

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Αλλογενή T-κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με κωδικοποίηση ρετροϊκού φορέα για μειωμένη μορφή ανθρώπινου υποδοχέα χαμηλής συγγένειας του νευρικού αυξητικού παράγοντα (ΔLNGFR) και θυμιδινικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-TK Mut2).

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε σακούλα Zalmoxis περιέχει όγκο 10-100 mL παγωμένης διασποράς με περιεκτικότητα 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL. Τα κύτταρα είναι ανθρώπινης προέλευσης και έχουν τροποποιηθεί γενετικά με κωδικοποίηση γ-ρετροϊκού φορέα ανίκανου για πολλαπλασιασμό για τα γονίδια HSV-TK και ΔLNGFR, ώστε οι ακολουθίες αυτές να ενσωματωθούν στο γονιδίωμα των κυττάρων-ξενιστών.

Η κυτταρική σύνθεση και ο τελικός αριθμός κυττάρων διαφέρουν ανάλογα με το βάρος του ασθενούς. Εκτός από T-κύτταρα, ενδέχεται να περιλαμβάνονται και NK κύτταρα, καθώς και κατάλοιπα μονοκυττάρων και B-κυττάρων.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε σακούλα περιέχει περίπου 13,3 mmol (305,63 mg) νατρίου ανά δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδοχών, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Αδιαφανής, υπόλευκη παγωμένη διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zalmoxis ενδείκνυται για συμπληρωματική θεραπεία κατά τη μεταμόσχευση αποταυτώσεων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT) σε ενήλικες ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zalmoxis πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στην HSCT για αιματολογικές κακοήθειες.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση και σχήμα είναι $1 \pm 0,2 \times 10^7$ κύτταρα/kg, που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 21-49 ημερών από τη μεταμόσχευση, απουσία αυτόματης ανοσολογικής ανασύστασης ή/και εμφάνισης νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD). Επιπλέον εγχύσεις χορηγούνται ανά διαστήματα ενός μηνός περίπου, έως τέσσερις φορές το μέγιστο, ώσπου ο αριθμός των κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων να είναι ίσος με ή πάνω από 100 ανά μL .

Το Zalmoxis δεν πρέπει να χορηγείται όταν τα κυκλοφορούντα T λεμφοκύτταρα είναι ≥ 100 ανά μL κατά την ημέρα της προγραμματισμένης έγχυσης έπειτα από μεταμόσχευση απλοταυτόσημων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους (έως 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Συνεπώς, το Zalmoxis δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Zalmoxis προορίζεται μόνο για χρήση ως εξατομικευμένο φαρμακευτικό προϊόν που χορηγείται έπειτα από HSCT και μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Η ενδοφλέβια έγχυση του Zalmoxis πρέπει να διαρκεί 20-60 λεπτά. Πρέπει να εγχυθεί όλη η ποσότητα που περιέχεται στη σακούλα.

Εάν πρέπει να διακοπεί η έγχυση, δεν πρέπει να συνεχιστεί εάν η σακούλα έγχυσης είχε διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου ($15^\circ\text{C} - 30^\circ\text{C}$) για περισσότερο από 2 ώρες.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Πριν από την έγχυση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί με τις απαραίτητες αποκλειστικές πληροφορίες που αναγράφονται στην ετικέτα της σακούλας Zalmoxis και το αντίστοιχο Πιστοποιητικό Ανάλυσης (CoA).

Η σακούλα πρέπει να απομακρύνεται από το υγρό άζωτο, να τοποθετείται σε περιέκτη με διπλή σακούλα και να αποψύχεται σε προθερμασμένο δοχείο νερού στους 37°C . Μόλις επιτευχθεί ολική απόψυξη των κυττάρων διασποράς, η σακούλα στεγνώνεται, απολυμαίνεται και είναι έτοιμη για έγχυση, στον ρυθμό που έχει υποδείξει ο γιατρός. Αφού ολοκληρωθεί η έγχυση της σακούλας, ξεπλένεται 2 με 3 φορές με διάλυμα χλωριούχου νατρίου ώστε να γίνει πλήρης χορήγηση του Zalmoxis. Πρέπει να εγχυθεί όλη η ποσότητα που περιέχεται στη σακούλα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ανοσολογική ανασύσταση που ορίζεται ως ≥ 100 κυκλοφορούντα T-λεμφοκύτταρα ανά μL την ημέρα της προγραμματισμένης έγχυσης έπειτα από μεταμόσχευση απλοταυτόσημων HSCT.

GvHD που απαιτεί συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Zalmoxis είναι εξατομικευμένο προϊόν και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Δεν πρέπει να χορηγείται εάν προκύψουν οι παρακάτω περιπτώσεις:

- λοιμώξεις που απαιτούν χορήγηση γκανσικλοβίρης (GCV) ή βαλγκανσικλοβίρης (VCV) κατά την περίοδο της έγχυσης,

- β) GvHD που απαιτεί συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία,
γ) συνεχιζόμενη συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) έπειτα από μεταμόσχευση απλοταυτώσεων HSCT.

Οι ασθενείς που ανήκουν στην περίπτωση α) μπορούν να λάβουν Zalmoxis 24 ώρες μετά τη διακοπή της αντι-ιικής θεραπείας. Οι ασθενείς που ανήκουν στις περιπτώσεις β) και γ) μπορούν να λάβουν Zalmoxis έπειτα από επαρκή περίοδο έκπλυσης.

Το Zalmoxis 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά κυττάρων για έγχυση περιέχει 13,3 mmol (305,63 mg) νατρίου ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν διαιτολόγιο ελεγχόμενου νατρίου.

Συνιστάται ρητά να αφαιρείται η ετικέτα του προϊόντος από τη σακούλα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Zalmoxis και να τοποθετείται στο έντυπο του ιατρικού φακέλου του ασθενούς.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που εμφανιστεί οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3-4 που σχετίζεται με τη χορήγηση του Zalmoxis ή οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 2 που δεν υποχωρεί σε βαθμό 1 ή χαμηλότερο στις επόμενες 30 ημέρες.

Το Zalmoxis προέρχεται από κύτταρα αίματος δωτών. Ακόμη και εάν οι δότες έχουν ήδη υποβληθεί σε προκαταρκτικές εξετάσεις και τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά για μεταδιδόμενη λοίμωξη, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά τον χειρισμό του Zalmoxis.

Συνεπώς, οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Zalmoxis πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (να φοράνε γάντια και γυαλιά) ώστε να αποφεύγεται η πιθανή μετάδοση λοιμώξεων.

Περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να παραδοθεί / εγχυθεί το Zalmoxis

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αδύνατη η λήψη του Zalmoxis από κάποιους ασθενείς λόγω παρασκευαστικών προβλημάτων.

Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί ο θεράπων ιατρός να εξακολουθεί να θεωρεί προτιμότερο να χορηγήσει τη θεραπεία ή να επιλέξει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη για άνδρες και γυναίκες

Θεωρητικά ο κίνδυνος αποβολής του ιού μέσω κάθετης μετάδοσης είναι αμελητέος, ωστόσο δεν έχει αποκλειστεί. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να παραδώσουν αρνητικό τεστ κύησης (ορού ή ούρων) εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Τόσο οι άνδρες και γυναίκες που ακολουθούν (ή θα ακολουθήσουν) θεραπεία με Zalmoxis όσο και οι σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zalmoxis και έως και 6 μήνες μετά.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Zalmoxis σε έγκυο γυναίκα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα. Δεδομένου ότι η προοριζόμενη κλινική χρήση πραγματοποιείται στο πλαίσιο μεταμόσχευσης απλοταυτώσιμου μυελού των οστών, δεν αναμένεται να υπάρξει ανάγκη θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης.

Προληπτικά, το Zalmoxis δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν μέθοδο αντισύλληψης.

Έχει καταδειχτεί ότι τα κύτταρα Zalmoxis κυκλοφορούν για χρόνια μετά την τελευταία χορήγηση. Σε περίπτωση κύησης μετά από θεραπεία με Zalmoxis, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες για την κύηση ή το αναπτυσσόμενο έμβρυο καθώς τα λεμφοκύτταρα δεν διαπερνούν τον πλακούντα.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Zalmoxis κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Τα ανοσοκύτταρα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες.

Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Zalmoxis.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας με Zalmoxis στη γονιμότητα.

Ωστόσο, μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας που πραγματοποιούνται στο πλαίσιο μεταμόσχευσης απλοταυτόσημου μυελού των οστών έχουν συσχετιστεί με στειρότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zalmoxis δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Με βάση τη φαρμακολογία του φαρμακευτικού προϊόντος, δεν αναμένεται επιβλαβής επίδραση σε τέτοιες δραστηριότητες. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Zalmoxis θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας του ασθενούς να εκτελεί δραστηριότητες που απαιτούν κριτικές, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στην κλινική μελέτη TK007, 30 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση HSCT έλαβαν Zalmoxis μηνιαίως, έως τέσσερις εγχύσεις το μέγιστο. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε από τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Zalmoxis κατά την κλινική μελέτη TK007 ήταν η οξεία GvHD.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν κατά την κλινική μελέτη TK007 παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες του Zalmoxis που καταγράφηκαν κατά τη μελέτη TK007

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες	
	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Μεταμοσχευτική λεμφοπολλαπλασιαστική διαταραχή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Οξεία GvHD (33% των ασθενών)	Χρόνια GvHD
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Γαστρεντερική αιμορραγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Εμπύρετη ουδετεροπενία Μειωμένη αιμοσφαιρίνη Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Βρογχίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παγκοσμίως, εμφανίστηκαν οξεία επεισόδια GvHD σε 10 ασθενείς (33%) με μέσο χρονικό διάστημα εμφάνισης 90 ημερών έπειτα από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT) και 42 ημερών έπειτα από την τελευταία έγχυση κυττάρων Zalmoxis. Η σοβαρότητα της οξείας GvHD ήταν βαθμού 1 σε μία περίπτωση (3%), βαθμού 2 σε επτά (23%), βαθμού 3 σε μία (3%) και βαθμού 4 σε μία (3%). Όλα τα συμβάντα οξείας GvHD υποχώρησαν πλήρως έπειτα από μια μέση διάρκεια 12 ημερών. Μόνο ένας ασθενής (3%) εμφάνισε εκτενή χρόνια GvHD η οποία εκδηλώθηκε 159 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT) και 129 ημέρες μετά την τελευταία έγχυση, και υποχώρησε πλήρως έπειτα από 107 ημέρες. Δεν καταγράφηκαν θάνατοι ή μακροπρόθεσμες επιπλοκές που σχετίζονταν με τη GvHD. Τόσο τα οξεία όσο και τα χρόνια συμβάντα GvHD εκδηλώθηκαν μόνο σε ασθενείς που είχαν επιτύχει ανοσολογική ανασύσταση.

Για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με το Zalmoxis GvHD μέσω ενεργοποίησης του γονιδίου αυτοχειρίας, οι ασθενείς έλαβαν GCV ενδοφλεβίως ή VCV από το στόμα, για την καλύτερη διευκόλυνσή τους. Όλες οι ενδείξεις και τα συμπτώματα οξείας και έκτενους χρόνιας GvHD βαθμού 2 έως 4 υποχώρησαν πλήρως μετά από μια μέση διάρκεια θεραπείας 15 ημερών με GCV ή VCV. Ένας ασθενής με οξεία GvHD βαθμού 1 δεν έλαβε καμία θεραπεία. Επτά ασθενείς χρειάστηκε να προσθέσουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία που αποτελείται από στεροειδή, μυκοφαινόλη ή/και κυκλοσπορίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Επί του παρόντος, δεν μελετήθηκε κάποια συγκεκριμένη παιδιατρική ομάδα. Μόνο ένας 17χρονος άνδρας, ο οποίος έπασχε από T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα, υποβλήθηκε σε θεραπεία με δύο εγχύσεις Zalmoxis στη μελέτη TK007. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Μόνο μία 66χρονη γυναίκα υποβλήθηκε σε θεραπεία με μία έγχυση Zalmoxis στην κλινική μελέτη TK007. Η ασθενής δεν παρουσίασε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεν έχουν τεκμηριωθεί επιπτώσεις από τη χρήση του Zalmoxis σε ασθενείς ηλικίας 65 και άνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν γνωστά συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να χορηγείται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Ο κύριος μηχανισμός δράσης του Zalmoxis βασίζεται στην ικανότητά του να εμφυτεύεται και να διεγείρει την ανοσολογική ανασύσταση.

Το Zalmoxis αποτελείται από T-λεμφοκύτταρα δοτών που έχουν τροποποιηθεί γενετικά ώστε να εκφράζουν την HSV-TK Mut2 ως γονίδιο αυτοχειρίας. Αυτό επιτρέπει την εκλεκτική εξόντωση των διαιρεμένων κυττάρων με χορήγηση του προφαρμάκου GCV, η οποία φωσφορυλιώνεται ενζυμικά σε δραστικό τριφωσφορικό ανάλογο μέσω της HSV-TK. Ανταγωνιστικά η τριφωσφορική GCV αναστέλλει την ενσωμάτωση της τριφωσφορικής δεοξυγουανωσίνης (dGTP) στο DNA που έχει επιμηκυνθεί, εξοντώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα.

Εάν εμφανιστεί GvHD, θα χορηγηθεί GCV/VCV. Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα μεταγωγής που προκαλούν τη GvHD θα πρέπει να μετατρέψουν την GCV στην τοξική μορφή της και επομένως να υποστούν απόπτωση. Η στρατηγική αυτή επιτρέπει την άμεση στόχευση των T-λεμφοκυττάρων που εκκινούν την ανταπόκριση της GvHD.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Συνολικά, στην κλινική μελέτη TK007, οι 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία έλαβαν την πρώτη έγχυση κυττάρων Zalmoxis σε μέσο χρονικό διάστημα 43 ημερών από την ημερομηνία της HSCT. Το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της πρώτης και των επόμενων εγχύσεων κυττάρων Zalmoxis ήταν 30 ημέρες.

Οι ασθενείς με ανοσολογική ανασύσταση πέτυχαν $\geq 100/\mu\text{L}$ αριθμό κυττάρων CD3^+ σε 77 ημέρες κατά μέσο όρο μετά την HSCT.

Συγκεκριμένα, κατά την ανοσολογική ανασύσταση, το Zalmoxis αντιπροσωπεύει ένα υψηλό ποσοστό κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων, ενώ σε επόμενα χρονικά σημεία, το ποσοστό του Zalmoxis μειώνεται σταδιακά και επεκτείνονται τα λεμφοκύτταρα χωρίς μεταγωγή από προδρόμους που έχουν προέλθει από τον δότη. Έναν χρόνο μετά τη χορήγηση του Zalmoxis, στο ρεπερτόριο των νεοανασυσταμένων T-κυττάρων υπερισχύουν τα κύτταρα χωρίς μεταγωγή που έχουν προέλθει από τον δότη και τα οποία επέδειξαν πολυκλωνικό σχήμα συγκρίσιμο με αυτό των υγιών ατόμων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Zalmoxis αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια κλινικής μελέτης φάσης I/II (TK007) σε ενήλικες ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες υψηλού κινδύνου υποτροπής οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων από μη ταιριαστό (απλοταυτόσημο) δότη ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA). Οι αιματολογικές κακοήθειες υψηλού κινδύνου που αντιμετωπίστηκαν με Zalmoxis περιλάμβαναν την οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML), τη δευτεροπαθή AML, την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και το μη Hodgkin λέμφωμα.

Το θεραπευτικό σχήμα περιλάμβανε τη χορήγηση γενετικά τροποποιημένων T-λεμφοκυττάρων δότη (που κυμαίνονταν από 1×10^6 έως 1×10^7 κύτταρα ανά kg σωματικού βάρους). Οι κύριοι σκοποί της μελέτης TK007 ήταν να αξιολογηθεί η εμφάνιση και ο χρόνος έως την ανοσολογική ανασύσταση, που ορίζεται από τον αριθμό των κυκλοφορούντων $\text{CD3}^+ \geq 100/\mu\text{L}$ σε δύο διαδοχικές παρατηρήσεις, καθώς και η εμφάνιση της GvHD και η ανταπόκριση στη GCV. Τα κριτήρια για χορήγηση εγχύσεων Zalmoxis περιλάμβαναν την απουσία ανοσολογικής ανασύστασης και GvHD.

Εκ των 30 ασθενών που έλαβαν Zalmoxis, 23 ασθενείς (77%) πέτυχαν ανοσολογική ανασύσταση σε μέσο χρονικό διάστημα 31 ημερών από την πρώτη έγχυση. Για τους ασθενείς που πέτυχαν ανοσολογική ανασύσταση, σημειώθηκε 17% θνησιμότητα χωρίς υποτροπή (NRM), με το 35% των ασθενών αυτών να παραμένουν άνοσοι στα 5 έτη και το 34% να παραμένουν ζωντανοί στα 10 έτη.

Τα αποτελέσματα από μία συνδυαστική ανάλυση ζεύγους (matched-pair analysis) που συμπεριλάμβανε 36 ασθενείς στην ομάδα του Zalmoxis (22 από τη δοκιμή TK007 και 14 από τη Φάση III της δοκιμής TK008 που βρίσκεται σε εξέλιξη) και 127 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Zalmoxis και οι οποίοι δεν εμφάνισαν υποτροπή

κατά τις πρώτες 3 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση ωφελήθηκαν με συνολική επιβίωση (OS) 1 έτους (40% έναντι 51% ($p=0,03$)) και NRM 1 έτους (42% έναντι 23% ($p=0,04$)). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση χωρίς λευχαιμία και την πιθανότητα υποτροπής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zalmoxis σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην παρακάτω περίπτωση: συμπληρωματική θεραπεία κατά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φύση και προοριζόμενη χρήση του προϊόντος είναι τέτοιες ώστε να μην ισχύουν οι συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και αποβολής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν διεξήχθησαν συμβατικές μελέτες τοξικολογίας, καρκινογένεσης, μεταλλαξιογόνου δράσης και αναπαραγωγικής τοξικολογίας.

Τα μη κλινικά δεδομένα ασφαλείας που ελήφθησαν από δύο διαφορετικά ζωικά μοντέλα ανοσοανεπάρκειας για GvHD δεν κατέδειξαν ιδιαίτερους κινδύνους για τους ανθρώπους, ωστόσο η αξιολόγηση ασφαλείας ήταν πολύ περιορισμένη. Η *in vitro* εκτίμηση της ογκολογικής προοπτικής κατέδειξε ότι ο κίνδυνος κακοήθους μετασχηματισμού είναι χαμηλός.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Λευκωματίνη ανθρώπινου ορού
Διμεθυλοσουλφοξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες όταν φυλάσσεται σε ατμό υγρού αζώτου.

Το προϊόν πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την απόψυξη. Οι χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C – 30 °C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ατμό υγρού αζώτου.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Μία μεμονωμένη θεραπευτική δόση σε σακούλα ψύξης αιθυλενίου και οξικού βινυλίου 50-500 mL, εντός πλαστικής σακούλας και στη συνέχεια εντός μεταλλικού κουτιού.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Zalmoxis είναι ένα εξατομικευμένο φαρμακευτικό προϊόν. Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να ταιριάζει με τα απαραίτητα μοναδικά στοιχεία του δότη προτού πραγματοποιηθεί η έγχυση.

Το Zalmoxis προέρχεται από κύτταρα αίματος δοτών. Ακόμη και εάν οι δότες έχουν ήδη υποβληθεί σε προκαταρκτικές εξετάσεις και τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά για μεταδιδόμενη λοίμωξη, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά τον χειρισμό του Zalmoxis (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να τηρούνται οι κατά τύπους κατευθυντήριες οδηγίες για τη βιοασφάλεια που ισχύουν για αυτά τα προϊόντα αναφορικά με τα αχρησιμοποίητα φαρμακευτικά προϊόντα ή τα υπολείμματα.

Επιφάνειες εργασίες και άλλο υλικό που ενδέχεται να έχει έρθει σε επαφή με το Zalmoxis πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1121/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Ιταλία

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Ιταλία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση
των παρτίδων

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Ιταλία

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Zalmoxis σε κάθε κράτος-μέλος ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού για τους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) με την εθνική αρμόδια αρχή.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος-μέλος όπου κυκλοφορεί το Zalmoxis, όλοι οι ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανέμουν και να χορηγήσουν το Zalmoxis έχουν λάβει έγγραφο οδηγιών που περιλαμβάνει τα παρακάτω σημαντικά στοιχεία:

1. Σχετικές πληροφορίες για τα ζητήματα ασφάλειας της νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD)

Στη διάρκεια της θεραπείας με το Zalmoxis και μετά από αυτήν ο ιατρός πρέπει να γνωρίζει ανά πάσα στιγμή τα οξεία και χρόνια σημεία και τα συμπτώματα της GvHD και να διασφαλίζει ότι υπάρχει διαθέσιμη στο θάλαμο γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη για την πρόωμη θεραπεία της GvHD.

Εάν οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη θεραπεία με Zalmoxis αναπτυχθεί οξεία GvHD βαθμού ισοδύναμου με ή μεγαλύτερου από 2 ή χρόνια GvHD, θα πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή γκανσικλοβίρη σε δόση 10 mg/kg/ημέρα, διαιρούμενη σε δύο χορηγήσεις ενδοφλεβίως, ή βαλγκανσικλοβίρη 900 mg δύο φορές ημερησίως από το στόμα για 14 ημέρες.

Εάν η GvHD εξελιχθεί ύστερα από 3 ημέρες θεραπείας μόνο με γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη, πρέπει να προστεθεί τυπική ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Το Zalmoxis πρέπει να χορηγηθεί ύστερα από 24ωρη περίοδο διακοπής της γκανσικλοβίρης ή της βαλγκανσικλοβίρης και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

2. Σχετικές πληροφορίες για το ζήτημα ασφάλειας της ταυτόχρονης χορήγησης της γκανσικλοβίρης και της βαλγκανσικλοβίρης

Ο θεράπων ιατρός πρέπει να διασφαλίσει ότι οι ασθενείς δεν έχουν λάβει γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη για 24 ώρες πριν από τη χορήγηση του Zalmoxis. Μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μπορεί να ισχύει σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας.

3. Σχετικές πληροφορίες για το ζήτημα ασφάλειας της ταυτόχρονης χορήγησης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας

Το Zalmoxis δεν πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς σε περίπτωση:

- ο Εκδήλωσης της GvHD που απαιτεί συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία

- Συνεχιζόμενη συστηματική ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή χορήγησης παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) έπειτα από μεταμόσχευση απλοταυτώσεων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων.

Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν Zalmoxis 24 ώρες μετά τη διακοπή της αντι-ιικής ή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Το Zalmoxis δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ταυτόχρονα με συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, καθώς η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Zalmoxis στην έγκαιρη ανοσολογική ανασύσταση μπορεί να περιοριστεί. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία επηρεάζει επίσης τα ανοσοδραστικά κύτταρα όπως αυτά που εγχέονται με το Zalmoxis. Πριν από την έγχυση του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να εφαρμόζεται επαρκής περίοδος έκπλυσης.

4. Σχόλια για τη σημασία της αναφοράς των ανεπιθύμητων αντιδράσεων του φαρμάκου (ADR) και παρότρυνση των ασθενών να εγγραφούν στη μελέτη TK011 (με σύνδεση στο μητρώο EBMT)

5. Μια αναλυτική, βήμα-προς-βήμα περιγραφή της διαδικασίας χορήγησης του Zalmoxis, εστιάζοντας στα εξής:

- Απαιτήσεις του δωματίου στο οποίο θα χορηγηθεί το Zalmoxis
- Αποθήκευση, μεταφορά και απόψυξη της σακούλας του Zalmoxis
- Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του Zalmoxis (ανοσολογική ανασύσταση)

Για την παρακολούθηση της ανοσολογικής ανασύστασης, οι αναλύσεις ποσοτικοποίησης των CD3+ κυττάρων θα πρέπει να πραγματοποιούνται εβδομαδιαία στη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά τη χορήγηση του Zalmoxis. Σε περίπτωση απουσίας της ανοσολογικής ανασύστασης, πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη δόση του Zalmoxis με χρονικό διάστημα 30 ημερών έως το μέγιστο αριθμό των τεσσάρων δόσεων. Σε περίπτωση επιτυχημένης ανοσολογικής ανασύστασης, που έχει τεκμηριωθεί με δύο διαδοχικές μετρήσεις CD3+ κυττάρων $\geq 100/\mu\text{l}$, η χορήγηση της θεραπείας με Zalmoxis πρέπει να διακοπεί.

Υποχρέωση ολοκλήρωσης μετεγκριτικών μέτρων

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για να διερευνηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στην καθαυτή κλινική πράξη, καθώς και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Zalmoxis, ο ΚΑΚ πρέπει να συντάξει και να υποβάλλει τα πορίσματα της μελέτης TK011 χρησιμοποιώντας το μητρώο EBMT και συμπεριλαμβάνοντας όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Zalmoxis. Οι ενημερώσεις των εξελίξεων πρέπει να υποβάλλονται ετησίως με την ετήσια ανανέωση. Η αναφορά της κλινικής μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως το 4ο τρίμηνο του 2022.	4ο τρίμηνο του 2022

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του αναφερόμενου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω	Μάρτιος 2021

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
μέτρα: Για να επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Zalmoxis ως μιας συμπληρωματικής θεραπείας στη μεταμόσχευση απλοταυτόσημων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων ενήλικων ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες υψηλού κινδύνου, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει τα πορίσματα της μελέτης TK008, μιας τυχαιοποιημένης, φάσης ΙΙΙ δοκιμής για τη μεταμόσχευση απλοταυτόσημων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT) με μια επιπρόσθετη στρατηγική χορήγησης λεμφοκυττάρων HSV-Tk δότη σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, πρέπει να υποβληθούν στις ΕΠΠΑ ενημερώσεις σχετικά με την εγγραφή. Η αναφορά της κλινικής μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως το Μάρτιο του 2021.	

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση

Αλλογενή T-κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με κωδικοποίηση ρετροϊκού φορέα για μειωμένη μορφή ανθρώπινου υποδοχέα χαμηλής συγγένειας του νευρικού αυξητικού παράγοντα (ΔLNGFR) και θυμιδινικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-TK Mut2)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Η σακούλα περιέχει όγκο 10-100 mL παγωμένης διασποράς με περιεκτικότητα 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανθρώπινη λευκοματίνη ορού, διμεθυλοσουλφοξείδιο, χλωριούχο νάτριο.
Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

Όγκος σακούλας: _____ mL

Δόση: 1x10⁷ κύτταρα/kg

Περιεκτικότητα: _____ x10^x κύτταρα/mL

Συνολικός αριθμός κυττάρων: _____ x10^x

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΘΕΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Εξατομικευμένο προϊόν που δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλους ασθενείς

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C -30 °C)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ατμό υγρού αζώτου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να τηρούνται οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες για τη βιοασφάλεια που ισχύουν για αυτά τα προϊόντα αναφορικά με τα αχρησιμοποίητα φαρμακευτικά προϊόντα ή τα υπολείμματα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1121/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Κωδικός ασθενούς:
Κωδικός δότη:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΣΑΚΟΥΛΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση

Αλλογενή T-κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με κωδικοποίηση ρετροϊκού φορέα για μειωμένη μορφή ανθρώπινου υποδοχέα χαμηλής συγγένειας του νευρικού αυξητικού παράγοντα (ΔLNGFR) και θυμιδινικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-TK Mut2)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Η σακούλα περιέχει όγκο 10-100 mL παγωμένης διασποράς με περιεκτικότητα 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ανθρώπινη λευκωματίνη ορού, διμεθυλοσουλφοξείδιο, χλωριούχο νάτριο.
Ανατρέξτε στο φυλλάδιο για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση
Όγκος σακούλας: _____ mL
Δόση: 1x10⁷ κύτταρα/kg
Περιεκτικότητα: _____ x10^x κύτταρα/mL
Συνολικός αριθμός κυττάρων: _____ x10^x

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Εξατομικευμένο προϊόν που δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλους ασθενείς

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C -30 °C)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ατμό υγρού αζώτου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να τηρούνται οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες για τη βιοασφάλεια που ισχύουν για αυτά τα προϊόντα αναφορικά με τα αχρησιμοποίητα φαρμακευτικά προϊόντα ή τα υπολείμματα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1121/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Κωδικός ασθενούς:
Κωδικός δότη:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Δεν ισχύει

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΣΑΚΟΥΛΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zalmoxis 5-20x10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Ημερομηνία λήξης:
Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Κωδικός ασθενούς:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Συνολικός αριθμός κυττάρων: _____ x10⁶

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

MolMed SpA

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση

Αλλογενή T-κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με κωδικοποίηση ρετροϊκού φορέα για μειωμένη μορφή ανθρώπινου υποδοχέα χαμηλής συγγένειας του νευρικού αυξητικού παράγοντα (ΔLNGFR) και θυμιδινικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-TK Mut2)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή έναν γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών καρκίνων.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας ή έναν γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών καρκίνων. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zalmoxis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zalmoxis
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Zalmoxis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zalmoxis
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zalmoxis και ποια είναι η χρήση του

Το Zalmoxis περιέχει λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται T-κύτταρα και προέρχονται από δότη. Τα κύτταρα αυτά τροποποιούνται γενετικά με την εισαγωγή του γονιδίου «αυτοχειρίας» (HSV-TK Mut2) στον γενετικό τους κώδικα, το οποίο μπορεί να ενεργοποιηθεί αργότερα σε περίπτωση εκδήλωσης της νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. Αυτό διασφαλίζει ότι τα κύτταρα μπορούν να καταστραφούν πριν προκαλέσουν βλάβη στα κύτταρα του ασθενούς.

Το Zalmoxis προορίζεται για χρήση σε ενήλικες με συγκεκριμένους αιματολογικούς όγκους που είναι γνωστοί ως αιματολογικές κακοήθειες υψηλού κινδύνου. Χορηγείται έπειτα από μεταμόσχευση απλοταυτόσημου μυελού των οστών (μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων). Απλοταυτόσημος σημαίνει ότι τα κύτταρα προέρχονται από δότη του οποίου οι ιστοί δεν είναι πλήρως συμβατοί με τους ιστούς του ασθενούς. Το Zalmoxis χορηγείται ώστε να εμποδιστεί η επιπλοκή που προκύπτει όταν τα μοσχεύματα δεν είναι πλήρως συμβατά, γνωστή ως «νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή», κατά την οποία τα κύτταρα του δότη επιτίθενται στα κύτταρα του ασθενούς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zalmoxis

Μη χρησιμοποιήσετε το Zalmoxis:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- Εάν ο αριθμός των CD3⁺ λεμφοκυττάρων στις εξετάσεις σας είναι ίσος με ή πάνω από 100 ανά μL πριν από την έγχυση.
- Εάν πάσχετε από νόσο μολυσματικού έμφυτου του ξενιστή, η οποία απαιτεί τη χρήση φαρμάκων για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Zalmoxis είναι εξατομικευμένο προϊόν και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τη θεραπεία σας. Πριν από τη χορήγηση του Zalmoxis πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν:

- Πάσχετε από λοιμώξεις που απαιτούν χορήγηση γκανσικλοβίρης (GCV) ή βαλγκανσικλοβίρης (VCV) (αντι-ιικά) κατά την περίοδο της έγχυσης. Στην περίπτωση αυτή, η θεραπεία με Zalmoxis δεν πρέπει να χορηγηθεί ωσότου έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη διακοπή της αντι-ιικής θεραπείας.
- Πάσχετε από νόσο μολυσματικού έμφυτου του ξενιστή, η οποία απαιτεί τη χρήση φαρμάκων για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος.
- Εάν παίρνετε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα ή παίρνετε G-CSF (το οποίο διεγείρει το μυελό των οστών ώστε να παράξει κύτταρα αίματος) μετά τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Στην περίπτωση αυτή, το Zalmoxis μπορεί να χορηγηθεί έπειτα από μια επαρκή περίοδο έκπλυσης (ο χρόνος που απαιτείται για να αποβληθεί το φάρμακο από τον οργανισμό σας).
- Εάν είχατε εμφανίσει στο παρελθόν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τη χορήγηση του Zalmoxis και η οποία δεν είχε υποχωρήσει εντός 30 ημερών από την εμφάνισή της.

Όταν δεν μπορεί να χορηγηθεί το Zalmoxis

Σε κάποιες περιπτώσεις, ενδέχεται να μην μπορείτε να λάβετε την προγραμματισμένη έγχυση Zalmoxis. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε παθολογικά προβλήματα.

Σε τέτοιες περιπτώσεις ο γιατρός σας θα ενημερωθεί και μπορεί να εξακολουθεί να θεωρεί προτιμότερο να χορηγήσει τη θεραπεία ή να επιλέξει κάποια εναλλακτική θεραπεία για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

Προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα για τους ασθενείς αυτούς. Η χρήση του Zalmoxis δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18.

Άλλα φάρμακα και Zalmoxis

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Δεν έχει καταδειχτεί η ασφαλής χρήση του Zalmoxis κατά την κύηση και τον θηλασμό.

Το Zalmoxis δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους και γυναίκες που θηλάζουν.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zalmoxis και έως 6 μήνες μετά.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zalmoxis δεν πρέπει να έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης σας και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να λάβετε υπόψη σας την κλινική σας κατάσταση κατά την εκτίμηση της ικανότητάς σας να εκτελείτε δραστηριότητες που απαιτούν κριτικές, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

Το Zalmoxis περιέχει νάτριο

Το Zalmoxis 5-20 x 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά κυττάρων για έγχυση περιέχει 13,3 mmol (305,63 mg) νατρίου ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν διαιτολόγιο ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Zalmoxis

Το Zalmoxis συνταγογραφείται και χορηγείται μόνο σε νοσοκομείο από γιατρό ή νοσοκόμο που έχει εκπαιδευτεί στη χορήγηση αυτού του φαρμάκου. Πρακτικές πληροφορίες για γιατρούς και νοσοκόμους σχετικά με τον χειρισμό και τη χορήγηση του Zalmoxis περιλαμβάνονται στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.

Το Zalmoxis έχει παρασκευαστεί ειδικά για εσάς και δεν μπορεί να χορηγηθεί σε άλλον ασθενή. Η ποσότητα κυττάρων που θα χορηγηθούν εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος. Η δόση αντιστοιχεί σε $1 \pm 0,2 \times 10^7$ κύτταρα/kg.

Το Zalmoxis χορηγείται ενδοφλεβίως (μέσω φλέβας) ως σταγόνη έγχυση σε περίπου 20-60 λεπτά και σε διάστημα 21-49 ημερών από τη μεταμόσχευση. Επιπλέον εγχύσεις χορηγούνται μία φορά τον μήνα, για έως και 4 μήνες. Την απόφαση αν θα προχωρήσετε σε επόμενη θεραπεία θα την πάρει ο γιατρός σας και σχετίζεται με την κατάσταση του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Zalmoxis από την κανονική

Καθώς το φάρμακο αυτό συνταγογραφείται από γιατρό, κάθε δόση παρασκευάζεται μόνο για εσάς και κάθε σκεύασμα αποτελείται από μία και μόνο δόση. Είναι απίθανο να σας χορηγηθεί πολύ μεγαλύτερη ποσότητα.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Zalmoxis

Το φάρμακο αυτό συνταγογραφείται από γιατρό και χορηγείται σε νοσοκομείο υπό στενή παρακολούθηση και βάσει προκαθορισμένου προγράμματος, οπότε δεν υπάρχει περίπτωση να ξεχάσετε κάποια δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι σοβαρές και να καταλήξουν σε νοσηλεία.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τα συμπτώματα ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν κάποιο σύμπτωμά σας απασχολεί

→ Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να προσβάλλουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Οξεία νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (μία επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ή μυελού των οστών και κατά την οποία τα νέα κύτταρα του δότη που μεταμοσχεύτηκαν επιτίθενται στον οργανισμό του ασθενούς)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μεταμοσχευτική λεμφοπολλαπλασιαστική διαταραχή (αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μεταμόσχευση)
- Χρόνια νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (μία επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί μετά από μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ή μυελού των οστών και κατά την οποία τα νέα κύτταρα του δότη που μεταμοσχεύτηκαν επιτίθενται στον οργανισμό του ασθενούς)
- Γαστρεντερική αιμορραγία (αιμορραγία στο έντερο)
- Ηπατική ανεπάρκεια (δυσλειτουργία του ήπατος)
- Εμπύρετη ουδετεροπενία (πυρετός που σχετίζεται με τη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων)
- Μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα)
- Βρογχίτιδα (λοίμωξη των πνευμόνων)
- Πυρεξία (πυρετός)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zalmoxis

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ατμό υγρού αζώτου.

Το διάλυμα της έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την απόψυξη. Ο μέγιστος χρόνος μεταξύ απόψυξης και έγχυσης είναι 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C–30 °C).

Η συσκευασία ελέγχεται ως προς την παρουσία τυχόν ανωμαλιών στο εξωτερικό κουτί και η ετικέτα ελέγχεται ως προς την αντιστοιχία ασθενούς/δότη.

Τυχόν αχρησιμοποίητο φάρμακο και υπολείμματά του πρέπει να απορρίπτονται ως επικίνδυνα βιολογικά υλικά που περιέχουν γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς και σύμφωνα με τις κατά τόπους διατάξεις.

Το προσωπικό του νοσοκομείου είναι υπεύθυνο για τη σωστή φύλαξη του προϊόντος πριν από και κατά τη χρήση του, καθώς και για τη σωστή απόρριψή του.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zalmoxis

Η **δραστική ουσία** αποτελείται από αλλογενή T-κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με κωδικοποίηση ρετροϊκού φορέα για μειωμένη μορφή ανθρώπινου υποδοχέα χαμηλής συγγένειας του νευρικού αυξητικού παράγοντα (ΔLNGFR) και θυμιδινικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα τύπου I (HSV-TK Mut2).

Κάθε σακούλα περιέχει όγκο 10-100 mL παγωμένης διασποράς με περιεκτικότητα $5-20 \times 10^6$ κύτταρα/mL.

Τα **άλλα συστατικά** είναι χλωριούχο νάτριο, ανθρώπινη λευκωματίνη ορού και διμεθυλοσουλφοξείδιο (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Zalmoxis και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zalmoxis είναι διασπορά κυττάρων προς έγχυση και έχει τη μορφή αδιαφανούς, υπόλευκης παγωμένης διασποράς κυττάρων.

Το Zalmoxis παρέχεται ως μία μεμονωμένη θεραπευτική δόση σε σακούλες ψύξης αιθυλενίου και οξικού βινυλίου 50-500 mL.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Ιταλία
Τηλ. +39-02-212771
Φαξ +39-02-21277220
info@molmed.com

Παρασκευαστήρες

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Ιταλία

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Πρακτικές πληροφορίες για γιατρούς και επαγγελματίες υγείας σχετικά με τον χειρισμό και τη χορήγηση του Zalmoxis.

Το Zalmoxis πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων για αιματολογικές κακοήθειες.

Είναι σημαντικό να διαβάσετε όλα το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν τη χορήγηση του Zalmoxis.

Δόση και πορεία της θεραπείας

Μία σακούλα περιέχει T-κύτταρα δότη γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν HSV-TK και ΔLNGFR σε περιεκτικότητα $5-20 \times 10^6$ κύτταρα/mL.

Η πορεία της θεραπείας είναι τέσσερις εγχύσεις το μέγιστο ανά διαστήματα του ενός μηνός περίπου. Η απόφαση για τη χορήγηση νέας θεραπείας εξαρτάται από την κατάσταση ανασύστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς, που επιτυγχάνεται όταν ο αριθμός κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων είναι ίσος με ή πάνω από 100 ανά μL .

Οδηγίες χειρισμού

Πριν από τον χειρισμό και τη χορήγηση του Zalmoxis

- Το Zalmoxis αποστέλλεται απευθείας στο ιατρικό κέντρο όπου θα χορηγηθεί η έγχυση. Αποστέλλεται σε ατμό υγρού αζώτου. Η σακούλα τοποθετείται μέσα σε μια δεύτερη σακούλα (ενδιάμεσος περιέκτης), η οποία στη συνέχεια τοποθετείται σε αλουμινένιο κουτί (εξωτερικός περιέκτης). Όλη η συσκευασία προφυλάσσεται σε ένα περιέκτη υγρού αζώτου, σχεδιασμένου ώστε να διατηρείται η κατάλληλη θερμοκρασία κατά τη μεταφορά και τη φύλαξη, έως την ώρα της έγχυσης. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν παρασκευαστεί αμέσως για έγχυση, η σακούλα πρέπει να μεταφέρεται μέσα σε ατμό υγρού αζώτου. Μην το υποβάλετε σε ακτινοβολία.
- Το Zalmoxis παρασκευάζεται από ανθρώπινο αίμα συγκεκριμένου δότη και αποτελείται από γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Οι δότες υποβάλλονται σε εξετάσεις για μεταδιδόμενους λοιμογόνους παράγοντες, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων ιών σε επαγγελματίες υγείας. Αντίστοιχα, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (π.χ. να φοράνε γάντια και γυαλιά) όταν χειρίζονται το Zalmoxis.
- Η εξωτερική και η ενδιάμεση συσκευασία πρέπει να ελέγχονται ώστε να επιβεβαιωθεί ότι υπάρχει το προϊόν και η ετικέτα του προϊόντος και του συγκεκριμένου ασθενούς πάνω στο κουτί και την ενδιάμεση συσκευασία.

Τι να ελέγχετε πριν από την έγχυση

- Ελέγξτε ότι ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας έχει παραδώσει το Πιστοποιητικό Ανάλυσης που περιέχει τα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς, την ημερομηνία λήξης και την έγκριση για έγχυση.
- Ελέγξτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί με τις απαραίτητες και αποκλειστικές πληροφορίες που αναγράφονται στην ετικέτα της σακούλας Zalmoxis και το Πιστοποιητικό Ανάλυσης.

- Μόλις ο ασθενής έχει προετοιμαστεί για την έγχυση, ελέγξτε την ακεραιότητα της σακούλας Zalmoxis. Η σακούλα πρέπει να έχει τη μορφή αδιαφανούς, υπόλευκης παγωμένης διασποράς κυττάρων. Εάν η σακούλα φαίνεται να έχει ευδιάκριτα ανοίγματα ή δεν είναι ανέπαφη, μη χρησιμοποιείτε το προϊόν.
- Τοποθετήστε την σακούλα μέσα σε δύο πλαστικούς φακέλους (διπλή περιτύλιξη) για να αποφευχθεί η άμεση επαφή με το νερό.
- Κρατώντας την κορυφή της σακούλας-φακέλου έξω από το νερό, τοποθετήστε το προϊόν σε δοχείο νερού σε θερμοκρασία $37\pm 1^{\circ}\text{C}$, προσέχοντας να μην αφήσετε το νερό να διαπεράσει τη σφράγιση. Εάν σημειωθεί διαρροή κατά την απόψυξη, μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν.

Χορήγηση

- Μόλις αποψυχθεί τελείως, απομακρύνετε τη σακούλα Zalmoxis από τη διπλή περιτύλιξη, στεγνώστε την και απολυμάνετε το εξωτερικό της.
- Προχωρήστε με την έγχυση το συντομότερο δυνατόν, αποφεύγοντας να διατηρήσετε τη σακούλα στο δοχείο νερού αφού έχει ξεπαγώσει.
- Πρέπει να εγχυθεί όλη η ποσότητα που περιέχεται στη σακούλα. Ο προτεινόμενος χρόνος έγχυσης είναι περίπου 20-60 λεπτά.

Μετά την έγχυση

- Μόλις ολοκληρωθεί η έγχυση, ξεπλύνετε τη σακούλα 2 ή 3 φορές με διάλυμα φυσιολογικού ορού χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη τεχνική, ώστε να χορηγηθεί πλήρως το Zalmoxis.
- Με την ολοκλήρωση της έκπλυσης, η ετικέτα του συγκεκριμένου ασθενούς πρέπει να αφαιρεθεί από τη σακούλα και να επικολληθεί στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς.
- Η σακούλα ψύξης και τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπολείμματά του περιέχουν γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς και πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους διατάξεις.

Μην πραγματοποιήσετε έγχυση του Zalmoxis εάν

- Δεν έχετε παραλάβει το Πιστοποιητικό Ανάλυσης.
- Το Πιστοποιητικό Ανάλυσης έχει σήμανση ότι έχει απορριφθεί.
- Έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Οι μοναδικές πληροφορίες ασθενούς πάνω στη σακούλα έγχυσης δεν ταιριάζουν με αυτές του ασθενούς που έχει προγραμματιστεί για έγχυση.
- Η ακεραιότητα του προϊόντος έχει παραβιαστεί με οποιονδήποτε τρόπο.

Διάρκεια ζωής και ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

- Το Zalmoxis έχει διάρκεια ζωής 18 μήνες όταν φυλάσσεται σε ατμό υγρού αζώτου.
- Το Zalmoxis πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μόλις απομακρυνθεί από τον περιέκτη μεταφοράς. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μεταφέρετε τη σακούλα Zalmoxis από τον περιέκτη μεταφοράς σε ατμό υγρού αζώτου.
- Η διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη είναι 2 ώρες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΜΟΙΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ