

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Allogenní T-lymfocyty geneticky modifikované retrovirovým vektorem, který kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou (Δ LNGFR) a thymidinkinázu viru herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

2.2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden vak přípravku Zalmoxis obsahuje zmrazenou disperzi o objemu 10–100 ml v koncentraci 5–20 x 10⁶ buněk/ml. Buňky jsou humánního původu a jsou geneticky modifikované kódováním γ -retrovirového vektoru s defektní replikací pro geny HSV-TK a Δ LNGFR tak, aby se tyto sekvence začlenily do genomu hostitelským buněk.

Buněčné složení a konečný počet buněk se mění podle tělesné hmotnosti pacienta. Kromě T-lymfocytů mohou být přítomny NK buňky a zbytkové hladiny monocytů a B-lymfocytů.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden vak obsahuje přibližně 13,3 mmol (305,63 mg) sodíku v jedné dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze

Neprůhledná, téměř bílá zmrazená disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zalmoxis je indikován jako adjuvantní terapie při transplantaci haploidních hematopoetických kmenových buněk u dospělých pacientů s vysoce rizikovými hematologickými malignitami (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zalmoxis musí být podáván za dohledu lékaře, který má zkušenosti s transplantací hematopoetických kmenových buněk u hematologických malignit.

Dávkování

Doporučená dávka a schéma je $1 \pm 0,2 \times 10^7$ buněk/kg v podobě intravenózní infuze v časovém intervalu 21–49 dnů od transplantace za nepřítomnosti spontánní imunitní rekonstituce a/nebo rozvoje reakce štěpu proti hostiteli (GvHD). Další infuze se podávají v přibližně jednoměsíčních intervalech maximálně čtyřikrát, dokud nebude počet cirkulujících T-lymfocytů roven, nebo větší než 100 na μl .

Zalmoxis se nesmí podat, pokud je v den plánované infuze po transplantaci haploidentických hematopoetických kmenových buněk počet cirkulujících T-lymfocytů $\geq 100/\mu\text{l}$.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití přípravku Zalmoxis u dětí a dospívajících mladších 18 let se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Zalmoxis je výlučně určen k použití jako léčivý přípravek specifický pro daného pacienta, který se podává po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) a podává se intravenózní infuzí.

Přípravek Zalmoxis se musí podávat intravenózní infuzí po dobu 20–60 minut. Je nutné podat celý objem vaku.

Pokud se infuze musí přerušit, nesmí se obnovovat, pokud byl infuzní vak uchováván při pokojové teplotě (15–30 °C) déle než 2 hodiny.

Opatření, která je nutno učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Před infuzí se musí potvrdit, že identita pacienta odpovídá zásadním jedinečným informacím uvedeným na štítku vaku s přípravkem Zalmoxis a na souvisejícím certifikátu o analýze (CoA).

Vak se vyjme z kapalného dusíku, vloží do dvojitého obalu na vaky a nechá rozmrazit v předeřáté vodní lázni při 37 °C. Po úplném rozmrazení buněčné disperze se vak osuší, dezinfikuje a je připraven k podání infuzí rychlostí předepsanou lékařem. Jakmile je infuze dokončena, vak se 2- až 3krát propláchne roztokem chloridu sodného, aby došlo k úplnému podání přípravku Zalmoxis. Je nutné podat celý objem vaku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Imunitní rekonstituce definovaná jako počet cirkulujících T-lymfocytů ≥ 100 na μl v den plánované infuze po transplantaci haploidentických hematopoetických kmenových buněk.

Reakce štěpu proti hostiteli vyžadující systémovou imunosupresivní terapii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přípravek Zalmoxis je přípravek specifický pro daného pacienta a za žádných okolností se nesmí podávat jiným pacientům. Nesmí být podán, pokud se objeví následující stavy:

- infekce vyžadující podávání gancikloviru (GVC) nebo valgancikloviru (VCV) v době infuze;
- reakce štěpu proti hostiteli vyžadující systémovou imunosupresivní terapii;
- probíhající systémová imunosupresivní terapie nebo podávání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) po transplantaci haploidentických hematopoetických kmenových buněk.

Pacienti, u nichž platí podmínka a), mohou dostat přípravek Zalmoxis 24 hodin po vysazení antivirové terapie; pacienti, u nichž platí podmínky b) a c), mohou dostat přípravek Zalmoxis po adekvátním vymývacím období.

Přípravek Zalmoxis 5–20 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze obsahuje 13,3 mmol (305,63 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Důrazně se doporučuje, aby na konci infuze přípravku Zalmoxis byl z vaku sejmout štítek s označením přípravku a uložen do dokumentace pacienta.

Léčbu je třeba ukončit při výskytu jakékoli příhody 3. až 4. stupně související s podáním přípravku Zalmoxis nebo nežádoucí příhody 2. stupně, která se nezmírní na 1. stupeň nebo nižší během příštích 30 dní.

Zalmoxis je získáván z dárcovských krevních buněk. Dárci jsou předběžně testováni a mají negativní nález přenosných infekčních chorob, při manipulaci s přípravkem Zalmoxis je však přesto třeba postupovat opatrně. Zdravotnický personál manipulující s přípravkem Zalmoxis proto musí přijmout vhodná bezpečnostní opatření (nosit ochranné rukavice a brýle), aby se předešlo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Případy, kdy přípravek Zalmoxis není možné dodat/podat infuzí

V některých případech nemusí pacient přípravek Zalmoxis dostat kvůli problémům ve výrobě.

Mohou existovat případy, kdy může ošetřující lékař stále považovat za výhodnější léčbu podat nebo využít alternativní léčbu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku/antikoncepce u mužů a žen

Riziko vertikálního přenosu viru vylučováním viru je teoreticky zanedbatelné, ale nelze jej vyloučit. Ženy ve fertilním věku musí mít negativní těhotenský test (ze séra nebo z moči) v době 14 dnů před zahájením léčby. Pacienti (muži i ženy) léčení (kteří budou léčení) přípravkem Zalmoxis a jejich partneři/ky musí používat v době léčby přípravkem Zalmoxis (a až 6 měsíců poté) účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zalmoxis těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nebyly provedeny. Vzhledem k zamýšlenému klinickému použití v kontextu transplantace haploidické kostní dřeně se neočekává, že tato léčba bude použita během těhotenství. Jako bezpečnostní opatření se přípravek Zalmoxis nesmí podávat během těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Bylo prokázáno, že buňky přípravku Zalmoxis mohou cirkulovat v těle léta po posledním podání. V případě těhotenství po podání léčby přípravkem Zalmoxis se neočekává nežádoucí účinek na těhotenství a vyvíjející se plod, protože lymfocyty neprocházejí placentou.

Kojení

Údaje o používání přípravku Zalmoxis během kojení nejsou k dispozici. Imunní buňky se vylučují do mateřského mléka v malých množstvích.

Během terapie přípravkem Zalmoxis nebo po ní se doporučuje nekojit.

Fertilita

Údaje o účinku přípravku Zalmoxis na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Režimy myeloablačního kondicionování prováděného v kontextu transplantace haploidentické kostní dřeně jsou však spojeny se sterilitou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zalmoxis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Na základě farmakologie léčivého přípravku se nepředpokládají žádné škodlivé účinky pro takové činnosti. Při posuzování schopnosti pacienta provádět úkoly, které vyžadují úsudek, motorické nebo kognitivní dovednosti, je nutné mít na paměti klinický stav pacienta a profil ADR přípravku Zalmoxis.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinické studii TK007 dostávalo každý měsíc přípravek Zalmoxis 30 pacientů s vysoce rizikovými hematologickými malignitami, kteří podstoupili haploidentickou transplantaci kmenových buněk, a to až maximálně čtyři infuze.

Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným pacienty léčenými přípravkem Zalmoxis v klinickém hodnocení TK007 byla reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené v klinické studii TK007 jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů a četností výskytu.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Zalmoxis hlášené ve studii TK007

Třída orgánových systémů	Četnost výskytu a nežádoucí účinky	
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Potransplantační lymfoproliferativní porucha
Poruchy imunitního systému	Akutní GvHD (33 % pacientů)	Chronická GvHD
Gastrointestinální poruchy		Střevní krvácení
Poruchy jater a žlučových cest		Jaterní selhání
Poruchy krve a lymfatického systému		Febrilní neutropenie Snížený hemoglobin Snížený počet trombocytů
Infekce a infestace		Bronchitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Globálně se vyskytly akutní epizody GvHD u 10 pacientů (33 %) se střední dobou do nástupu 90 dnů po HSCT a 42 dnů po poslední infuzi buněk přípravku Zalmoxis. Akutní GvHD měla stupeň závažnosti 1 v jednom případě (3 %), stupeň závažnosti 2 nastal v sedmi (23 %) případech, stupeň 3 u jednoho (3 %) a stupeň 4 u jednoho (3 %). Všechny akutní příhody GvHD zcela odezněly po střední době trvání 12 dnů. Rozsáhlá chronická GvHD se objevila pouze u jednoho pacienta (3 %), nastala za 159 dnů od HSCT a 129 dnů od poslední infuze a plně odezněla po 107 dnech. V souvislosti s GvHD

nedošlo k žádným úmrtím ani dlouhodobým komplikacím. Jak akutní, tak chronické příhody GvHD se vyvinuly pouze u pacientů, kteří dosáhli rekonstituce imunity.

K léčbě GvHD související s přípravkem Zalmoxis aktivací sebevražedného genu pacienti pro vlastní větší pohodlí dostávali intravenózně ganciklovir nebo perorálně valganciklovir. Po střední době léčby ganciklovirem nebo valganciklovirem 15 dnů odezněly všechny známky a příznaky 2. až 4. stupně a rozsáhlé chronické GvHD. Jeden pacient s 1. stupněm akutní GvHD nedostával žádnou léčbu. Sedm pacientů potřebovalo přidat imunosupresivní léčbu obsahující steroidy, mykofenolát a/nebo cyklosporin.

Pediatrická populace

V současnosti se nestuduje žádná specifická pediatrická skupina. V klinickém hodnocení TK007 byl léčen pouze jeden 17letý pacient s T-lymfoblastickým lymfomem dvěma infuzemi přípravku Zalmoxis. U tohoto pacienta nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky.

Jiné zvláštní populace

V klinickém hodnocení TK007 byla jednou infuzí přípravku Zalmoxis léčena pouze jedna 66letá žena. U pacientky se neobjevily žádné nežádoucí účinky. U pacientů ve věku 65 let a více nebyly pro používání přípravku Zalmoxis vyvozeny žádné důsledky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Případy předávkování nejsou známy. V případě předávkování je zapotřebí pacienty pečlivě sledovat s ohledem na výskyt známek a příznaků nežádoucích účinků a neprodleně zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: **dosud nepřidělen**

Mechanismus účinku

Primární mechanismus účinku přípravku Zalmoxis je postaven na jeho schopnosti naroubovat a stimulovat rekonstituci imunity.

Přípravek Zalmoxis se skládá z geneticky modifikovaných T-lymfocytů dárce, které exprimují HSV-TK Mut 2 jako sebevražedný gen. To umožňuje selektivní zabíjení dělicích se buněk po podání gancikloviru jako proléčiva (GCV), které se enzymaticky fosforyluje na aktivní trifosfátový analog HSV-TK. Trifosfátový GCV kompetitivně inhibuje začleňování deoxyguanosin trifosfátu (dGTP) do prodlužující se DNA, čímž zabíjí proliferující buňky.

Pokud se objeví GvHD, bude podán ganciklovir/valganciklovir. Aktivované, transdukované T-lymfocyty, které způsobují GvHD, by měly přeměnit GCV na jeho toxickou formu a touto cestou podstoupit apoptózu. Uvedená strategie umožňuje přímé zacílení těch T-lymfocytů, které spouští odpověď GvHD.

Farmakodynamické účinky

V klinické studii TK007 obdrželo celkem 30 léčených pacientů první infuzi buněk přípravku Zalmoxis ve střední době 43 dnů od data HSCT. Střední časový interval mezi první a následnými infuzemi buněk přípravku Zalmoxis byl 30 dnů.

Pacienti s rekonstituovanou imunitou dosahovali počtu buněk $CD3^+ \geq 100/\mu l$ ve střední době 77 dnů po HSCT.

Při rekonstituci imunity obzvláště představuje přípravek Zalmoxis vysoký podíl lymfocytů v krevním oběhu, zatímco v pozdějších časových bodech podíl přípravku Zalmoxis progresivně klesá a netransdukované lymfocyty expandují z prekursorů odvozených z dárce. Za jeden rok od podání přípravku Zalmoxis v repertoáru nově rekonstituovaných T-buněk dominují netransdukované buňky dárce svého původu, které se vyznačují polyklonálním vzorcem srovnatelným se zdravými jedinci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Zalmoxis byl vyhodnocován v klinické studii I./II. fáze (TK007) u dospělých pacientů s hematologickými malignitami při vysokém riziku relapsu, kteří dostávali transplantaci kmenových buněk od haploidentického dárce (tj. bez přizpůsobení lidského leukocytárního antigenu). Vysoce rizikové hematologické malignity léčené přípravkem Zalmoxis zahrnovaly akutní myeloidní leukémii (AML), sekundární AML, akutní lymfoblastickou leukémii, myelodysplastický syndrom a non-Hodgkinův lymfom.

Léčebný plán zahrnoval podávání geneticky modifikovaných dárce T-lymfocytů (v rozsahu od 1×10^6 až 1×10^7 buněk/kg tělesné hmotnosti). Primárním cílem studie TK007 bylo vyhodnotit incidenci a dobu do rekonstituce imunity definované počtem $CD3^+ \geq 100/\mu l$ v krevním oběhu po dvou po sobě následujících pozorováních a incidence GvHD a odpověď na ganciklovir. Kritéria pro podávání infuzí přípravku Zalmoxis zahrnovala jak nedostatek imunitní rekonstituce, tak GvHD.

Z 30 pacientů, jimž byl podáván přípravek Zalmoxis, u 23 pacientů (77 %) došlo k imunitní rekonstituci se střední dobou 31 dnů po první infuzi. U pacientů, kteří dosáhli imunitní rekonstituce, byla hlášena mortalita bez relapsu (NRM) u 17 %, kdy 35 % těchto pacientů bylo bez známek onemocnění po 5 letech a 34 % bylo naživu po 10 letech.

Výsledky analýz odpovídajících párů od celkem 36 pacientů léčených přípravkem Zalmoxis (22 z klinického hodnocení TK007 a 14 z probíhající fáze III klinického hodnocení TK008) a 127 kontrolních pacientů ukázaly, že tímto přípravkem léčení pacienti, kteří přežili první 3 týdny po transplantaci bez relapsu, měli lepší celkové přežití po jednom roce (OS) (40 % vs. 51 % ($p = 0,03$)) a jednoletou NRM (42 % vs. 23 % ($p = 0,04$)). Žádný významný rozdíl nebyl zjištěn v přežití bez známek leukémie a riziku relapsu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zalmoxis u jedné nebo více podskupin pediatrické populace za následující podmínky: adjuvantní léčba při transplantaci hematopoetických buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Povaha a zamýšlené použití přípravku jsou takové, že se konvenční studie týkající se farmakokinetiky včetně absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování neprovádí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie z oblastí toxikologie, kancerogenity, mutagenity a reprodukční toxikologie nebyly provedeny.

Neklinické bezpečnostní údaje získané ve dvou odlišných zvířecích modelech imunodeficiency pro reakci štěpu proti hostiteli nenaznačují zvláštní nebezpečí pro člověka, ale umožnily pouze velmi omezené hodnocení bezpečnosti. Hodnocení onkologického potenciálu *in vitro* naznačuje, že je riziko maligní transformace nízké.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Lidský albumin
Dimethylsulfoxid

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců, když je uchováván v kapalném dusíku.

Přípravek je zapotřebí podávat bezprostředně po rozmrazení. Doba uchovávání při použití by neměla překročit 2 hodiny při pokojové teplotě (15–30 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v kapalném dusíku.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Jedna samostatná léčebná dávka v 50–500ml ethylenvinylacetátovém kryovaku, uloženém v kovové krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zalmoxis je léčivý přípravek specifický pro konkrétního pacienta. Totožnost pacienta se musí před infuzí sladit se zásadními informacemi o jedinečném dárci.

Zalmoxis je získáván z dárcovských krevních buněk. Dárci jsou předběžně testováni a mají negativní nález přenosných infekčních chorob, při manipulaci s přípravkem Zalmoxis je však přesto postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Při likvidaci nepoužitého léčivého přípravku nebo odpadního materiálu je třeba postupovat podle místních předpisů pro biologickou bezpečnost platných pro tyto přípravky.

Pracovní povrchy a materiál, které mohly přijít do kontaktu s přípravkem Zalmoxis se musí dekontaminovat vhodným dezinfekčním činidlem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/16/1121/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST DOKONČIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Itálie

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itálie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Itálie

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itálie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Zalmoxis v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout o obsahu a formě vzdělávacích materiálů pro zdravotnický personál s příslušným národním orgánem.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je Zalmoxis na trhu, obdrželi všichni zdravotníci, kteří jej podle všeho budou předepisovat, vydávat a podávat, metodickou příručku obsahující následující klíčové prvky:

1. Relevantní informace o bezpečnostním riziku reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Každý lékař si během léčby přípravkem Zalmoxis a po ní musí být vědom akutních a chronických příznaků GvHD a zajistit zásobu gancikloviru nebo valgancikloviru na svém oddělení, aby bylo možno nasadit léčbu včas.

Pokud se během léčby přípravkem Zalmoxis či po ní rozvine akutní GvHD 2. či vyššího stupně nebo vznikne chronická GvHD, pacient musí být zaléčen ganciklovirem v dávce 10 mg/kg/den, rozdělené do dvou infuzí, nebo valganciklovirem 900 mg dvakrát denně, perorálně po 14 dní.

Pokud po 3 dnech monoterapie ganciklovirem nebo valganciklovirem dochází k progresi GvHD, je nutno zahájit standardní imunosupresivní terapii.

Zalmoxis má být podáván po uplynutí 24 hodin od vysazení gancikloviru nebo valgancikloviru a imunosupresivní terapie.

2. Relevantní informace o bezpečnostním rizikou současného podávání gancikloviru a valgancikloviru

Ošetřující lékař musí zajistit, že pacienti nebudou dostávat ganciklovir nebo valganciklovir během 24 hodinách před podáním přípravku Zalmoxis. Delší interval by mohl být vhodný v případě selhání ledvin.

3. Relevantní informace o bezpečnostním riziku souběžné imunosupresivní terapie

Pacientům nesmí být Zalmoxis podáván v těchto situacích:

- Vznik GVHD vyžadující systémovou imunosupresivní terapii;
- Probíhající systémová imunosupresivní terapie nebo podávání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) po transplantaci haploidentických hematopoetických kmenových buněk;

Pacienti mohou být přípravkem Zalmoxis léčeni 24 hodin po vysazení antivirové nebo imunosupresivní terapie.

Zalmoxis nesmí být pacientům podáván souběžně se systémovou imunosupresivní terapií, protože se na počátku imunitní rekonstituce může snížit jeho účinnost. Imunosupresivní terapie má také vliv na imunokompetentní buňky, které jsou v přípravku Zalmoxis podávány. Před infuzí tohoto léčivého přípravku je proto nutné vyčkat dobu přiměřenou k vyplavení výše uvedených látek.

4. Poznámky o důležitosti hlášení nežádoucích účinků a povzbuzování pacientů k registraci do studie TK011 (navázané na registr EBMT)

5. Podrobný popis podání přípravku Zalmoxis krok za krokem, rovněž se zaměřením na tyto body:

- Požadavky na prostor při podání přípravku Zalmoxis
- Uchovávání, přeprava a rozmrazení vaku s přípravkem Zalmoxis
- Sledování účinnosti přípravku Zalmoxis (imunitní rekonstituce)

K monitoraci imunitní rekonstituce je během prvního měsíce po podání přípravku Zalmoxis třeba provádět jednou týdně kvantitativní analýzu CD3+ buněk. Při absenci imunitní rekonstituce je nutno podat další dávku přípravku Zalmoxis v intervalu 30 dní, maximálně však čtyři dávky. Při dosažení imunitní rekonstituce (doložené dvěma po sobě následujícími hodnotami CD3+ buněk $\geq 100/\mu\text{l}$), musí být léčba přípravkem Zalmoxis zastavena.

Povinnost dokončit poregistrační opatření

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby bylo možno ověřit bezpečnost a účinnost přípravku Zalmoxis v reálné klinické praxi, stejně jako dlouhodobou bezpečnost a účinnost u všech pacientů léčených tímto přípravkem, MAH by měl realizovat studii TK011 s využitím registru EBMT a vyhodnocením všech pacientů léčených tímto přípravkem a předložit získané výsledky. Informace o průběhu studie by měly být předkládány každoročně při prodloužení. Termín předložení zprávy z klinického hodnocení: 4. čtvrtletí 2022.	4. čtvrtletí 2022

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST DOKONČIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14 odst. (7) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření: K potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zalmoxis jako adjuvantní léčby dospělých pacientů s vysoce rizikovými hematologickými malignitami po haploidentické	Březen 2021

Popis	Termín splnění
transplantaci hemotopoetických kmenových buněk by měl MAH předložit výsledky studie TK008, randomizovaného klinického hodnocení fáze III léčby se zpětnou aplikací dárcovských HSV-Tk lymfocytů u pacientů s vysoce rizikovou akutní leukémií po haploidentické HCT. V rámci aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku (PSUR) by měly být předkládány i informace o náboru pacientů. Termín předložení zprávy z klinického hodnocení: březen 2021.	

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABICE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ buněk/ml
Infuzní disperze

Allogenní T-lymfocyty geneticky modifikované retrovirovým vektorem, který kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou (Δ LNFR) a thymidinkinázu viru herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak přípravku obsahuje zmrazenou disperzi o objemu 10–100 ml v koncentraci 5–20 x 10⁶ buněk/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, dimethylsulfoxid, chlorid sodný.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Objem vaku: _____ ml

Dávka: 1x10⁷ buněk/kg

Koncentrace: ____x10^x buněk/ml

Celkový počet buněk: ____x10^x

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek specifický pro daného pacienta, který nesmí být podáván jiným pacientům

8. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě (15–30 °C)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v kapalném dusíku.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Při likvidaci nepoužitého léčivého přípravku nebo odpadního materiálu je třeba postupovat podle místních předpisů pro biologickou bezpečnost platných pro tyto přípravky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/16/1121/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

č. š.:

Kód pacienta:

Kód dárce:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

PLASTOVÝ VAK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ buněk/ml
Infuzní disperze

Allogenní T-lymfocyty geneticky modifikované retrovirovým vektorem, který kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou (ΔLNGFR) a thymidinkinázu viru herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak přípravku obsahuje zmrazenou disperzi o objemu 10–100 ml v koncentraci 5–20 x 10⁶ buněk/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, dimethylsulfoxid, chlorid sodný.
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze
Objem vaku: _____ ml
Dávka: 1x10⁷ buněk/kg
Koncentrace: ____x10^x buněk/ml
Celkový počet buněk: ____x10^x

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek specifický pro daného pacienta, který nesmí být podáván jiným pacientům

8. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě (15–30 °C)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v kapalném dusíku

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Při likvidaci nepoužitého léčivého přípravku nebo odpadního materiálu je třeba postupovat podle místních předpisů pro biologickou bezpečnost platných pro tyto přípravky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/16/1121/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

č. š.:
Kód pacienta:
Kód dárce:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Neuplatňuje se

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

VAK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Doba použitelnosti:
Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

č. š.:
Kód pacienta:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČETCelkový počet buněk: ____x10^x**6. JINÉ**

MolMed SpA

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

Allogenní T-lymfocyty geneticky modifikované retrovirovým vektorem, který kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou (Δ LNGFR) a thymidinkinázu viru herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, který má zkušenosti s léčbou krevního nádorového onemocnění.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníku, který má zkušenosti s léčbou krevního nádorového onemocnění. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zalmoxis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zalmoxis podán
3. Jak se přípravek Zalmoxis podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zalmoxis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK ZALMOXIS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Zalmoxis obsahuje bílé krvinky nazývané T-buňky, které byly získány od dárce. Tyto buňky budou geneticky upraveny zavedením „sebevražedného“ genu (HSV-TK Mut2) do jejich genetického kódu, který lze aktivovat později v případě reakce štěpu proti hostiteli. Tím se zajistí, že buňky bude možné eliminovat předtím, než budou moci způsobit škodu buňkám pacienta.

Přípravek Zalmoxis je určen k použití u dospělých s určitými krevními nádorovými onemocněními známými jako vysoce rizikové hematologické malignity. Podává se po transplantaci haploidentické kostní dřeně (transplantace hematopoetických (krvetvorných) buněk). Haploidentický znamená, že buňky byly získány od dárce, jehož tkáň částečně odpovídá tkáni pacienta. Přípravek Zalmoxis je podáván jako prevence proti komplikaci při transplantacích tkání, které navzájem zcela neodpovídají a jsou známy jako „reakce štěpu proti hostiteli“, kdy buňky dárce útočí na vlastní buňky pacienta.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ VÁM BUDE PŘÍPRAVEK ZALMOXIS PODÁN

Nepoužívejte přípravek Zalmoxis:

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže budete v testech před infuzí mít hodnotu CD3+ lymfocytů rovnou 100 na μ l nebo vyšší,

- jestliže máte reakci štěpu proti hostiteli, která vyžaduje použití léků na potlačení imunitního systému.

Upozornění a opatření

Přípravek Zalmoxis je přípravek specifický pro daného pacienta a za žádných okolností se nesmí podávat jiným pacientům.

Lékař vás bude během léčby pečlivě sledovat. Informujte svého lékaře před používáním přípravku Zalmoxis, pokud:

- máte infekce vyžadující podávání gancikloviru (GCV) nebo valgancikloviru (VCV) (antivirové přípravky) v době infuze. V tomto případě bude léčba přípravkem Zalmoxis odložena o 24 hodin po skončení antivirové léčby.
- máte-li reakci štěpu proti hostiteli, která vyžaduje použití léků na potlačení imunitního systému.
- užíváte léky na potlačení imunitního systému nebo užíváte G-CSF (který stimuluje kostní dřeň k tvorbě krvinek) po transplantaci kmenových buněk. V tomto případě může být přípravek Zalmoxis podán po adekvátním vymývacím období (doba nezbytná k odstranění přípravku z těla).
- jste již dříve měl(a) jakýkoliv nežádoucí účinek po podání přípravku Zalmoxis a ten neodezněl během 30 dnů od jeho výskytu.

Kdy nelze přípravek Zalmoxis podat

V některých případech nemusí být možné, abyste dostal(a) naplánovanou infuzi přípravku Zalmoxis. Může k tomu dojít kvůli výrobním potížím.

V takových případech bude informován váš ošetřující lékař a ten může stále považovat za vhodnější léčbu podat nebo pro Vás může vybrat alternativní léčbu.

Děti a dospívající

V současnosti nejsou pro tyto pacienty k dispozici žádné údaje. Použití přípravku Zalmoxis u dětí a dospívajících mladších 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Zalmoxis

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Během těhotenství a kojení nebylo bezpečné používání přípravku Zalmoxis prokázáno.

Těhotné a kojící ženy nesmí přípravek Zalmoxis používat.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Zalmoxis a ještě 6 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zalmoxis by neměl mít žádný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Při posuzování schopnosti provádět úkoly, které vyžadují úsudek, motorické nebo kognitivní dovednosti, byste však měl(a) brát v úvahu svůj celkový stav.

Přípravek Zalmoxis obsahuje sodík

Přípravek Zalmoxis 5–20 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze obsahuje 13,3 mmol (305,63 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK ZALMOXIS PODÁVÁ

Přípravek Zalmoxis smí být předepisován a podáván pouze v nemocnici lékařem nebo zdravotní sestrou, která je k podávání tohoto léčivého přípravku vyškolená. Praktické informace o manipulaci s přípravkem Zalmoxis a jeho podávání pro lékaře a zdravotní sestry můžete nalézt na konci této příbalové informace.

Přípravek Zalmoxis byl vyroben specificky pro Vás a nelze jej podat žádnému jinému pacientovi. Počet buněk, který se má podat, závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Dávka odpovídá $1 \pm 0,2 \times 10^7$ buněk/kg.

Přípravek Zalmoxis se podává intravenózně (do žíly) jako infuze (kapačka) po dobu přibližně 20–60 minut a v časovém intervalu 21–49 dnů od transplantace. Další infuze se podávají jednou měsíčně až po dobu 4 měsíců. Rozhodnutí přistoupit k další léčbě učiní Váš lékař a bude záviset na stavu Vaší imunity.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Zalmoxis, než jste měl(a)

Protože tento lék předepisuje lékař, každá dávka se připravuje pouze pro Vás a každý přípravek zahrnuje jednu dávku. Je nepravděpodobné, že dostanete více přípravku, než máte.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Zalmoxis

Tento lék předepisuje lékař a je podáván v nemocnici za přísného dohledu a podle předem stanoveného schématu, proto nemůžete na svoji dávku zapomenout.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné a mohou vést k hospitalizaci.

Pokud máte jakékoli otázky týkající se příznaků nebo nežádoucích účinků, nebo máte z nějakých příznaků obavy,
→ poraďte se neprodleně se svým lékařem.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Akutní reakce štěpu proti hostiteli (komplikace, která se může vyskytnout po transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, při níž nově transplantované buňky dárce zaútočí na tělo pacienta).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Potransplantační lymphoproliferativní porucha (zvýšení počtu bílých krvinek v krvi po transplantaci)

- Chronická reakce štěpu proti hostiteli (komplikace, která může nastat po transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, kdy nově transplantované buňky od dárce napadají tělo pacienta)
- Střevní krvácení
- Jaterní selhání (porucha funkce jater)
- Febrilní neutropenie (horečka se snížením počtu bílých krvinek)
- Pokles hladiny hemoglobinu (snížení počtu červených krvinek)
- Pokles počtu krevních destiček
- Bronchitida (zánět průdušek, plicní infekce)
- Horečka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK PŘÍPRAVEK ZALMOXIS UCHOVÁVAT

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v kapalném dusíku.

Infúzní roztok se má použít bezprostředně po rozmrazení. Maximální doba od rozmrazení do infuze je 2 hodiny při pokojové teplotě (15–30 °C).

Obal se kontroluje kvůli přítomnosti jakékoliv abnormality na vnější krabici a na označení se kontroluje, zda pacient/dárce odpovídá.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován jako biologický nebezpečný materiál obsahující geneticky upravené organismy a v souladu s místními požadavky.

Nemocniční personál odpovídá za správné uchovávání přípravku jak před použitím, tak během něj a rovněž za jeho správnou likvidaci.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Zalmoxis obsahuje

Léčivou látkou je allogenní T-lymfocyt geneticky modifikovaný retrovirovým vektorem, který kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou (Δ LNGBFR) a thymidinkinázu viru herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

Jeden vak obsahuje zmrazenou disperzi o objemu 10–100 ml v koncentraci 5–20 x 10⁶ buněk/ml.

Dalšími složkami jsou chlorid sodný, lidský albumin a dimethylsulfoxid (viz bod 2).

Jak přípravek Zalmoxis vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zalmoxis je buněčná infuzní disperze, která vypadá jako neprůhledná, téměř bílá zmražená disperze buněk.

Přípravek Zalmoxis je dodáván jako jedna samostatná léčebná dávka v 50–500ml ethylenvinylacetátových kryovacích.

Držitel rozhodnutí o registraci

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Itálie

Výrobce

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Praktické informace pro lékaře nebo zdravotníky týkající se manipulace s přípravkem Zalmoxis a jeho podávání.

Přípravek Zalmoxis musí být podáván za dohledu lékaře, který má zkušenosti s transplantací hematopoietických kmenových buněk u hematologických malignit.

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto postupu předtím, než budete přípravek Zalmoxis podávat.

Dávka a průběh léčby

Jeden vak obsahuje dárcovské geneticky modifikované T-lymfocyty pro expresi HSV-TK a Δ LNFR v koncentraci 5–20 x 10⁶ buněk/ml.

Léčba probíhá tak, že se podávají maximálně čtyři infuze přibližně v jednoměsíčních intervalech. Rozhodnutí o přistoupení k nové léčbě závisí na stavu dosažené rekonstituce imunity pacienta, když je počet cirkulujících T-lymfocytů roven, nebo větší než 100 na μ l.

Pokyny pro manipulaci s přípravkem

Před manipulací s přípravkem Zalmoxis nebo jeho podáváním

- Přípravek Zalmoxis se dodává přímo do zdravotnického zařízení, kde se infuze bude podávat. Přeprava se provádí v kapalném dusíku. Vak se vloží do druhého vaku (vnitřní obal) a ten se umístí do hliníkové krabice (vnější obal). Celý obal se zabezpečí v nádobě s kapalným dusíkem, která je konstruována pro zachování vhodné přepravní a uchovávací teploty až do doby podání infuze. Pokud léčivý přípravek nebude bezprostředně připraven k infuzi, přeneste vak do kapalného dusíku. Chraňte před ozářením.
- Přípravek Zalmoxis se připravuje z lidské krve specifického dárce a obsahuje geneticky modifikované buňky. Dárci jsou testováni na přítomnost přenosných infekčních agens v souladu platnými místními předpisy. Nicméně riziko přenosu infekčních virů na zdravotníky nelze zcela vyloučit. V souladu s tím musí zdravotníci při manipulaci s přípravkem Zalmoxis přijmout vhodná bezpečnostní opatření (např. používat rukavice a brýle).
- Vnější a vnitřní obal je nutné zkontrolovat, aby se ověřil štítek označující přípravek a specifického pacienta na horní straně krabice a na vnitřním obalu.

Co zkontrolovat před infuzí

- Zkontrolujte, zda certifikát o analýze obsahuje identifikační údaje pacienta, dobu použitelnosti a schválení k infuzi získané od držitele rozhodnutí o registraci.
- Zkontrolujte, že identita pacienta odpovídá zásadním a jedinečným informacím o pacientovi uvedeným na vaku s přípravkem Zalmoxis a na certifikátu o analýze.
- Jakmile bude pacient připraven k infuzi, zkontrolujte neporušenost vaku přípravku Zalmoxis. Vak by měl vypadat jako neprůhledná, téměř bílá zmražená buněčná disperze. Pokud na vaku budou viditelné trhliny nebo bude porušený, přípravek nepoužívejte.
- Dejte vak do dvou plastových obálek (dvojitý obal), aby nedošlo k přímému styku s vodou.
- Držte horní okraj obálky mimo dosah vody a současně ji vložte do vodní lázně o teplotě 37 ± 1 °C, přičemž dbejte na to, aby voda nepronikla spojem. Pokud dojde k úniku během rozmrazování, přípravek nepoužívejte.

Podávání

- Po úplném rozmrazení vyjměte vak s přípravkem Zalmoxis z dvojitého obalu, osušte ho a vnější povrch dezinfikujte.
- Co nejdříve přistupte k infuzi, nepřechovávejte vak ve vodní lázni po rozmrazení.
- Infuzí se musí podat celý objem vaku. Doporučená doba infuze je přibližně 20–60 minut.

Po infuzi

- Na konci infuze vak 2krát nebo 3krát propláchněte fyziologickým roztokem za použití sterilní techniky, aby byl přípravek Zalmoxis kompletně podán.
- Po dokončení proplachu je nutné sejmut štítek s označením daného pacienta a uložit jej do dokumentace příslušného pacienta.
- Kryovak a veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad obsahující geneticky modifikované organismy musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Infuzi přípravku Zalmoxis nepodávejte, pokud

- jste nedostal(a) certifikát o analýze.
- Je certifikát o analýze označen jako neplatný.
- uplynula doba použitelnosti.

- jedinečné informace o pacientovi na infuzním vaku neodpovídají plánovanému pacientovi.
- došlo k jakémukoliv narušení celistvosti přípravku.

Doba použitelnosti a zvláštní opatření pro uchovávání

- Přípravek Zalmoxis má dobu použitelnosti 18 měsíců při uchovávání v kapalném dusíku.
- Přípravek Zalmoxis se musí použít neprodleně po vyjmutí z přepravního obalu. Pokud nebude přípravek Zalmoxis použit neprodleně, přeneste jej z přepravního obalu do kapalného dusíku.
- Doba použitelnosti po rozmrazení jsou 2 hodiny.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA IV
ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU A PODOBNOSTI
PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Léčivý přípravek již není registrován

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.

Léčivý přípravek již není registrován