

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zalmoxis 5–20 x 10<sup>6</sup> celler/mL infusionsvätska, dispersion

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

### **2.1 Allmän beskrivning**

Allogena T-celler genetiskt modifierade med en retroviral vektor som kodar för en trunkerad form av human nervtillväxtfaktorreceptor med låg affinitet ( $\Delta$ LNGFR) och herpes simplex I-virus tymidinkinas (HSV-TK Mut2).

### **2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En påse Zalmoxis innehåller en volym av 10–100 mL fryst dispersion med en koncentration av 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/mL. Cellerna är av humant ursprung och genetiskt modifierade med en replikationsdefekt  $\gamma$ -retroviral vektor som kodar för HSV-TK- och  $\Delta$ LNGFR-gener så att dessa sekvenser integreras genom hos värdcellerna.

Den cellulära sammansättningen och det slutliga cellantalet kommer att variera beroende på patientens vikt. Förutom T-celler kan det förekomma NK-celler och kvarvarande halter av monocytter samt B-celler.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En påse innehåller ca 13,3 mmol (305,63 mg) natrium per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Infusionsvätska, dispersion.

Ogenomskinlig, benvit fryst dispersion.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Zalmoxis är indicerat som adjuvant behandling av vuxna patienter som genomgått haploidentisk hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) för hög riskhematologiska maligniteter (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Zalmoxis måste administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av HSCT för hematologiska maligniteter.

### Dosering

Den rekommenderade dosen och schemat är  $1 \pm 0,2 \times 10^7$  celler/kg och ges som en intravenös infusion med ett tidsintervall på 21–49 dagar efter transplantationen, i avsaknad av spontan immunrekonstituering och/eller utveckling av transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD). Ytterligare infusioner administreras vid ungefär en månads intervall högst fyra gånger, tills antal cirkulerande T-lymfocyter är lika med eller mer än 100 per  $\mu\text{L}$ .

Zalmoxis bör inte administreras om de cirkulerande T-lymfocyterna är  $\geq 100$  per  $\mu\text{L}$  på dagen för den planerade infusionen efter haploidentisk HSCT.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar (under 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Zalmoxis rekommenderas därför inte till barn.

### Administreringssätt

Zalmoxis är endast för användning som patientspecifikt läkemedel och ska administreras efter HSCT genom intravenös infusion.

Zalmoxis ska infunderas intravenöst under en period av 20–60 minuter. Hela påsens innehåll ska infunderas.

Om infusionen måste avbrytas bör den inte återupptas om infusionspåsen har varit i rumstemperatur (15–30 °C) under mer än 2 timmar.

### Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Före infusionen måste det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med den väsentliga unika informationen som anges på etiketten på Zalmoxis-påsen och på analyscertifikatet (CoA, Certificate of Analysis).

Påsen ska tas ut ur det flytande kvävet, läggas i en behållare med dubbelpåse och upptinas i ett förvämt vattenbad vid 37 °C. Vid full upptining av celldispersion ska påsen torkas, desinficeras och göras redo att infunderas i en takt som förskrivs av läkaren. När påsen är infunderad, ska den sköljas 2 till 3 gånger med natriumkloridlösning för att fullständigt administrera Zalmoxis. Hela påsens innehåll ska infunderas.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Immunrekonstitution definieras som cirkulerande T-lymfocyter  $\geq 100$  per  $\mu\text{L}$  på dagen för planerad infusion efter haploidentisk HSCT.

GvHD som kräver systemisk immunsuppressiv behandling.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Allmänt

Zalmoxis är ett patientspecifikt läkemedel som under inga omständigheter får administreras till andra patienter. Det får inte administreras om följande tillstånd inträffar:

- a) infektioner som kräver administrering av ganciklovir (GCV) eller valganciklovir (VCV) i samband med infusion
- b) GvHD som kräver systemisk immunsuppressiv behandling
- c) pågående systemisk immunsuppressiv behandling eller administration av granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) efter haploidentisk HSCT.

Patienter som har tillstånd a) kan administreras Zalmoxis 24 timmar efter avslutad antiviral behandling, patienter som har tillstånd b) och c) kan administreras Zalmoxis efter en adekvat wash-out-period.

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/mL celldispersion för infusion innehåller 13,3 mmol (305,63 mg) natrium per dos. Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

När infusionen av Zalmoxis är klar rekommenderas starkt att produktetiketten tas bort från påsen och förs in i en patientjournal.

Behandlingen bör avbrytas vid en biverkning av grad 3–4 i samband med administration av Zalmoxis eller en biverkning av grad 2 som inte återgår till grad 1 eller lägre under de närmaste 30 dagar.

Zalmoxis framställs av blodkroppar från donator. Även om donatorn har testats preliminärt och resultaten befunnits vara negativa avseende överförbar infektionssjukdom ska försiktighetsåtgärder vidtas vid hantering av Zalmoxis.

Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Zalmoxis bör därför vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda handskar och glasögon) för att undvika överföring av smittsamma sjukdomar.

Fall då där Zalmoxis inte kan tillhandahållas/infunderas

I vissa fall kanske patienten inte kan få Zalmoxis på grund av tillverkningsproblem.

Det kan finnas fall där den behandlande läkaren fortfarande kan anse det fördelaktigt att ge behandlingen eller väljer en alternativ behandling.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Risken för att viruset utsöndrar vertikal virusöverföring är teoretiskt försumbar men kan inte uteslutas. Fertila kvinnor måste lämna ett negativt graviditetstest (serum eller urin) inom 14 dagar före behandlingsstart. Både kvinnliga och manliga patienter (som ska) behandlas med Zalmoxis och deras partner måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 6 månader efter behandling med Zalmoxis.

Graviditet

Det finns inga data från användning av Zalmoxis i gravida kvinnor.

Djurstudier har inte utförts. Med tanke på den avsedda kliniska användningen inom ramen för en haploidentisk benmärgstransplantation bedöms det inte finnas behov för behandling under graviditet. Som en försiktighetsåtgärd får Zalmoxis inte administreras under graviditet och i fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Det har visat sig att Zalmoxis-celler har cirkulerat i flera år efter den sista administreringen. I händelse av graviditet efter Zalmoxis-behandling förväntas inga negativa effekter på graviditet och fostret eftersom lymfocyter inte passerar moderkakan.

Amning

Det finns inga data från användning av Zalmoxis i under amning. Immunceller utsöndras i bröstmjölk i små mängder.

Amning rekommenderas inte under och efter behandling med Zalmoxis.

## Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Zalmoxis-behandling på fertiliteten. Däremot finns det samband mellan myeloablativ konditioneringsregim som utförs inom ramen för en haploidentisk benmärgstransplantation och sterilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Zalmoxis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Inga skadliga effekter på sådana aktiviteter förutses från farmakologin av läkemedlet. Den kliniska statusen hos patienter och biverkningsprofilen för Zalmoxis bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, motorisk färdighet eller kognitiv förmåga.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofil

I den kliniska studien TK007 fick 30 patienter med hög risk för hematologiska maligniteter som genomgick HSCT Zalmoxis månadsvis upp till maximalt fyra infusioner.

Den vanligaste biverkningen som rapporterades av patienter behandlade med Zalmoxis i den kliniska prövningen TK007 var akut GvHD.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som registrerats i den kliniska studien TK007 är listade i tabell 1 efter organsystem och förekomstfrekvens.

Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1. Biverkningar från Zalmoxis rapporterade under TK007-studien**

| Systemorganklass  | Frekvens och biverkningar         |   |
|---|-----------------------------------|---|
|   | Mycket vanliga<br>( $\geq 1/10$ ) | Vanliga<br>( $\geq 1/100, < 1/10$ )                               |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) |                                   | Lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation                   |
| Immunsystemet   | Akut GvHD (33 % av patienterna)   | Kronisk GvHD  |
| Magtarmkanalen  |                                   | Tarmblödning  |
| Lever och gallvägar   |                                   | Leversvikt  |
| Blodet och lymfsystemet   |                                   | Febril neutropeni<br>Minskat hemoglobin<br>Minskat trombocytantal |
| Infektioner och infestationer   |                                   | Bronkit   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället               |                                   | Pyrexia   |

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Globalt förekom akuta episoder av GvHD hos 10 patienter (33 %) med en mediantid för utveckling på 90 dagar efter stamcellstransplantation och 42 dagar efter den sista infusionen av Zalmoxis-celler.

Akut GvHD hade en svårighetsgrad på 1 i ett fall (3 %), grad 2 i sju (23 %), grad 3 i ett (3 %) och grad 4 i ett (3 %). Alla händelser av akut GvHD gick tillbaka efter en medianduration på 12 dagar. Endast en patient (3 %) utvecklade omfattande kronisk GvHD som inträffade 159 dagar och 129 dagar efter stamcellstransplantationen respektive sista infusionen, men som försvann helt efter 107 dagar. Det

fanns inga dödsfall eller långsiktiga komplikationer relaterade till GvHD. Både akuta och kroniska GvHD-händelser utvecklades endast hos patienter som hade uppnått immunrekonstituering. För att behandla Zalmoxis-relaterad GvHD genom aktivering av självmordsgenen fick patienterna GCV intravenöst eller VCV oralt, för att underlätta för patienten. Alla tecken och symtom på akut och omfattande kronisk GvHD grad 2 till 4 försvann helt efter en medianbehandlingstid med GCV eller VCV på 15 dagar. En patient med akut GvHD grad 1 fick ingen behandling. Sju patienter behövde ytterligare en immunosuppressiv behandling bestående av steroider, mykofenolat och/eller cyklosporin.

#### Pediatrik population

Ingen specifik pediatrik grupp har studerats i dagsläget. Under TK007-studien behandlades endast en 17-årig man, som drabbats av T-lymfoblastlymfom, med två infusioner av Zalmoxis. Inga biverkningar har rapporterats för denna patient.

#### Andra särskilda populationer

I den kliniska studien TK007 behandlades endast en 66-årig kvinna med en infusion av Zalmoxis. Patienten upplevde inga biverkningar. Inga konsekvenser har fastställts vid användning av Zalmoxis för patienter 65 år eller äldre.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Symtom på överdos är okända. I händelse av överdosering bör patienter övervakas noggrant avseende tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel, ATC-kod: **ännu ej tilldelad**

#### Verkningsmekanism

Den primära verkningsmekanismen för Zalmoxis är dess förmåga att implantera och stimulera immunrekonstitution.

Zalmoxis består av donators T-lymfocyter som är genetiskt modifierade att uttrycka HSV-TK Mut2, som självmordsgen. Detta möjliggör selektivt dödande av celler som delar sig vid administrering av proläkemedlet GCV, som är enzymatiskt fosforylerat till en aktiv trifosfat analog av HSV-TK. Trifosfat GCV hämmar kompetitivt inkorporering av deoxiguanosintrifosfat (dGTP) till förlängning av DNA, vilket dödar de prolifererande cellerna.

Om GvHD inträffar kommer GCV/VCV att administreras. De aktiverade, transducerade T-lymfocyterna som orsakar GvHD bör konvertera GCV till dess toxiska form och därigenom genomgå apoptos. Denna strategi tillåter direkt inriktning på de T-lymfocyter som initierar GvHD-svar.

#### Farmakodynamisk effekt

Sammantaget fick de 30 behandlade patienterna i den kliniska studien TK007 sin första infusion av Zalmoxis-celler vid en mediantid av 43 dagar från dagen för HSCT. Median tidsintervall mellan den första och efterföljande infusioner av Zalmoxis-celler var 30 dagar.

Immunrekonstituerade patienter nådde ett CD3<sup>+</sup> celltal  $\geq 100/\mu\text{L}$  vid en median på 77 dagar efter HSCT.

I synnerhet representerar immunrekonstituering Zalmoxis en hög andel av de cirkulerade lymfocyterna, medan andelen Zalmoxis vid senare tidpunkter minskar progressivt och ej transducerade lymfocyter expanderar från donator-härledda prekursorer. Ett år efter administrering av Zalmoxis domineras den nyrekonstituerade T-cellrepertoaren av ej transducerade celler av donatorursprung som uppvisar ett polyklonalt mönster jämförbart med friska individer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Zalmoxis utvärderades i fas I/II i klinisk studie (TK007) av vuxna patienter med hematologiska maligniteter med hög risk för återfall som har fått en stamcellstransplantation från en human leukocyt antigen (HLA) inkompatibel (haploidentisk) donator. Hematologiska högriskmaligniteter som behandlats med Zalmoxis inkluderade akut myeloisk leukemi (AML), sekundär AML, akut lymfoblastisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom och non-Hodgkins lymfom.

Behandlingsplanen bestod av administration av den genetiskt modifierade donatorns T-lymfocyter (som sträcker sig från  $1 \times 10^6$  till  $1 \times 10^7$  celler/kg kroppsvikt). Det primära målet med TK007-studien var att utvärdera förekomsten och tiden till immunrekonstituering, vilket definieras av antalet cirkulerande  $CD3+ \geq 100/\mu L$  i två på varandra följande observationer, samt förekomsten av GvHD och svar på GCV. Kriterierna för att få Zalmoxis-infusioner inkluderade avsaknaden av både immunrekonstituering och GvHD.

Av 30 patienter som fick Zalmoxis, erhöll 23 patienter (77 %) immunrekonstituering, med en mediantid på 31 dagar efter den första infusionen. För patienter som uppnådde immunrekonstituering rapporterades icke-återfallsmortalitet (NRM) på 17 %, med 35 % av dessa patienter sjukdomsfria efter 5 år och 34 % vid liv efter 10 år.

Resultat från analys av matchande par som omfattade 36 patienter på Zalmoxis (22 från studien TK007 och 14 från den pågående fas III-studien TK008) och 127 kontrollpatienter, visade att patienter behandlade med Zalmoxis som överlevde de första 3 veckorna efter transplantationen utan återfall gynnades genom att de hade en total överlevnad (OS) på 1 år (40 % mot 51 % ( $p=0,03$ )) och icke-återfalls mortalitet på 1 år (42 % mot 23 % ( $p=0,04$ )). Det fanns inga signifikanta skillnader när det gäller leukemifri överlevnad och risken för återfall.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zalmoxis för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för tillståndet: adjuvant behandling i hematopoetisk celltransplantation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Läkemedlets art och avsedda användning är sådana att gängse studier avseende farmakokinetik inklusive absorption, distribution, metabolism och utsöndring inte är tillämpliga.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende toxikologi, karcinogenicitet, mutagenicitet och reproduktionseffekter har inte utförts.

Icke-kliniska säkerhetsdata som erhållits i två olika immunbristdjurmodeller för GvHD indikerade inga särskilda risker för människa, men tillät endast en mycket begränsad säkerhetsanalys. In vitro-utvärdering av onkologisk potential indikerar att risken för malign transformation är låg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Humant serumalbumin  
Dimetylsulfoxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

18 månader vid förvaring i flytande kväveånga.

Läkemedlet bör administreras omedelbart efter upptining. Förvaringstid och förhållanden vid användning bör inte överskrida 2 timmar i rumstemperatur (15–30 °C).

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i flytande kväveånga.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation**

En individuell behandlingsdos i en fryspåse av etenvinylacetat om 50-500 mL, i en plastpåse och sedan en metalllåda.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Zalmoxis är ett patientspecifikt läkemedel. Patientens identitet måste matchas med den väsentliga unika donatorinformationen före infusion.

Zalmoxis framställs av blodkroppar från donator. Även om donatorn har testats preliminärt och resultaten befunnits vara negativa avseende överförbar infektionssjukdom ska försiktighetsåtgärder vidtas vid hantering av Zalmoxis. (se avsnitt 4.4.).

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Lokala riktlinjer för biologisk säkerhet som gäller sådana produkter ska följas för oanvänt läkemedel eller avfall.

Arbetsytor och material som potentiellt kan ha varit i kontakt med Zalmoxis måste dekontamineras med ett lämpligt desinficeringsmedel.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MolMed S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132 Milano  
Italien  
+39-02-212771



+39-02-21277220  
e-post: info@molmed.com

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1121/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av den aktiva substansen av biologiskt ursprung

MolMed SpA  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
Italien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

MolMed SpA  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
Italien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Zalmoxis i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och utformning för hälso- och sjukvårdspersonal med den nationella behöriga myndigheten.

Innehavaren av godkännande för försäljning skall för varje medlemsstat där Zalmoxis marknadsförs säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dispensera och administrera Zalmoxis är försedda med ett vägledande dokument som innehåller följande huvudpunkter:

**1. Relevant information avseende säkerhetsrisker när det gäller transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD)**

Under och efter behandling med Zalmoxis måste läkaren vid alla tillfällen vara medveten om akuta och kroniska tecken och symtom på GvHD och se till att ganciklovir eller valganciklovir finns att tillgå på avdelningen för tidig behandling av GvHD.

Om GvHD vid något tillfälle under eller efter behandling med Zalmoxis utvecklas av en grad som motsvarar eller är högre än 2 eller en kronisk GvHD ska patienten behandlas ganciklovir vid en dos av 10 mg/kg/dag uppdelat på 2 administreringar intravenöst eller valganciklovir 900 mg två gånger per dag oralt under 14 dagar.

Vid progression av GvHD efter 3 dagars behandling med enbart ganciklovir eller valganciklovir ska en vanlig immunsuppressiv behandling sättas in.

Zalmoxis ska administreras efter en 24-timmars utsättningsperiod av ganciklovir eller valganciklovir och immunsuppressiv behandling.

**2. Relevant information avseende säkerhetsrisker när det gäller samtidig administrering av ganciklovir och valganciklovir**

Den behandlande läkaren måste se till att patienterna inte får ganciklovir eller valganciklovir inom 24 timmar före administrering av Zalmoxis. Ett längre intervall kan tillämpas vid njursvikt.

**3. Relevant information avseende säkerhetsrisker när det gäller samtidig immunsuppressiv behandling**

Patienter bör inte administreras Zalmoxis vid:

- Uppkomst av GVHD som kräver systemisk immunsuppressiv behandling
- Pågående systemisk immunsuppressiv behandling eller administration av granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) haploidentisk hematopoetisk stamcellstransplantation

Patienter kan behandlas med Zalmoxis 24 timmar efter att den antivirala eller immunsuppressiva behandlingen har avslutats.

Zalmoxis ska inte administreras till patienter med samtidig systemisk immunsuppressiv behandling eftersom effekten av Zalmoxis behandling i tidig immunrekonstitution kan reduceras.

Immunsuppressiv behandling påverkar också immunkompetenta celler som sådana som infunderas med Zalmoxis. En adekvat washout-period ska tillämpas före infusion av detta läkemedel.

**4. Anmärkningar om vikten av att rapportera biverkningar och uppmuntra patienter att delta i studien TK011 (kopplat till EBMT-registret)**

## 5. En detaljerad stegvis beskrivning avseende administrationsproceduren av Zalmoxis som också fokuserar på:

- Rumskrav för administration av Zalmoxis
- Förvaring, transport och upptining av Zalmoxis-påsen
- Övervakning av Zalmoxis effekt (immunrekonstituering (IR))

För att övervaka IR ska analyser av CD3+-celler utföras varje vecka under den första månaden efter administration av Zalmoxis. I frånvaro av IR ska en extra Zalmoxis-dos administreras med ett intervall på 30 dagar upp till högst fyra doser. Vid uppnådd IR som dokumenteras med två på varandra följande CD3+ celltal  $\geq 100/\mu\text{l}$  måste Zalmoxis-behandling stoppas.

### Skyldighet att fullfölja åtgärder efter godkännande för försäljning

| Beskrivning   | Förfalldatum   |
|---|----------------|
| Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att undersöka säkerheten och effektiviteten i verklig klinisk användning samt den långsiktiga säkerheten och effektiviteten hos alla patienter som behandlas med Zalmoxis ska innehavaren av godkännande för försäljning genomföra och lämna in resultaten av studien TK011 genom att använda EBMT-registret inklusive alla patienter som behandlas med Zalmoxis.<br><br>Uppdateringar av progression ska lämnas in årligen med den årliga förnyelsen.<br><br>Den kliniska studierapporten ska lämnas kvartal 4 2022. | Kvartal 4 2022 |

### E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

| Beskrivning  | Förfalldatum |
|--|--------------|
| Innehavaren av godkännande för försäljning ska, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra nedan åtgärder:<br><br>För att bekräfta effekten och säkerheten hos Zalmoxis som en adjuvant behandling i haploidentisk hematopoetisk stamcellstransplantation av vuxna patienter med hematologiska maligniteter med hög risk ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in resultaten av studien TK008 (en randomiserad fas III-studie av haploidentisk HSC med en add-back-strategi av HSV-Tk givarlymfocyter hos patienter med hög risk för akut leukemi).<br><br>Dessutom ska uppdateringar om rekrytering lämnas in inom PSUR.<br><br>Den kliniska studierapporten ska lämnas in senast mars 2021. | mars 2021    |

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERFÖRPACKNING

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zalmoxis 5–20 x 10<sup>6</sup> celler/mL infusionsvätska, dispersion

Allogena T-celler genetiskt modifierade med en retroviral vektor som kodar för en trunkerad form av human nervtillväxtfaktor med låg affinitet ( $\Delta$ LNGFR) och herpes simplex I-virus tymidinkinas (HSV-TK Mut2).

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Påsen innehåller en volym av 10–100 mL fryst dispersion vid en koncentration av 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/mL.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Humant serumalbumin, dimetylsulfoxid, natriumklorid.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion  
Påsvolym: \_\_\_\_\_ mL  
Dos: 1 x 10<sup>7</sup> celler/kg  
Koncentration: \_\_\_\_ x10<sup>x</sup> celler/mL  
Totalt cellantal: \_\_\_\_ x10<sup>x</sup>

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Patientspecifikt läkemedel som ej får administreras till andra patienter



**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat:

Hållbarhet efter upptining: 2 timmar i rumstemperatur (15–30 °C)

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i flytande kväveånga.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Lokala riktlinjer för biologisk säkerhet ska följas för oanvänt läkemedel eller avfall.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1121/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER**

Sats:

Patientkod:

Donatorkod:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### PLASTPÅSE

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zalmoxis 5–20 x 10<sup>6</sup> celler/mL  
Infusionsvätska, dispersion

Allogena T-celler genetiskt modifierade med en retroviral vektor som kodar för en trunkerad form av human nervtillväxtfaktor med låg affinitet ( $\Delta$ LNNGFR) och herpes simplex I-virus tymidinkinas (HSV-TK Mut2).

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Påsen innehåller en volym av 10–100 mL fryst dispersion vid en koncentration av 5–20 x 10<sup>6</sup> celler/mL.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Humant serumalbumin, dimetylsulfoxid, natriumklorid.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion  
Påsvolym: \_\_\_\_\_ mL  
Dos: 1 x 10<sup>7</sup> celler/kg  
Koncentration: \_\_\_\_ x10<sup>x</sup> celler/mL  
Totalt cellantal: \_\_\_\_ x10<sup>x</sup>

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Patientspecifikt läkemedel som ej får administreras till andra patienter

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat:

Hållbarhet efter upptining: 2 timmar i rumstemperatur (15–30 °C)

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i flytande kväveånga.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Lokala riktlinjer för biologisk säkerhet ska följas för oanvänt läkemedel eller avfall.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1121/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER**

Sats:

Patientkod:

Donatorkod:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING**

Ej relevant.

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**PÅSE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Zalmoxis 5–20 x 10<sup>6</sup> celler/mL infusionsvätska, dispersion  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat:  
Hållbarhet efter upptining: 2 timmar

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER**

Sats:  
Patientkod:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

Totalt cellantal: \_\_\_\_\_ x10<sup>x</sup>

**6. ÖVRIGT**

MolMed SpA

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Zalmoxis 5–20 x 10<sup>6</sup> celler/mL infusionsvätska, dispersion**

Allogena T-celler genetiskt modifierade med en retroviral vektor som kodar för en trunkerad form av human nervtillväxtfaktorreceptor med låg affinitet ( $\Delta$ LNFR) och herpes simplex I-virus tymidinkinase (HSV-TK Mut2)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller en läkare med erfarenhet av medicinsk behandling av blodcancer.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller en läkare med erfarenhet av medicinsk behandling av blodcancer. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zalmoxis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zalmoxis
3. Hur du får Zalmoxis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zalmoxis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. VAD ZALMOXIS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR**

Zalmoxis består av vita blodkroppar, så kallade T-celler, som erhålls från en donator. Dessa celler ändras genetiskt genom att en "självordsgen" (HSV-TK Mut2) förs in i cellens genetiska kod och som kan aktiveras senare i fall du drabbas av transplanterat-mot-värdsjukdom. Detta gör att cellerna kan elimineras innan de kan orsaka skador på patientens celler.

Zalmoxis är avsett för användning hos vuxna med vissa tumörer i blodet som kallas hematologiska maligniteter med hög risk. Läkemedlet ges efter haploidentisk benmärgstransplantation (hematopoetisk celltransplantation). Haploidentisk innebär att cellerna har erhållits från en donator vars vävnader delvis matchar patientens vävnad. Zalmoxis ges för att förhindra komplikation när transplantationen inte helt matchar, så kallad "transplanterat-mot-värdsjukdom", som innebär att donatorns celler angriper patientens egna celler.

#### **2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU FÅR ZALMOXIS**

**Använd inte Zalmoxis:**

- om du är allergisk mot den aktiva substansen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om lymfocytvärdet för CD3<sup>+</sup> före infusion i dina tester är lika med eller mer än 100 per  $\mu$ L
- om du har transplanterat-mot-värdsjukdom som kräver användning av läkemedel för att hämma immunförsvaret.



## Varningar och försiktighet

Zalmoxis är ett patientspecifikt läkemedel som under inga omständigheter får administreras till andra patienter.

Din läkare kommer noggrant att övervaka din behandlingsterapi. Innan du börjar använd Zalmoxis bör du tala om för din läkare:

- om du har infektioner som kräver administrering av ganciklovir (GCV) och valganciklovir (VCV) (antiviral) vid tidpunkten för infusion. I detta fall bör behandling med Zalmoxis fördröjas till 24 timmar efter att antiviral har avslutats.
- du har transplanterat-mot-värdsjukdom som kräver användning av läkemedel för att hämma immunförsvaret.
- om du tar läkemedel för att hämma ditt immunsystem eller om du tar G-CSF (som stimulerar benmärgen att producera blodkroppar) efter att ha fått stamcellstransplantation. I detta fall kan Zalmoxis administreras efter en adekvat wash-out-period (den tid som krävs för att avlägsna ett läkemedel från kroppen).
- om du tidigare upplevt eventuella biverkningar efter Zalmoxis-administration som inte har gått över inom 30 dagar efter att ha uppstått.

## När Zalmoxis inte kan ges

I vissa fall kanske du inte kan ta emot en planerad infusion av Zalmoxis. Detta kan bero på tillverkningsproblem.

I sådana fall informeras din läkare som fortfarande kan anse det fördelaktigt att ge behandlingen eller så väljs en alternativ behandling

## Barn och ungdomar

Det finns för närvarande inga tillgängliga data för dessa patienter. Användning av Zalmoxis rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Zalmoxis

Inga interaktionsstudier har utförts.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

## Graviditet och amning

Säker användning av Zalmoxis har inte visats under graviditet och amning.

Zalmoxis får inte användas av gravida och ammande kvinnor.

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under och upp till 6 månader efter avslutad behandling med Zalmoxis.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

## Körförmåga och användning av maskiner

Zalmoxis borde inte ha några effekter på förmågan framföra fordon och använda maskiner. Du bör dock vara uppmärksam på ditt allmänna tillstånd när du överväger att utföra uppgifter som kräver omdöme, motorisk färdighet eller kognitiv förmåga.

## Zalmoxis innehåller natrium

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/mL celldispersion för infusion innehåller 13,3 mmol (305,63 mg) natrium per dos. Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

### 3. HUR DU FÅR ZALMOXIS

Zalmoxis får endast förskrivas och administreras på ett sjukhus av en läkare eller sjuksköterska som är utbildad i att administrera detta läkemedel. Praktisk information för hantering och administrering av Zalmoxis för läkare eller sjuksköterska finns i slutet av denna bipacksedel.

Zalmoxis har tillverkats specifikt för dig och får därför inte administreras till någon annan patient. Mängden celler som skall administreras beror på din kroppsvikt. Dosen motsvarar  $1 \pm 0,2 \times 10^7$  celler/kg.

Zalmoxis ges intravenöst (i en ven) som droppinfusion under ca 20–60 minuter vid ett tidsintervall på 21–49 dagar från transplantationen. Ytterligare infusioner ges en gång per månad, i upp till 4 månader. Beslutet att gå vidare med nästa behandling tas av din läkare och beror på din immunstatus.

#### **Om du har fått för stor mängd av Zalmoxis**

Eftersom detta läkemedel förskrivs av läkare framställs varje dos för endast dig och varje beredning består av en enda dos. Det är osannolikt att du får för mycket.

#### **Om du har glömt att använda Zalmoxis**

Detta läkemedel förskrivs av läkare och ges på ett sjukhus under strikt övervakning och efter ett förutbestämt schema så att du inte kan glömma en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

### 4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa av dessa biverkningar kan vara allvarliga och leda till sjukhusvård.

Om du har några frågor om symtom eller biverkningar eller om du är oroad över några symtom → Tala omedelbart med läkare.

#### **Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

Akut transplantat-mot-värdsjukdom (en komplikation som kan uppstå efter en stamcells- eller benmärgstransplantation där de nyligen transplanterade donatorcellerna angriper patientens kropp).

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

- Lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation (ökning av antalet vita blodkroppar i blodet efter en transplantation)
- Kronisk transplantat-mot-värdsjukdom (en komplikation som kan uppstå efter en stamcells- eller benmärgstransplantation där de nyligen transplanterade donatorcellerna angriper patientens kropp)
- Intestinal blödning (blödning i tarmen)
- Leversvikt (leverfunktionsstörning)
- Febril neutropeni (feber i samband med minskning av antalet vita blodkroppar)

- Minskat hemoglobin (minskning av antalet röda blodkroppar)
- Minskat antal blodplättar (minskning av antalet blodplättar i blodet)
- Bronkit (lunginflammation)
- Pyrexia (feber)

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

## **5. HUR ZALMOXIS SKA FÖRVARAS**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på behållaren. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i flytande kväveånga.

Infusionsvätskan bör användas omedelbart efter upptining. Maximal tid från upptining till infusion är 2 timmar i rumstemperatur (15–30 °C).

Förpackningens yttre kontrolleras avseende förekomsten av abnormaliteter och etiketten avseende överensstämmelse mellan patient och donator.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras som biologiskt riskmaterial innehållande genetiskt modifierade organismer enligt gällande bestämmelser.

Sjukhuspersonalen ansvarar för korrekt förvaring av produkten både före och under användning, liksom korrekt kassering.

## **6. FÖRPACKNINGENS INNEHÅLL OCH ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

Den **aktiva substansen** består av allogena T-celler genetiskt modifierade med en retroviral vektor som kodar för en trunkerad form av human nervtillväxtfaktorreceptor med låg affinitet ( $\Delta$ LNGFR) och herpes simplex I-virus tymidinkinas (HSV-TK Mut2).

En påse innehåller en volym av 10–100 mL fryst dispersion vid en koncentration av  $5\text{--}20 \times 10^6$  celler/mL.

**Övriga innehållsämnen** är natriumklorid, humant serumalbumin och dimetylsulfoxid (se avsnitt 2).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Zalmoxis är en celldispersion för infusion bestående av en ogenomskinlig, benvit fryst dispersion av celler.

Zalmoxis tillhandahålls som en individuell behandlingsdos i fryspåsar av etenvinylacetat om 50-500 mL.

## **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

MolMed SpA  
Via Olgettina 58  
20132 Milano  
Italien  
Tel: +39-02-212771  
Fax: +39-02-21277220  
info@molmed.com

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Praktisk information för hälso- och sjukvårdspersonal för hantering och administration av Zalmoxis.**

Zalmoxis måste administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av hematopoetisk stamcellstransplantation för hematologiska maligniteter.

Det är viktigt att du läser hela innehållet i denna beskrivning innan du administrerar Zalmoxis.

### **Dosering och behandlingskur**

En påse innehåller donator-T-celler som modifierats genetiskt att uttrycka HSV-TK och  $\Delta$ LNGFR vid koncentrationen av  $5-20 \times 10^6$  celler/mL.

Behandlingskuren består av fyra infusioner med ungefär en månads mellanrum. Beslutet att gå vidare med en ny behandling beror på patientens immunrekonstitueringsstatus som uppnås när en cirkulerande T lymfocyter är lika med eller mer än 100 per  $\mu$ L.

### Instruktioner för hantering

#### Före hantering eller administrering av Zalmoxis

- Zalmoxis transporteras direkt till den vårdinrättning där infusionen ska administreras. Transporten utförs i flytande kväveånga. Påsen är placerad i en andra påse (mellanbehållare) och denna placeras i en aluminiumlåda (yttre behållare). Hela förpackningen säkras i en behållare med flytande kväve utformad för att bibehålla rätt transport- och lagringstemperatur

fram till tidpunkten för infusion. Om läkemedlet inte bereds omedelbart för infusion ska påsen överföras till flytande kväveånga. Får ej bestrålas.

- Zalmoxis är framställt av mänskligt blod från en specifik donator och består av genetiskt modifierade celler. Donatorer testas avseende överförbara smittämnen enligt gällande anvisningar. Risken för överföring av smittsamma virus till hälso- och sjukvårdspersonal kan dock inte uteslutas helt. Därför ska hälso- och sjukvårdspersonal vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (t.ex. bära handskar och glasögon) vid hantering av Zalmoxis.
- Den yttre och mellanliggande förpackningen bör kontrolleras för att verifiera produkt- och patientspecifik etikett överst på förpackningen och på den mellanliggande påsen.

#### Att kontrollera före infusion

- Kontrollera att analyscertifikat innehållande patientidentifikation, utgångsdatum och godkännande för infusion har mottagits från innehavaren av försäljningstillståndet.
- Kontrollera att patientidentitet matchar den väsentliga och unika patientinformation som anges på Zalmoxis-påsen och på analyscertifikatet.
- När patienten väl är förberedd för infusion ska Zalmoxis-påsen inspekteras avseende skador. Påsen ska ha en ogenomskinlig, benvit fryst celledispersion. Om påsen har en tydlig skada eller inte är helt intakt ska produkten inte användas.
- Placera påsen i två plasthöljen (dubbel omslutning) för att undvika direkt kontakt med vatten.
- Håll i plasthöljets överdel och sänk ned i ett vattenbad om  $37 \pm 1$  °C, och var noga med att vatten inte tränger in genom förseglingen. Om läckage uppstår under upptining får produkten inte användas.

#### Administrering

- När Zalmoxis-påsen är helt upptinad ska den tas ut ur den dubbla omslutningen, torkas av och desinficeras på utsidan.
- Fortsätt med infusionen så snabbt som möjligt och undvik att ha påsen i vattenbadet efter upptining.
- Hela påsens innehåll måste infunderas. Den rekommenderade infusionstiden är ca 20-60 minuter.

#### Efter infusionen

- När infusionen är klar ska påsen tvättas 2 eller 3 gånger med en fysiologisk lösning genom att använda en aseptisk teknik, för att helt administrera Zalmoxis.
- Efter avslutad tvättning ska patientspecifik etikett på påsen avlägsnas och fästas på den patientspecifika journalen.
- Fryspåsen och oanvänt läkemedel eller avfall innehåller genetiskt modifierade organismer och ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Infusion av Zalmoxis ska inte utföras om

- du inte har mottagit analyscertifikatet
- analyscertifikatet är markerat som ej godkänt
- utgångsdatum har passerat
- den unika patientinformationen på infusionspåsen inte överensstämmer med den aktuella patienten
- om produkten är skadad på något sätt.

#### Hållbarhet och särskilda förvaringsanvisningar

- Zalmoxis har en hållbarhet på 18 månader vid förvaring i flytande kväveånga.
- Zalmoxis måste användas omedelbart efter att ha tagits ut ur transportbehållaren. Om Zalmoxis-påsen inte används omedelbart ska den överföras från transportbehållaren till flytande kväveånga.
- Hållbarhet efter upptining är 2 timmar.

## **BILAGA IV**

### **EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING OCH LIKHET**

**Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:**

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.