

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ solua/ml infuusioidispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Allogeenisia T-soluja, jotka on geneettisesti muokattu käyttäen retrovirusvektoria, joka ilmentää ihmisen alhaisen affiniteetin hermokasvutekijäreseptorin (Δ LNGFR) typistettyä muotoa ja Herpes simplex I -viruksen tymidiinikinaasia (HSV-TK Mut2).

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen Zalmoxis-pussi sisältää 10–100 ml jäädytettyä dispersiota, jonka pitoisuus on 5–20 x 10⁶ solua/ml. Solut ovat peräisin ihmisestä, ja ne on geneettisesti muokattu replikaatioon kykenemättömällä γ -retrovirusvektorilla siten, että HSV-TK- ja Δ LNGFR-geenejä koodaavat sekvenssit ovat kiinteä osa isäntäsolun genomia.

Solukoostumus ja lopullinen solumäärä vaihtelevat potilaan painon mukaan. T-solujen lisäksi valmisteessa saattaa olla NK-soluja sekä pieniä määriä monosyyttejä ja B-soluja

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen pussi sisältää noin 13,3 mmol (305,63 mg) natriumia yhtä annosta kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioidispersio.

Läpinäkymätön, luonnonvalkoinen jäädytetty dispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zalmoxis-valmisteen käyttöaiheena on liitännäishoito haploidenttisen hematopoeettisen kantasolusiirron yhteydessä aikuispotilaille, joilla on suuririskinen hematologinen maligniteetti (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Zalmoxis-valmistetta saa antaa vain sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hematopoeettisesta kantasolusiirrosta hematologisten maligniteettien hoidossa.

Annustus

Suosittelut annos ja antoväli on $1 \pm 0,2 \times 10^7$ solua/kg infuusiona laskimoon, joka annetaan 21–49 päivän kuluttua kantasolusiirrosta, jos potilaan immuunijärjestelmä ei ole palautunut itsestään ja/tai käänteishyljintäsairautta (GvHD) ei ole kehittynyt. Lisäinfuusioita annetaan noin kuukauden välein enintään neljä kertaa, kunnes verenkierrossa olevien T-lymfosyyttien määrä on vähintään 100/mikrolitraa.

Zalmoxis-valmistetta ei saa antaa, jos verenkierrossa olevien T-lymfosyyttien määrä on ≥ 100 /mikrolitra suunniteltuna infuusion antopäivänä haploidenttisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (alle 18 vuoden ikäisten) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Zalmoxis-valmistetta ei tästä syystä suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Antotapa

Zalmoxis on täysin potilaskohtainen lääkevalmiste, joka annetaan hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen infuusiona laskimoon.

Zalmoxis-valmiste infusoidaan laskimoon 20–60 minuutin ajan. Koko pussin sisältö on infusoitava.

Jos infuusio on keskeytettävä, sitä ei saa jatkaa, jos infuusiopussi on ollut huoneenlämmössä (15–30 °C:ssa) yli kahden (2) tunnin ajan.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ennen infuusion antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Zalmoxis-pussin etiketissä ja siihen liittyvässä analyysitodistuksessa mainittuja oleellisia, yksilöllisiä potilastietoja.

Pussi pitää poistaa nestetypestä ja asettaa kahden pussin säiliöön, minkä jälkeen se sulatetaan esilämmitetyssä vesihautessa 37 °C:ssa. Kun koko soludispersio on sulanut, pussi kuivataan, desinfioidaan ja voidaan infusoida lääkärin määräämällä nopeudella. Kun pussin sisältö on infusoitu, se huuhdellaan 2–3 kertaa natriumkloridiliuoksella, jotta koko Zalmoxis-annos tulee annetuksi. Koko pussin sisältö on infusoitava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Immuunijärjestelmän palautuminen, mikä määritetään verenkierrossa olevien T-lymfosyyttien määräksi ≥ 100 /mikrolitra suunniteltuna infuusion antopäivänä haploidenttisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen.

Käänteishyljintäsairaus, joka edellyttää immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Zalmoxis on potilaskohtainen tuote, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Sitä ei saa antaa:

- a) jos potilaalla on infuusion antamishetkellä infektio, jonka hoitamiseksi annetaan gansikloviiriä tai valgansikloviiriä
- b) potilaalla on käänteishyljintäsairaus, joka edellyttää immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa
- c) potilas saa parhaillaan systeemistä immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa tai potilaalle annetaan granulosityyriä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) haploidenttisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen.

a)-kohdan mukaisille potilaille voidaan antaa Zalmoxis-valmistetta 24 tunnin kuluttua viruslääkehoidon päättymisestä. b)- ja c)-kohtia vastaaville potilaille voidaan antaa Zalmoxis-valmistetta riittävän pitkän lääkitystauon jälkeen.

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ solua/ml soludispersio sisältää 13,3 mmol (305,63 mg) natriumia annosta kohti. Tämä pitää huomioida potilailla, joiden ruokavaliassa tarkkaillaan natriumin määrää.

On erityisen suositeltavaa, että Zalmoxis-infuusion loputtua valmisteen etiketti irrotetaan pussista ja liitetään potilastietolomakkeeseen.

Hoito on keskeytettävä, jos ilmenee Zalmoxis-valmisteen antoon liittyviä 3.–4. asteen haittavaikutuksia tai 2. asteen haittavaikutus, joka ei parane 1. asteen tai sitä vähemmäksi haittavaikutukseksi seuraavien 30 päivän aikana.

Zalmoxis-valmistetta saadaan luovuttajan verisoluista. Vaikka luovuttajat on testattu etukäteen ja heillä ei ole todettu henkilöstä toiseen tarttuvia tartuntatauteja, Zalmoxis-valmisteen käsittelyssä on noudatettava varotoimenpiteitä. Zalmoxis-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten pitää siksi ryhtyä asianmukaisiin varotoimiin (käyttää suojakäsineitä ja -laseja) tartuntatautien tarttumisen välttämiseksi.

Tapaukset, joissa Zalmoxis-valmistetta ei saa antaa/infusoida

Joissain tapauksissa potilas ei voi ehkä saada Zalmoxis-valmistetta tuotteen valmistusongelmien takia.

Hoitava lääkäri voi joissain tapauksissa tästä huolimatta pitää hoidon antamista suositeltavana tai hän voi valita jonkin toisen hoitomuodon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / miesten ja naisten ehkäisy

On teoreettisesti epätodennäköistä, että virus lisääntyessään tarttuu jälkeläiseen, mutta sitä ei voi kuitenkaan sulkea kokonaan pois. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on saatava negatiivinen tulos raskaustestissä (seerumi- tai virtsatesti) 14 vuorokauden kuluessa ennen hoidon aloittamista. Sekä mies- että naispotilaiden, jotka saavat tai tulevat saamaan Zalmoxis-hoitoa, ja heidän kumppaniensa on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zalmoxis-hoidon aikana (ja enintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

Raskaus

Zalmoxis-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja.

Lääkettä ei ole tutkittu eläinkokein. Koska lääkettä on tarkoitus käyttää kliinisesti haploidenttisen kantasolusiirron yhteydessä, sitä ei odoteta tarvittavan raskauden aikana.

Varmuuden vuoksi Zalmoxis-valmistetta ei saa antaa raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

On osoitettu, että Zalmoxis-solut saattavat säilyä verenkierrossa vuosia lääkkeen viimeisen antokerran jälkeen. Jos raskaus alkaa Zalmoxis-hoidon jälkeen, sen ei odoteta aiheuttavan haittavaikutuksia raskauteen ja kehittyvään sikiöön, sillä lymfosyytit eivät läpäise istukkaa.

Imetys

Zalmoxis-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja. Pieniä määriä immuunisoluja erittyy äidinmaitoon.

Zalmoxis-hoidon aikana tai sen jälkeen ei suositella imettämistä.

Hedelmällisyys

Zalmoxis-hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Haploidenttisen kantasolusiirron yhteydessä annettaviin myeloablatiivisesti vaikuttaviin hoito-ohjelmiin liittyy steriilisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zalmoxis-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Lääkevalmisteen farmakologian perusteella sen ei ennakoida haittaavan näitä toimia. Potilaan kliininen tila ja Zalmoxis-valmisteen haittavaikutusprofiili pitää ottaa huomioon arvioitaessa potilaan kykyä selviytyä harkintakykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja edellyttävistä tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kliinisessä TK007-tutkimuksessa kolmekymmentä potilasta, joilla oli suuririskinen hematologinen maligniteetti ja joille oltiin tekemässä haploidenttisen kantasolusiirto, sai Zalmoxis-valmistetta kerran kuukaudessa, yhteensä enintään neljä infuusiota.

Yleisin kliinisessä TK007-tutkimuksessa Zalmoxis-valmisteella hoidettujen potilaiden ilmoittama haittavaikutus oli akuutti käänteisshyljintäsairaus (GvHD).

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenvedo

Kliinisessä TK007-tutkimuksessa kirjatut ei-toivottavat vaikutukset luetellaan taulukossa 1 elinluokituksen sekä esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenvedo

Taulukko 1. TK007-tutkimuksessa kirjatut Zalmoxis-valmisteen haittavaikutukset

Elinluokitus	Esiintymistiheys ja haittavaikutukset	
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Kantasolusiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti
Immuunijärjestelmä	Akuutti käänteisshyljintäsairaus (33 %:lla potilaista)	Krooninen käänteisshyljintäsairaus
Ruoansulatuselimistö		Suolistoverenvuoto
Maksa ja sappi		Maksan vajaatoiminta
Veri ja imukudos		Feбриili neutropenia Hemoglobiinipitoisuuden alentuminen Verihiutalemäärän alentuminen
Infektiot		Keuhkoptulentulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Akuutteja GvHD-tapauksia ilmeni yhteensä 10 potilaalla (33 %:lla), ja mediaaniaika sairauden alkamiseen oli 90 vuorokautta hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen ja 42 vuorokautta viimeisen Zalmoxis-solunfuusion jälkeen. Akuutin GvHD:n vakavuusaste oli yhdessä tapauksessa (3 %) 1, seitsemässä tapauksessa (23 %) 2, yhdessä tapauksessa (3 %) 3 ja yhdessä tapauksessa (3 %) 4. Kaikki akuutit GvHD-tapaukset parantuivat kokonaan ja mediaaniaika oli 12 vuorokautta. Vain yhdelle potilaalle (3 %) kehittyi laaja-alainen krooninen GvHD, joka ilmeni 159 vuorokautta hematopoeettisesta kantasolusiirrosta ja vastaavasti 129 vuorokautta viimeisen infuusion jälkeen ja parantui kokonaan 107 vuorokauden kuluttua. Mitään käänteishyljintäsairauteen liittyviä kuolemia tai pitkäaikaisia komplikaatioita ei ilmennyt. Sekä akuutit että krooniset GvHD-tapaukset kehittyivät vain potilailla, joiden immuunijärjestelmä oli palautunut.

Zalmoxis-valmisteseen liittyvän GvHD:n hoitamiseksi itsemurhageenin aktivoitumisen avulla potilaat saivat laskimoon gansikloviiriä tai suun kautta valgansikloviiriä paremman hoitomyöntyvyyden takia. Kaikki asteen 2–4 ja laaja-alaiseen krooniseen GvHD:hen liittyvät oireet ja löydökset parantuivat täysin, kun gansikloviiri- tai valgansikloviirihoito oli kestänyt mediaaniltaan 15 vuorokautta. Yksi potilas, jolla oli asteen 1 akuutti GvHD, ei saanut mitään hoitoa. Seitsemälle potilaalle piti antaa immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa, joka koostui steroidista, mykofenolaatista ja/tai syklosporiinista.

Pediatriiset potilaat

Tähän mennessä ei ole tutkittu mitään tiettyä pediatria potilasryhmää. TK007-tutkimuksessa hoidettiin vain yhtä 17-vuotiasta miespotilasta, jolla oli T-lymfoblastinen lymfooma; hänelle annettiin kaksi Zalmoxis-infuusiota. Tämän potilaan kohdalla ei ole ilmoitettu mistään haittavaikutuksesta.

Muut erityisryhmät

Kliinisessä TK007-tutkimuksessa vain yhtä 66-vuotiasta naista hoidettiin yhdellä Zalmoxis-infusiolla. Tällä potilaalla ei ilmennyt mitään haittavaikutuksia. Zalmoxis-valmisteen käytön vaikutuksia 65-vuotiaisiin ja vanhempiin potilaisiin ei ole määritetty.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ei tunneta. Yliannostustapauksissa potilailta on seurattava huolellisesti haittavaikutuksiin viittaavia oireita ja löydöksiä, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: **ei vielä määritelty**

Vaikutusmekanismi

Zalmoxis-valmisteen pääasiallinen vaikutusmekanismi perustuu sen kykyyn saada aikaan ja stimuloida immuunijärjestelmän palautuminen.

Zalmoxis koostuu luovuttajan T-lymfosyyteistä, jotka on muokattu geneettisesti ilmentämään Herpes Simplex -viruksen tymidiinikinaasia (HSV-TK Mut2), joka toimii ns. itsemurhageeninä. Tämä mahdollistaa jakautuvien solujen selektiivisen tappamisen annettaessa aihiolääke gansikloviiriä (GCV), jonka HSV-TK on entsyymaattisesti fosforyloinut vaikutuskykyiseksi trifosfaattianalogiksi.

Trifosfaatti-GCV estää kompetitiivisesti deoksiguanosiinitrifosfaatin (dGTP) sisällymisen pidentyvään DNA:han, mikä saa aikaan lisääntyvien solujen tappamisen.

Jos GvHD ilmenee, potilaalle annetaan gansikloviiriä tai valgansikloviiriä. Aktivoitujen, muunnettujen T-lymfosyyttien, jotka aiheuttavat GvHD:n, pitäisi muuntaa GCV sen myrkylliseksi muodoksi ja aiheuttaa siten sen apoptoosi. Tämä strategia mahdollistaa suoran kohdentamisen niihin T-lymfosyytteihin, jotka saavat aikaan GvHD-vasteen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisessä TK007-tutkimuksessa yhteensä 30 hoidettua potilasta sai ensimmäisen Zalmoxis-solunfuusion mediaanitapauksessa 43 vuorokauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Ensimmäisen ja myöhempien Zalmoxis-solunfuusioiden mediaaniväli oli 30 vuorokautta.

Potilailla, joiden immuunijärjestelmä palautui, CD3+-solumäärä oli vähintään 100/μl mediaanitapauksessa 77 vuorokautta hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen.

Erityisesti immuunijärjestelmän palaututtua Zalmoxis muodostaa suuren osan verenkierrossa olevista lymfosyyteistä, mutta myöhemmin Zalmoxisin osuus vähentyy progressiivisesti, kun muuntumattomat luovuttajaperäiset lymfosyytit lisääntyvät niiden esiasteista. Vuoden kuluttua Zalmoxis-valmisteen antamisesta uudet, palautuneet T-solut ovat pääosin muuntumattomia, luovuttajaperäisiä soluja, joilla on polyklonaalinen, terveisiin henkilöihin verrattavissa oleva soluprofiili.

Kliininen teho ja turvallisuus

Zalmoxis-valmistetta arvioitiin vaiheen I/II kliinisessä tutkimuksessa (TK007) aikuispotilailla, joilla oli suuren uusiutumisen riskin hematologinen maligniteetti ja jotka olivat saaneet kantasolusiirteen (haploidentiseltä) luovuttajalta, jonka ihmisen leukosyyttiantigeeni (HLA) ei ollut saajan elimistöä vastaava. Zalmoxis-valmisteella hoidettuja suurirriskisiä hematologisia maligniteetteja olivat akuutti myeloinen leukemia (AML), sekundaarinen AML, akuutti lymfoblastinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä ja non-Hodgkin-lymfooma.

Hoitosuunnitelman mukaan potilaille annettiin geneettisesti muokattuja luovuttajan T-lymfosyyttejä (joiden määrä oli 1×10^6 - 1×10^7 solua kehon painokiloa kohti). TK007-tutkimuksen päätavoitteena oli arvioida immuunijärjestelmän palautumisen ilmaantuvuus ja siihen kuluva aika. Tämän määritelmänä oli verenkierrossa ilmaantuvien CD3+-solujen määrä $\geq 100/\mu\text{l}$ kahdella peräkkäisellä havaintokerralla, sekä GvHD:n esiintymistiheys ja sen vaste gansikloviirille. Zalmoxis-infusioiden saamisen ehtoja olivat sekä immuunijärjestelmän palautumisen että GvHD:n puuttuminen.

Kolmestakymmenestä Zalmoxis-valmistetta saaneesta potilaasta 23 potilaan (77 %) immuunijärjestelmä palautui, mihin kului mediaanitapauksessa 31 vuorokautta ensimmäisestä infusiosta. Niiden potilaiden kohdalla, joiden immuunijärjestelmä palautui, 17 prosenttia kuoli ilman sairauden uusiutumista, ja 35 % näistä potilaista oli taudittomia viiden vuoden kuluttua ja 34 % elossa 10 vuoden kuluttua.

Tulokset parikaltaistetuista analyyseistä, joissa oli mukana 36 Zalmoxis-valmistetta saanutta potilasta (22 potilasta TK007-tutkimuksesta ja 14 potilasta meneillään olevasta III vaiheen TK008-tutkimuksesta) ja 127 kontrollipotilasta, osoittivat, että Zalmoxis-valmistetta saaneet potilaat, joilla sairaus ei uusiutunut ensimmäisen 3 viikon aikana siirteen istuttamisen jälkeen, hyötyivät hoidosta suhteutettuna yhden vuoden kokonaiseloonjäämiseen (OS) (40 % vs. 51 % ($p = 0,03$)) ja yhden vuoden kuolleisuuteen ilman sairauden uusiutumista (42 % vs. 23 % ($p = 0,04$)). Merkitsevää eroa ei ollut mitään tuleen eloonjäämiseen ilman leukemiaa ja sairauden uusiutumisen mahdollisuuteen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zalmoxis-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa koskien liitännäishoitoa hematopoeettisen solusiirteen saaneilla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Valmisteen luonne ja käyttötarkoitukset ovat sellaiset, että sen tutkimiseen eivät sovellu perinteiset farmakokineettiset tutkimukset, joissa tutkitaan mm. absorptiota, jakautumista, metaboliaa ja erittymistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisiä toksikologisia, karsinogeenisyys-, mutageenisuus- ja lisääntymistoksikologisia koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Kahdesta erilaisesta immuunivajauksesta kärsivän eläimen eläinmallista, joilla tutkittiin käänteishyljintäsairautta (GvHD), saatujen ei-kliinisten turvallisuuteen liittyvien tietojen perusteella valmiste ei aiheuta erityistä vaaraa ihmisille; tosin eläinmallien turvallisuusarviointi oli hyvin rajallinen. Onkologisen potentiaalin *in vitro* -arviointi osoittaa, että pahanlaatuisen muuntumisen riski on alhainen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Ihmisen seerumin albumiini
Dimetyylisulfoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta nestemäisessä työssä säilytettynä.

Valmiste on annettava heti sulattamisen jälkeen. Käytön aikana valmistetta ei saa säilyttää yli kahta tuntia huoneenlämmössä (15–30 °C:ssa).

6.4 Säilytys

Säilytetään nestemäisessä työssä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Yksi hoitoannos 50–500 ml:n etyleenivinyliasettaattipohjaisessa kylmäsäilytyspussissa muovipussin ja metallirasian sisällä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Zalmoxis on potilaskohtainen lääkevalmiste. Potilaan henkilöllisyyden on täsmättävä tärkeiden yksilöllisten luovuttajatietojen kanssa ennen infuusiota.

Zalmoxis-valmistetta saadaan luovuttajan verisoluista. Vaikka luovuttajat on testattu etukäteen ja heillä ei ole todettu henkilöstä toiseen tarttuvia tartuntatauteja, Zalmoxis-valmisteen käsittelyssä on noudatettava varotoimenpiteitä (ks. kohta 4.4).

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muokattuja soluja. Käyttämättömän lääkevalmisteen tai jättemateriaalin osalta on noudatettava tällaisten valmisteiden paikallisia bioturvallisuutta koskevia ohjeita.

Zalmoxis-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työskentelypinnat ja materiaalit on puhdistettava asianmukaisella desinfiointiaineella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/16/1121/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Zalmoxis-valmisteen myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Zalmoxis-valmiste on myynnissä, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän, toimittavan ja antavan Zalmoxis-valmistetta, toimitetaan ohjeisto, joka sisältää seuraavat keskeiset seikat:

1. Tärkeitä käänteishyljintäsairautta (GvHD) koskevia turvallisuustietoja

Lääkärin on oltava tietoinen käänteishyljintäsairauden akuuteista ja kroonisista merkeistä ja oireista milloin tahansa Zalmoxis-hoidon aikana ja sen jälkeen ja varmistettava, että joko gansikloviiriä tai valgansikloviiriä on saatavana osastolla käänteishyljintäsairauden varhaiseen hoitoon.

Jos milloin tahansa Zalmoxis-hoidon aikana ja sen jälkeen akuutin käänteishyljintäsairauden vaikeusaste on 2 tai sitä suurempi tai potilaalle kehittyy krooninen käänteishyljintäsairaus, potilaalle on annettava laskimoon gansikloviiriä annoksella 10 mg/kg/vrk kahteen annokseen jaettuna tai suun kautta valgansikloviiriä 900 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan.

Jos käänteishyljintäsairaus etenee sen jälkeen, kun potilas on saanut pelkkää gansikloviiriä tai valgansikloviiriä 3 vuorokautta, tavanomainen immunojärjestelmää salpaava hoito on lisättävä.

Zalmoxis annetaan sen jälkeen, kun gansikloviiri tai valgansikloviiri ja immunojärjestelmää salpaava hoito on lopetettu 24 tunniksi.

2. Tärkeitä gansikloviirin ja valgansikloviirin samanaikaista antoa koskevia turvallisuustietoja

Hoitavan lääkärin on varmistettava, ettei potilas saa gansikloviiriä tai valgansikloviiriä 24 tunnin sisällä ennen Zalmoxis-valmisteen antoa. Munuaisten vajaatoiminta saattaa edellyttää pidempää väliä.

3. Tärkeitä samanaikaista immunojärjestelmää salpaavaa hoitoa koskevia turvallisuustietoja

Potilaalle ei saa antaa Zalmoxis-valmistetta seuraavissa tapauksissa:

- potilaalle puhkeaa käänteishyljintäsairaus, joka edellyttää systeemistä immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa
- potilas saa parhaillaan systeemistä immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa tai potilaalle annetaan granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) haploidentisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen.

Potilaille voidaan antaa Zalmoxis-valmistetta 24 tunnin kuluttua viruslääkehoidon tai immuunijärjestelmää salpaavaa hoidon päättymisestä.

Zalmoxis-valmistetta ei saa antaa potilaille, jotka saavat parhaillaan systeemistä immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa, sillä Zalmoxis-valmisteen teho voi olla heikentynyt immuunijärjestelmän palautumisen varhaisessa vaiheessa. Immuunijärjestelmää salpaava hoito vaikuttaa myös immunokompetentteihin soluihin sellaisenaan Zalmoxis-infuusion kanssa annettuna. Lääkitystauon on oltava riittävän pitkä ennen tämän lääkevalmisteen infuusiota.

4. Huomioita haittavaikutusten ilmoittamisen tärkeydestä ja potilaiden rohkaisemisesta osallistumaan TK011-tutkimukseen (yhteydessä EBMT-rekisteriin)

5. Yksityiskohtaiset ohjeet Zalmoxis-valmisteen antoon vaihe vaiheelta keskittyen myös seuraaviin:

- o toimenpidehuoneen vaatimukset Zalmoxis-valmisteen annossa
- o Zalmoxis-pussin säilytys, kuljetus ja sulatus
- o Zalmoxis-valmisteen tehon (immuunijärjestelmän palautumisen) seuranta.

Immuunijärjestelmän palautumista on seurattava määrittämällä CD3+-solujen määrät viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan Zalmoxis-valmisteen antamisen jälkeen. Jos immuunijärjestelmä ei palaudu, ylimääräinen Zalmoxis-annos on annettava 30 vuorokauden välein enimmäismäärän ollessa neljä annosta. Jos immuunijärjestelmä palautuu (CD3+-solumäärä $\geq 100/\mu\text{l}$ kahdessa peräkkäisessä määrittelyssä), Zalmoxis-hoito on lopetettava.

Velvoite suorittaa loppuun myyntiluvan myöntämisen jälkeiset toimenpiteet

Kuvaus	Määräaika
Non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta voidaan tutkia Zalmoxis-hoidon turvallisuutta ja tehoa todellisessa kliinisessä käytössä sekä sen pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa kaikilla Zalmoxis-hoitoa saaneilla potilailla, myyntiluvan haltijan on toteutettava EBMT-rekisterin avulla tehtävä TK011-tutkimus ja toimitettava sen tulokset. EBMT-rekisteriin otetaan mukaan kaikki Zalmoxis-hoitoa saavat potilaat. Päivitykset tutkimuksen etenemisestä on toimitettava vuosittain vuosittaisen myyntiluvan uudistamisen yhteydessä. Kliinisen tutkimuksen raportti on toimitettava 4. neljänneksessä 2022 mennessä.	4. neljännes 2022

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti: Jotta voidaan varmistaa Zalmoxis-hoidon turvallisuus ja teho liitännäishoitona aikuisilla potilailla, joille on tehty haploidentinen hematopoeettinen kantasolusiirto ja joilla on suuririskinen hematologinen maligniteetti, myyntiluvan haltijan on toimitettava TK008-tutkimuksen tulokset. TK008-tutkimus on vaiheen III satunnaistettu tutkimus, jossa tutkitaan haploidentisen hematopoeettisen kantasolusiirron tukihoitona luovuttajien lymfosyyttien HSV-TK:ta potilailla, joilla on suuri akuutin leukemian riski. Päivitykset potilaiden rekrytoinnista on lisäksi toimitettava määräaikaisten turvallisuuskatsausten yhteydessä. Kliinisen tutkimuksen raportti on toimitettava maaliskuuhun 2021 mennessä.	maaliskuu 2021

Kuvaus	Määräaika

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULOMPI RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ solua/ml
infuusiodispersio

Allogeenisia T-soluja, jotka on geneettisesti muokattu retrovirusvektorilla, joka ilmentää ihmisen alhaisen affiniteetin hermokasvutekijäreseptorin (Δ LNFR) typistettyä muotoa ja Herpes simplex I -viruksen tymidiinikinaasia (HSV-TK Mut2)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Pussi sisältää 10–100 ml jäädytettyä dispersiota, jonka pitoisuus on 5–20 x 10⁶ solua/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen seerumin albumiini, dimetyylisulfoksidi, natriumkloridi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiodispersio
Pussin tilavuus: _____ ml
Annos: 1 x 10⁷ solua/kg
Pitoisuus: ____ x 10^x solua/ml
Solujen kokonaismäärä: ____ x 10^x

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaskohtainen tuote, jota ei saa antaa muille potilaille

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. (EXP): Säilyvyys sulamisen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (15–30 °C:ssa).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytetään nestemäisessä työssä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muokattuja soluja. Käyttämättömän lääkevalmisteen tai jätemateriaalin osalta on noudatettava tällaisten valmisteiden paikallisia bioturvallisuutta koskevia ohjeita.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1121/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
Potilaan koodi:
Luovuttajan koodi:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MUOVIPUSSI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ solua/ml
infuusiodispersio

Allogeenisia T-soluja, jotka on geneettisesti muokattu retrovirusvektorilla, joka ilmentää ihmisen alhaisen affiniteetin hermokasvutekijäreseptorin (Δ LNGBFR) tyypistettyä muotoa ja Herpes simplex I -viruksen tymidiinikinaasia (HSV-TK Mut2)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Pussi sisältää 10–100 ml jäädytettyä dispersiota, jonka pitoisuus on 5–20 x 10⁶ solua/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen seerumin albumiini, dimetyylisulfoksidi, natriumkloridi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiodispersio
Pussin tilavuus: _____ ml
Annos: 1 x 10⁷ solua/kg
Pitoisuus: ____ x 10^x solua/ml
Solujen kokonaismäärä: ____ x 10^x

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Potilaskohtainen tuote, jota ei saa antaa muille potilaille

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. (EXP):

Säilyvyys sulamisen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (15–30 °C:ssa).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytetään nestemäisessä työssä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muokattuja soluja. Käyttämättömän lääkevalmisteen tai jätemateriaalin osalta on noudatettava tällaisten valmisteiden paikallisia bioturvallisuutta koskevia ohjeita.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1121/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:

Potilaan koodi:

Luovuttajan koodi:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

Ei sovellu

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ solua/ml infuusioidispersio
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Viimeinen käyttöpäivämäärä:
Säilyvyys sulamisen jälkeen: 2 tuntia

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
Potilaan koodi:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Solujen kokonaismäärä: _____ x 10^x

6. MUUTA

MolMed SpA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ solua/ml infuusioidispersio

Allogeenisia T-soluja, jotka on geneettisesti muokattu retrovirusvektorilla, joka ilmentää ihmisen alhaisen affiniteetin hermokasvutekijäreseptorin (Δ LNGFR) typistettyä muotoa ja Herpes simplex I -viruksen tymidiinikinaasia (HSV-TK Mut2).

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai verisyövän lääkintähoidossa pätevän lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai verisyövän lääkintähoidossa pätevän lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zalmoxis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Zalmoxis-valmistetta
3. Miten Zalmoxis-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zalmoxis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ ZALMOXIS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Zalmoxis koostuu T-soluiksi kutsutuista valkosoluista, jotka on saatu luovuttajalta. Näitä soluja on yleensä muokattu geneettisesti lisäämällä niiden geneettiseen koodiin ”itsemurhageeni” (HSV-TK Mut2), joka voidaan aktivoida myöhemmin käänteishyljintäsairauden tapauksessa. Tämä takaa sen, että nämä solut voidaan eliminoida, ennen kuin ne vahingoittavat potilaan omia soluja.

Zalmoxis on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, joilla on veressä tietynlaisia kasvaimia, joita kutsutaan suuririskisiksi hematologisiksi sairauksiksi. Valmiste annetaan haploidenttisen kantasolusiirron (hematopoieettisen kantasolusiirron) jälkeen. Haploidenttinen tarkoittaa sitä, että solut on saatu luovuttajalta, jonka kudostyyppi vastaa osittain potilaan kudostyyppiä. Zalmoxis-valmisteella pyritään estämään tällaisen kantasolusiirron (joissa siirretyt solut eivät ole täysin kudostyyppiltään sopivia) komplikaatiota, joka tunnetaan käänteishyljintä (Graft versus host) -sairautena. Tässä sairaudessa luovuttajan solut hyökkäävät potilaan omia soluja vastaan.

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ, ENNEN KUIN SAAT ZALMOXIS-VALMISTETTA

Älä käytä Zalmoxis-valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos ennen infuusion antamista CD3⁺-lymfosyyttien määrä verikokeissa on vähintään 100/mikrolitra

- jos kärsit käänteishyljintäsairaudesta, joka edellyttää immuunijärjestelmää salpaavien lääkkeiden ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Zalmoxis on potilaskohtainen tuote, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Lääkärisi valvoo tarkasti hoitoa. Sinun pitää kertoa lääkärillesi ennen Zalmoxis-valmisteen käyttöä, jos:

- sairastat infuusion antamishetkellä infektiota, jonka hoitamiseksi on otettava gansikloviiriä tai valgansikloviiriä (viruslääkettä); tässä tapauksessa Zalmoxis-hoitoa on viivästyttävä, kunnes viruslääkehoidon päättymisestä on vähintään 24 tuntia
- sinulla on käänteishyljintäsairaus joka edellyttää immuunijärjestelmää salpaavien lääkkeiden ottamista
- jos otat immuunijärjestelmäsi salpaavia lääkkeitä tai G-CSF:ää (joka stimuloi luuydintä tuottamaan verisoluja) kantasolusiirteen saamisen jälkeen; tässä tapauksessa Zalmoxis-valmistetta voidaan antaa riittävän lääkitystauon (lääkkeen kehosta poistumiseen tarvittavan ajan) jälkeen
- jos olet saanut aiemmin jonkin haittavaikutuksen Zalmoxis-valmisteen annostelun jälkeen eikä tämä haittavaikutus ole hävinnyt 30 päivän kuluessa sen ilmenemisestä.

Milloin Zalmoxis-valmistetta ei saa antaa

Joissain tapauksissa sinulle ei voida antaa suunniteltua Zalmoxis-infuusiota. Tämä voi johtua valmistusongelmista.

Näissä tapauksissa asiasta ilmoitetaan lääkärillesi, joka voi edelleen pitää hoidon antamista suositeltavana tai hän voi valita sinulle jonkin toisen hoitovaihtoehdon.

Lapset ja nuoret

Tietoja ei ole saatavilla. Zalmoxis-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Zalmoxis

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Zalmoxis-valmisteen käytön raskauden tai imetyksen aikana ei ole osoitettu olevan turvallista.

Zalmoxis-valmistetta ei saa käyttää raskaana oleville ja imettäville naisille.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zalmoxis-hoidon aikana ja enintään kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zalmoxis-valmisteella ei pitäisi olla mitään vaikutusta ajamiseen eikä koneiden käyttökykyyn. Sinun on kuitenkin kiinnitettävä huomiota kokonaistilaasi, kun harkitset harkintakykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja edellyttävien tehtävien tekemistä.

Zalmoxis sisältää natriumia

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ solua/ml soludispersio sisältää 13,3 mmol (305,63 mg) natriumia annosta kohti. Tämä pitää huomioida potilailla, joiden ruokavaliassa tarkkaillaan natriumin määrää.

3. MITEN ZALMOXIS-VALMISTETTA ANNETAAN

Zalmoxis-valmistetta saa määrätä ja antaa vain sairaalassa lääkäri tai sairaanhoitaja, joka on saanut koulutusta tämän lääkkeen antamisesta. Tämän pakkausselosteen lopussa on lääkärille tai sairaanhoitajalle tarkoitettuja käytännön tietoja Zalmoxis-valmisteen käsittelystä ja antamisesta.

Zalmoxis on valmistettu erityisesti sinua varten, eikä sitä saa antaa kellekään muulle potilaalle. Annettava solumäärä määräytyy kehonpainosi mukaan. Annos vastaa $1 \pm 0,2 \times 10^7$ solua kehon painokiloa kohti.

Zalmoxis-valmistetta annetaan laskimoon tippapussi-ifuusiona 20–60 minuutin ajan 21–49 päivän kuluttua siirteen istuttamisesta. Lisäinfuusioita annetaan kerran kuukaudessa, enintään neljän kuukauden ajan. Lääkärisi päättää immuunijärjestelmäsi tilan perusteella, annetaanko sinulle seuraavaa hoitoa.

Jos saat enemmän Zalmoxis-valmistetta kuin sinun pitäisi

Koska lääkäri määrää tämän lääkkeen, jokainen annos valmistetaan vain sinulle ja jokainen valmisteterä käsittää vain yhden annoksen. On epätodennäköistä, että saat liikaa valmistetta.

Jos unohdat käyttää Zalmoxis-valmistetta

Tämä lääke on lääkärin määräämä lääke, joka annetaan sairaalassa tarkassa valvonnassa ja ennalta määritetyn aikataulun mukaisesti, jotta voit unohtaa annostasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin näistä haittavaikutuksista voivat olla vakavia ja johtaa sairaalahoitoon.

Jos sinulla on jotain kysyttävää oireista tai haittavaikutuksista tai jos jotkin oireet huolettavat sinua → ota heti yhteys lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

akuutti käännteishyljintäsairaus (komplikaatio, joka voi ilmetä kantasolu- tai luuydinsiirron jälkeen ja jossa istutetut solut voivat hyökätä potilaan kehoon vastaan).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- siirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti (veren valkosolumäärän nousu kantasolusiirron jälkeen)
- krooninen käännteishyljintäsairaus (komplikaatio, joka voi ilmetä kantasolu- tai luuydinsiirron jälkeen ja jossa siirretyt solut voivat hyökätä potilaan elimistöä vastaan)
- suolistoverenvuoto
- maksan vajaatoiminta
- feбриili neutropenia (kuume, joka liittyy tiettyjen valkosolujen määrän vähentymiseen)

- hemoglobiinipitoisuuden alentuminen (punasolujen määrän vähentyminen)
- verihiutalemäärän alentuminen (veren verihiutaleiden määrän vähentyminen)
- bronkiitti (keuhkoputkitulehdus)
- kuume.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MITEN ZALMOXIS-VALMISTETTA SÄILYTETÄÄN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim., EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytetään nestemäisessä työssä.

Infuusioliuos on käytettävä heti sulattamisen jälkeen. Sulattamisesta infuusion antamiseen saa kulua enintään kaksi tuntia huoneenlämmössä (15–30 °C:ssa).

Ulommasta rasiasta tarkistetaan, onko siinä jotain poikkeamia, ja etiketistä tarkistetaan, että potilaan ja luovuttajan tiedot vastaavat toisiaan.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä biologisesti vaarallisena aineena, joka sisältää geneettisesti muokattuja organismeja, paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Sairaalan henkilökunta on vastuussa valmisteen oikeanlaisesta säilytyksestä ennen sen käyttöä ja sen käytön jälkeen sekä oikeanlaisesta hävittämisestä.

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä Zalmoxis sisältää

Vaikuttava aine koostuu allogenisistä T-soluista, jotka on muokattu geneettisesti retrovirusvektorilla, joka koodaa ihmisen alhaisen affiniteetin hermokasvutekijäreseptorin (Δ LNGFR) tyypistettyä muotoa ja Herpes simplex I -viruksen tymidiinikinaasia (HSV-TK Mut2).

Jokainen pussi sisältää 10–100 ml jäädytettyä dispersiota, jonka pitoisuus on 5–20 x 10⁶ solua/ml.

Muut aineet ovat natriumkloridi, ihmisen seerumin albumiini ja dimetyylisulfoksidi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zalmoxis on solujen infuusiodispersio, joka näyttää läpinäkymättömältä, luonnonvalkoiselta jäädytetyltä soludispersiolta.

Zalmoxis toimitetaan yhtenä hoitoannoksena, jonka tilavuus on 50–500 ml ja joka on etyleenivinyliasetaattipohjaisissa kylmäsäilytuspussissa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italia
Puh: +39-02-212771
Faksi: +39-02-21277220
info@molmed.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Lääkintäalan tai terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettut käytännön tiedot Zalmoxis-valmisteen käsittelystä ja antamisesta

Zalmoxis-valmistetta saa antaa vain sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hematopoeettisesta kantasolusiirrosta hematologisten maligniteettien hoidossa.

On tärkeää lukea koko tämän toimenpideohjeen sisältö ennen Zalmoxis-valmisteen antamista.

Annos ja hoidon kulku

Yksi pussi sisältää luovuttajan T-soluja, jotka on muokattu geneettisesti ilmentämään HSV-TK:tä ja Δ LNGFR:ää ja joita on pitoisuudella $5-20 \times 10^6$ solua/ml.

Hoidon aikana annetaan enintään neljä infuusiota suunnilleen yhden kuukauden välein. Uuden hoidon antamisesta päätetään potilaan saavuttaman immuunijärjestelmän palautumistilan perusteella; immuunijärjestelmän palautumiseksi katsotaan tilanne, jossa verenkierrossa olevien T-lymfosyyttien määrän on vähintään 100/mikrolitra.

Käsittelyohjeet

Ennen Zalmoxis-valmisteen käsittelyä tai annostelua

- Zalmoxis toimitetaan suoraan hoitolaitokseen, jossa infuusio annetaan. Valmiste toimitetaan nestetyypen pakattuna. Pussi on asetettu toisen pussin (välipakkaus) sisään, ja toinen pussi on puolestaan asetettu alumiinirasiaan (ulkopakkaus). Koko pakkaus on pakattu nestetyypeä sisältävään säiliöön, joka on suunniteltu pitämään lämpötila sopivana kuljetuksen ja säilytyksen

aikana infuusion annosteluun saakka. Jos lääkevalmistetta ei valmistella heti infuusiota varten, aseta pussi nestetyypeen. Älä säteilytä valmistetta.

- Zalmoxis valmistetaan tietyn ihmisluovuttajan verestä, ja se koostuu geneettisesti muokatuista soluista. Luovuttajilta testataan henkilöstä toiseen tarttuvat aineet soveltuvien paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tarttuvien virusten terveydenhuollon ammattilaiseen tarttumisen riskiä ei voi kuitenkaan sulkea täysin pois. Tästä syystä terveydenhuollon ammattilaisten pitää ryhtyä asianmukaisiin varotoimiin (esim. käyttää suojakäsineitä ja -laseja) Zalmoxis-valmistetta käsitellessään.
- Ulko- ja sisäpakkaukset on tarkistettava tuotteen kunnon varmistamiseksi, ja lisäksi on tarkistettava pakkauksen päälle ja välipakkaukseen liitetty potilaskohtainen etiketti.

Ennen infuusion antamista tarkistettavat seikat

- Tarkista, että myyntiluvan haltijalta on saatu analyysitodistus, joka sisältää potilastunnisteet, viimeisen käyttöpäivämäärän ja infuusiokäytön hyväksynnän.
- Tarkista, että potilaan henkilöllisyys vastaa Zalmoxis-pussissa ja analyysitodistuksessa mainittuja oleellisia ja yksilöllisiä potilastietoja.
- Kun potilas on valmisteltu infuusiota varten, tarkista, että Zalmoxis-pussi on ehjä. Pussin pitäisi näyttää läpinäkymättömältä, luonnonvalkoiselta jäädytetyltä soludispersiolta. Jos pussissa näkyy selkeitä murtumia tai jos se ei ole ehjä, älä käytä valmistetta.
- Aseta pussi kahden muovikuoren sisään (kaksoiskotelointi), jottei se pääse koskemaan suoraan veteen.
- Aseta kuorien sisällä oleva pussi 37 ± 1 °C:n lämpöhauteeseen pitäen pussin yläosan pois vedestä ja varoen, ettei vesi läpäise sinettiä. Jos sulamisen aikana pussista vuotaa ainetta, älä käytä valmistetta.

Annostelu

- Kun Zalmoxis-pussi on sulanut kokonaan, ota se pois kahden muovikuoren sisältä, kuivaa se ja desinfioi sen ulkopinta.
- Toteuta infuusio mahdollisimman nopeasti ja vältä pitämästä pussia vesihauteessa sulamisen jälkeen.
- Pussin koko sisältö on infusoitava. Infuusion annon suositeltu kesto on noin 20–60 minuuttia.

Infuusion jälkeen

- Infuusion loputtua pese pussi kaksi tai kolme kertaa fysiologisella liuoksella steriiliä tekniikkaa käyttäen, jotta koko Zalmoxis-annos tulee annetuksi.
- Pesemisen lopuksi pussista on poistettava potilaskohtainen etiketti, joka on liitettävä potilaskohtaiseen tietolomakkeeseen.
- Kylmäsäilytyspussi ja käyttämätön valmiste tai jäte sisältää geneettisesti muokattuja organismeja ja se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Älä anna Zalmoxis-infuusiota, jos

- et ole saanut analyysitodistusta
- analyysitodistus on merkitty hylätyksi
- viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu
- infuusiopussin yksilölliset potilastiedot eivät vastaa suunnitellun potilaan tietoja
- tuotteen eheys on heikentynyt jollain tavalla.

Säilyvyys ja säilytystä koskevat varotoimet

- Zalmoxis-valmiste säilyy 18 kuukautta nestetyydessä säilytettynä.
- Zalmoxis on käytettävä heti kuljetuspakkauksesta poistamisen jälkeen. Jos Zalmoxis-valmistetta ei käytetä heti, ota Zalmoxis-pussi kuljetuspakkauksesta ja aseta se nestetyypeen.
- Valmiste säilyy sulattamisen jälkeen 2 tuntia.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ SEKÄ VASTAAVUUDESTA**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).