнера за доставка. Ако няма да се използва веднага, прехвърлете сака със Zalmoxis от контейнера за доставка в пари на течен азот.
- Срокът на годност след размразяване е 2 часа

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**Заключения относно издаване на разрешение за употреба под условие и подобие,
представени от Европейската агенция по лекарствата**

Лекарствен продукт с неважнo разрешение за употреба

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба