

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvæske, dispersion

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### 2.1 Generel beskrivelse

Allogene T-celler, der er genetisk modificerede med retroviral vektorindkodning til en afkortet form af human lavaffinitets-nervevækstfaktorreceptor ( $\Delta$ LNGFR) og herpes simplex I-virus-tymidinkinase (HSV-TK Mut2).

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver pose Zalmoxis indeholder et volumen på 10-100 ml frossen dispersion i en koncentration på 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml. Cellerne er af human oprindelse og er genetisk modificerede med en replikationsdefekt  $\gamma$ -retroviral vektor, der koder for HSV-TK- og  $\Delta$ LNGFR-generne således, at disse sekvenser integreres i værtscellernes genom.

Den cellulære sammensætning og det endelige antal celler varierer efter patientens vægt. Ud over T-cellernes kan der være NK-celler og restniveauer af monocytter og B-celler til stede.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver pose indeholder cirka 13,3 mmol (305,63 mg) natrium pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

Uigennemsigtig offwhite frossen dispersion.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Zalmoxis er indiceret som adjuverende behandling i forbindelse med haploidentisk hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) hos voksne patienter med hæmatologisk højrisiko-malignitet (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Zalmoxis skal administreres under supervision af en læge med erfaring i HSCT ved hæmatologiske maligniteter.

### Dosering

Den anbefalede dosis og doseringsskema er  $1 \pm 0,2 \times 10^7$  celler/kg som intravenøs infusion med et tidsinterval på 21-49 dage efter transplantation, ved fravær af spontan immunrekonstitution og/eller udvikling af *graft versus host*-sygdom (GvHD). Yderligere infusioner administreres med ca. 1 måneds intervaller maksimalt fire gange, indtil antal cirkulerende T-lymfocytter er  $\geq 100/\mu\text{l}$ .

Zalmoxis bør ikke administreres, hvis cirkulerende T-lymfocytter er  $\geq 100/\mu\text{l}$  på dagen for den planlagte infusion efter haploidentisk HSCT.

### Pædiatrisk population

Zalmoxis' sikkerhed og virkning hos børn og unge (under 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Zalmoxis anbefales derfor ikke til brug hos børn og unge under 18 år.

### Administration

Zalmoxis er udelukkende til brug som et patientspecifikt lægemiddel, der administreres efter HSCT. Det administreres ved intravenøs infusion.

Zalmoxis skal infunderes intravenøst over en periode på 20-60 minutter. Hele posens volumen skal infunderes.

Hvis det er nødvendigt at afbryde infusionen, må den ikke genoptages, hvis infusionsposen er blevet opbevaret ved stuetemperatur (15 °C - 30 °C) i mere end 2 timer.

### Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Før infusion skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den obligatoriske unikke information, som er anført på Zalmoxis-posens etiket og på det relevante analysecertifikat (CoA).

Posen skal fjernes fra det flydende kvælstof, anbringes i en dobbelt posebeholder og optøs i et vandbad, der på forhånd er opvarmet til 37 °C. Når celledispersionen er helt optøet, tørres og desinficeres posen, hvorefter dispersionen er klar til at blive infunderet ved den af lægen ordinerede hastighed. Når dispersionen er infunderet, skylles posen 2 til 3 gange med natriumchlorid-infusionsvæske for at sikre, at hele Zalmoxis-dosen administreres. Hele posens volumen skal infunderes.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Immunrekonstitution defineret som cirkulerende T-lymfocytter  $\geq 100/\mu\text{l}$  på dagen for den planlagte infusion efter haploidentisk HSCT.

GvHD, hvor systemisk immunsupprimerende behandling er nødvendig.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Generelt

Zalmoxis er et patientspecifikt præparat og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Det må ikke administreres, hvis følgende tilstande opstår:

- infektioner, der kræver administration af ganciclovir (GCV) eller valganciclovir (VCV) på infusionstidspunktet;
- GvHD, der kræver systemiske immunsuppressiva;
- igangværende behandling med systemiske immunsuppressiva eller administration af granulocyt-koloni-stimulerende faktor (G-CSF) efter haploidentisk HSCT.

Patienter, som karakteriseres ved tilstand a), kan få Zalmoxis 24 timer efter seponering af den antivirale behandling; patienter, som karakteriseres ved tilstand b) eller c), kan få Zalmoxis efter en tilstrækkelig udvaskningsperiode.

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvæske, celledispersion, indeholder 13,3 mmol (305,63 mg) natrium pr. dosis. Dette bør tages i betragtning hos patienter på en kontrolleret natriumkost.

Det anbefales stærkt, at præparatets etiket efter afslutning af Zalmoxis-infusionen fjernes fra posen og anbringes i patientjournalen.

Behandlingen skal seponeres ved forekomst af enhver grad 3-4 bivirkning relateret til administration af Zalmoxis eller ved en grad 2 bivirkning, der ikke er bedret til grad 1 eller mindre inden for de næste 30 dage.

Zalmoxis udvindes fra bloddonorceller. Selv hvis donorer i forvejen er testede og fundet negative for overførbare infektionssygdomme, skal der tages forholdsregler ved håndtering af Zalmoxis. Sundhedspersonale, der håndterer Zalmoxis, skal derfor tage passende forholdsregler (bære handsker og briller) for at undgå mulig overførsel af infektionssygdomme.

#### Tilfælde, hvor Zalmoxis ikke kan udleveres / infunderes

I nogle tilfælde vil det ikke være muligt at give patienten Zalmoxis på grund af fremstillingsproblemer.

Der kan være tilfælde, hvor den behandlende læge stadig finder det formålstjenligt at give behandlingen eller vælger en alternativ behandling.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder / Kontraktion hos mænd og kvinder

Risikoen for vertikal viral transmission ved spredning af virus er teoretisk ubetydelig, men kan dog ikke udelukkes. Kvinder i den fertile alder skal udvise en negativ graviditetstest (serum eller urin) inden for 14 dage før behandlingsstart. Både mandlige og kvindelige patienter, der (skal) behandles med Zalmoxis og deres partnere skal anvende sikker kontraktion under og i 6 måneder efter behandlingen med Zalmoxis.

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Zalmoxis til gravide kvinder.

Der er ikke udført studier hos dyr. I betragtning af den tilsigtede kliniske anvendelse i forbindelse med en haploidentisk knoglemarvstransplantation forventes der ikke at være behov for behandling under graviditet.

For en sikkerheds skyld må Zalmoxis ikke administreres under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraktion.

Det er påvist, at Zalmoxis-celler kan cirkulere i årevis efter den sidste administration. I tilfælde af graviditet efter behandling med Zalmoxis forventes der ikke negative virkninger på graviditeten og fosterudviklingen, da lymfocytter ikke passerer placenta.

##### Amning

Der foreligger ingen data om anvendelse af Zalmoxis under amning. Immunceller udskilles i human mælk i lave mængder.

Det anbefales ikke at amme under og efter behandling med Zalmoxis.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om Zalmoxis' indvirkning på fertilitet. Myeloablative konditioneringsregimer udført i forbindelse med en haploidentisk knoglemarvstransplantation er dog blevet forbundet med sterilitet.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Zalmoxis påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ud fra lægemidlets farmakologiske egenskaber kan der ikke forudsiges skadelig indvirkning på sådanne aktiviteter. Patientens kliniske status og Zalmoxis' bivirkningsprofil skal tages i betragtning, når patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft og motoriske eller kognitive færdigheder, vurderes.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

I det kliniske studie TK007 fik 30 patienter med hæmatologisk højrisiko-malignitet, der gennemgik HSCT, Zalmoxis hver måned op til maksimalt fire infusioner.

Den hyppigste bivirkning, som blev rapporteret af patienter, behandlet med Zalmoxis i det kliniske studie TK007, var akut GvHD.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, som blev registreret i det kliniske studie TK007, er anført i tabel 1 efter systemorganklasse og hyppighed.

Indenfor hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad.

**Tabel 1. Zalmoxis' bivirkninger registreret i TK007 studiet**

| Systemorganklasse   | Hyppighed og bivirkninger           |   |
|---|-------------------------------------|---|
|   | Meget almindelig<br>( $\geq 1/10$ ) | Almindelig<br>( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )                   |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |                                     | Post-transplantation lymfoproliferativ sygdom               |
| Immunsystemet   | Akut GvHD<br>(33 % af patienterne)  | Kronisk GvHD  |
| Mave-tarm-kanalen   |                                     | Intestinal blødning   |
| Lever og galdeveje  |                                     | Leversvigt  |
| Blod og lymfesystem   |                                     | Febril neutropeni<br>Nedsat hæmoglobin<br>Nedat trombocytal |
| Infektioner og parasitære sygdomme                                    |                                     | Bronchitis  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet               |                                     | Pyreksi   |

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Globalt forekom akutte episoder af GvHD hos 10 patienter (33 %) med en mediantid til start på 90 dage efter HSCT og 42 dage efter sidste infusion af Zalmoxis. Sværhedsgraden af akut GvHD var grad 1 i ét tilfælde (3 %), grad 2 i syv (23 %), grad 3 i ét (3 %) og grad 4 i ét (3 %) tilfælde. Alle tilfælde af akut GvHD var helt ophørt efter en median varighed på 12 dage. Kun én patient (3 %) udviklede svær kronisk GvHD, som indtraf henholdsvis 159 dage efter HSCT og 129 dage efter sidste infusion og var helt ophørt efter 107 dage. Der var ingen GvHD-relaterede dødsfald eller langvarige komplikationer. Både akut og kronisk GvHD udvikledes kun hos patienter, som havde opnået immunrekonstitution.

Til behandling af Zalmoxis-relateret GvHD ved aktivering af selvmordsgenet fik patienter ganciclovir (GCV) intravenøst eller – mere patientvenligt – valganciclovir (VCV) oralt. Alle tegn og symptomer på grad 2 til 4 akut eller svær kronisk GvHD var helt ophørt efter en median behandlingsvarighed af GCV eller VCV på 15 dage. En patient med grad 1 akut GvHD fik ikke nogen behandling. Syv patienter havde behov for supplerende immunsupprimerende behandling bestående af steroider, mycophenolat og/eller ciclosporin.

#### Pædiatrisk population

Ingen specifik pædiatrisk gruppe er blevet undersøgt på nuværende tidspunkt. Kun en 17-årig ung mand, som havde T-celle lymfoblastisk lymfom, blev behandlet i TK007-studiet med to infusioner af Zalmoxis. Der er ikke indrettet nogen bivirkninger for denne patient.

#### Andre særlige populationer

I det kliniske TK007-studie blev én 66-årig gammel kvinde behandlet med én infusion af Zalmoxis. Patienten oplevede ingen bivirkninger. Der er ikke klarlagt nogen konsekvenser vedrørende brug af Zalmoxis til patienter på 65 år eller derover.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering kendes ikke. I tilfælde af overdosering skal patienter overvåges nøje for symptomer på bivirkninger, og relevant symptomatisk behandling skal straks iværksættes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: endnu ikke tildelt

#### Virkningsmekanisme

Zalmoxis' primære virkningsmekanisme beror på dets evne til at facilitere og stimulere immunrekonstitution.

Zalmoxis består af donor-T-lymfocytter, der er genetisk modificerede til at udtrykke HSV-TK Mut2, som er et selvmordsgen. Dette muliggør det selektive drab af celler i deling ved administration af pro-drugget GCV, som er enzymatisk fosforyleret til en aktiv triphosphatanalog af HSV-TK. Triphosphat-GCV hæmmer kompetitivt inkorporering af deoxyguanosintriphosphat (dGTP) i det voksende DNA og dræber således de prolifererende celler.

Hvis GvHD opstår, skal der administreres GCV/VCV. De aktiverede, transducerede T-lymfocytter, som forårsager GvHD, konverterer GCV til dets toksiske form og undergår derved apoptose. Denne strategi muliggør det direkte angreb (targeting) mod de T-lymfocytter, som initierer GvHD-responset.

#### Farmakodynamisk virkning

I det kliniske studie TK007 fik de 30 behandlede patienter den første infusion af Zalmoxis mediant 43 dage efter HSCT. Det mediane tidsinterval mellem den første og de efterfølgende infusioner af Zalmoxis var 30 dage.

Immunrekonstituerede patienter opnåede et CD3<sup>+</sup>-celletal på  $\geq 100/\mu\text{l}$  mediant 77 dage efter HSCT. Især ved immunrestitution repræsenterer Zalmoxis-celler en stor andel af de cirkulerende lymfocytter, mens andelen af Zalmoxis-celler på senere tidspunkter falder progressivt, og ikke-transducerede lymfocytter ekspanderer fra donor-deriverede prækursorer. Et år efter Zalmoxis-administrationen domineredes det nye rekonstituerede T-celle-repertoire af ikke-transducerede celler af donoroprindelse, som viste et polyklonalt mønster, som kan sammenlignes med raske personer.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Zalmoxis blev evalueret i et klinisk fase I/II-studie (TK007) med voksne patienter med hæmatologiske maligniteter med høj risiko for relaps, som havde gennemgået en stamcelletransplantation fra en human leukocyt-antigen (HLA)-mismatchet (haploidentisk) donor. Hæmatologiske maligniteter med høj risiko, hvor patienten fik Zalmoxis, omfattede akut myeloid leukæmi (AML), sekundær AML, akut lymfoblastisk leukæmi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkin lymfom.

Behandlingsplanen bestod af administration af genetisk modificerede donor-T-lymfocytter (fra  $1 \times 10^6$  til  $1 \times 10^7$  celler/kg kropsvægt). De primære mål i TK007-studiet var at evaluere incidens og tid til immunrestitution, defineret ved antallet af cirkulerende CD3<sup>+</sup>  $\geq 100/\mu\text{l}$  ved to konsekutive observationer, samt incidens af GvHD og respons på GCV. Kriterier for at få Zalmoxis-infusioner inkluderede fravær af både immunrestitution og GvHD.

Ud af de 30 patienter, der fik Zalmoxis, opnåede 23 patienter (77 %) immunrestitution med en mediantid på 31 dage efter den første infusion. Blandt de patienter, der opnåede immunrestitution, blev der rapporteret non-relaps mortalitet (NRM) hos 17 %. 35 % af patienterne, der opnåede immunrestitution, var sygdomsfrie efter 5 år, og 34 % var i live efter 10 år.

Resultater fra en parret analyse, der omfattede 36 Zalmoxis-patienter (22 fra TK007-forsøget og 14 fra det igangværende fase III TK008-forsøg) og 127 kontrolpatienter viste, at patienter behandlet med Zalmoxis, der havde overlevet de første 3 uger efter transplantationen uden recidiv, havde fordel med hensyn til 1 års generel overlevelse (40 % vs 51 % (p=0,03)) og 1-årig NRM (42 % vs 23 % (p=0,04)). Der var ingen signifikant forskel med hensyn til leukæmifri overlevelse og risikoen for recidiv.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zalmoxis i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med følgende tilstand: adjuverende behandling til hæmatopoietisk celletransplantation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingende omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Præparatets art og tilsigtede brug er således, at konventionelle studier vedrørende farmakokinetiske forhold, herunder absorption, fordeling, metabolisme og elimination ikke er relevante.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført konventionelle studier vedrørende toksikologi, karcinogenicitet, mutagenicitet og reproduktionstoksicitet.

Non-kliniske sikkerhedsdata, indhentet i to forskellige modeller for GvHD hos immundefekte dyr, viste ingen specielle risici for mennesker, men muliggjorde kun en meget begrænset sikkerhedsvurdering. *In vitro*-evaluering af onkologisk potentiale indikerer, at risikoen for malign transformation er lav.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Humant serumalbumin  
Dimethylsulfoxid

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder ved opbevaring i flydende kvælstof.

Præparatet skal administreres umiddelbart efter optøning. Under brug må opbevaringstid og -forhold ikke overstige 2 timer ved stuetemperatur (15 °C-30 °C).

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i flydende kvælstofdamp.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation**

Én individuel behandlingsdosis i en 50-500 ml ethylenvinylacetat-kryopose i en plastikpose og derefter en metalæske.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Zalmoxis er et patientspecifikt lægemiddel. Før infusion skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den obligatoriske unikke donorinformation.

Zalmoxis udvindes fra bloddonorceller. Selv hvis donorer i forvejen er testede og fundet negative for overførbare infektionssygdomme, skal der tages forholdsregler ved håndtering af Zalmoxis (se pkt. 4.4).

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhed gældende for sådanne præparater skal følges for ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf.

Arbejdsoverflader og materialer, der kan have været i kontakt med Zalmoxis, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.



**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER**

EU/1/16/1121/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## BILAG II

- A. **FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDFØRINGSTILLADELEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. **SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMTÆNDIGHEDER**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

MolMedSpA  
Via Olgettina 58  
20132  
Milano  
Italien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

MolMedSpA  
Via Olgettina 58  
20132  
Milano  
Italien

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for markedsføring af Zalmoxis i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og formen af undervisningsmaterialet til sundhedspersoner.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at i alle medlemsstater, hvor Zalmoxis markedsføres, bliver alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere, udlevere og administrere Zalmoxis, forsynet med en vejledning, der indeholder følgende nøgleelementer:

**1. Relevant information om sikkerhedsproblemer i relation til *graft versus host*-sygdom (GvHD)**

Under og efter behandling med Zalmoxis skal lægen når som helst være opmærksom på symptomer på akut og kronisk GvHD og sikre, at enten ganciclovir eller valganciclovir forefindes på afdelingen til tidlig behandling af GvHD.

Hvis akut GvHD grad  $\geq 2$  eller kronisk GvHD opstår på noget tidspunkt under eller efter behandling med Zalmoxis, skal patienten behandles med ganciclovir i en dosis på 10 mg/kg/dag fordelt på 2 intravenøse administrationer eller valganciclovir 900 mg oralt to gange dagligt i 14 dage.

I tilfælde af progression af GvHD efter 3 dages behandling kun med ganciclovir eller valganciclovir, skal standard immunsupprimerende behandling tilføjes.

Zalmoxis bør administreres efter en periode på 24-timer efter seponering af ganciclovir eller valganciclovir og immunsupprimerende behandling.

**2. Relevant information om sikkerhedsproblemer i relation til samtidig administration af ganciclovir og valganciclovir**

Den behandelende læge skal sikre, at patienten ikke har fået ganciclovir eller valganciclovir inden for en periode på 24 timer forud for administration af Zalmoxis. Et længere tidsinterval kan være gældende i tilfælde af nyreinsufficiens.

**3. Relevant information om sikkerhedsproblemer i relation til samtidig immunsupprimerende behandling**

Patienterne bør ikke få Zalmoxis i tilfælde af:

- Optræden af GvHD, hvor systemisk immunsupprimerende behandling er nødvendig
- Igangværende systemisk immunsupprimerende behandling eller administration af granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) efter haploidentisk hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Patienterne kan behandles med Zalmoxis 24 timer efter seponering af den antivirale eller immunsupprimerende behandling.

Zalmoxis må ikke administreres til patienter i samtidig systemisk immunsupprimerende behandling, da effekten af behandling med Zalmoxis på tidlig immunrekonstitution kan reduceres.

Immunsupprimerende behandling påvirker også immunkompetente celler, der infunderes med Zalmoxis. En tilstrækkelig udvaskningsperiode skal anvendes forud for infusion af dette lægemiddel.

**4. Bemærkninger om vigtigheden af at rapportere bivirkninger og opmuntre patienten til at indgå i studie TK011 (knyttet til EBMT-registret)**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 5. En detaljeret trin-for-trin beskrivelse af administrationsproceduren for Zalmoxis, hvor der også fokuseres på:

- Kravene til omgivelserne ved administration af Zalmoxis
- Opbevaring, transport og optøning af posen med Zalmoxis
- Overvågning af effekten ved Zalmoxis (immunrekonstitution - IR)

For at monitorere IR bør kvantifikationsanalyse af CD3+-celler udføres ugentligt den første måned efter administration af Zalmoxis. Ved fravær af IR skal yderligere en dosis Zalmoxis administreres med et interval på 30 dage op til et maksimum på fire doser. Ved opnåelse af IR, dokumenteret ved to konsekutive CD3+-celletællinger  $\geq 100/\mu\text{l}$ , skal behandlingen med Zalmoxis stoppes.

### Forpligtelse til at fuldføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

| Beskrivelse  | Tidsfrist       |
|--|-----------------|
| Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS):<br>For at kunne undersøge sikkerheden og effektiviteten i klinisk praksis såvel som den langtidsvarende sikkerhed og effektivitet hos alle patienter, der er behandlet med Zalmoxis, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremsende resultaterne af studie TK011 ved brug af EBMT-registret omfattende alle patienter behandlet med Zalmoxis.<br><br>Opdateringer om fremdrift skal fremsendes årligt sammen med den årlige fornyelse.<br><br>Rapporten fra det kliniske studie skal fremsendes i 4. kvartal 2022. | 4. kvartal 2022 |

### E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

| Beskrivelse  | Tidsfrist  |
|--|------------|
| Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den angivne tidsfrist gennemføre nedenstående foranstaltninger:<br><br>For at bekræfte effektiviteten og sikkerheden af Zalmoxis som supplerende behandling ved haploidentisk hæmatopoietisk stamcelletransplantation hos voksne patienter med hæmatologiske højrisiko-maligniteter skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende resultaterne af studie TK008, et randomiseret fase III-studie af haploidentisk hæmatopoietisk celletransplantation (HCT) med en tilbageførsels-strategi af HSV-TK-donorlymfocytter hos patienter med højrisiko akut leukæmi.<br><br>Derudover skal opdateringer vedrørende rekruttering fremsendes i forbindelse med | Marts 2021 |

| Beskrivelse  | Tidsfrist |
|--|-----------|
| PSUR'erne.<br>Rapporten fra det kliniske studie skal indsendes i marts 2021. |           |

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDELÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



**A. ETIKETTERING**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre æske

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvæske, dispersion

Allogene T-celler, der er genetisk modificerede med retroviral vektorindkodning til en afkortet form af human lavaffinitets-nervevækstfaktorreceptor ( $\Delta$ LNGFR) og herpes simplex I-virus-tymidinkinase (HSV-TK Mut2)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Posen indeholder et volumen af 10-100 ml frosset dispersion med en koncentration af 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Humant serumalbumin, dimethylsulfoxid, natriumchlorid.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, dispersion

Posevolumen: \_\_\_\_\_ ml

Dosis: 1x10<sup>7</sup> celler/kg

Koncentration: \_\_\_\_\_ x10<sup>x</sup> celler/ml

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Patientspecifikt præparat, må ikke administreres til andre patienter

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

Opbevaringstid efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (15 °C-30 °C)

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i flydende kvælstofdamp.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF**

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhed gældende for sådanne præparater skal følges for ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MolMedS.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132 Milano  
Italien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER**

EU/1/16/1121/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Batch:  
Patientkode:  
Donorkode:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**PLASTPOSE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup>celler/ml dispersion til infusion

Allogene T-celler, der er genetisk modificerede med retroviral vektorindkodning til en afkortet form af human lavaffinitets-nervevækstfaktorreceptor ( $\Delta$ LNGFR) og herpes simplex I-virus-tymidinkinase (HSV-TK Mut2)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Posen indeholder et volumen af 10-100 ml frossen dispersion med en koncentration af 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Human serumalbumin, dimethylsulfoxid, natriumchlorid.  
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispersion til infusion

Posevolumen: \_\_\_\_\_ml

Dosis: 1x10<sup>7</sup>celler /kg

Koncentration: \_\_\_\_\_x10<sup>x</sup> celler/ml

Totalt celleantal: \_\_\_\_\_x10<sup>x</sup>

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Patientspecifikt produkt, som ikke må administreres til andre patienter

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

Opbevaringstid efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (15 °C– 30 °C)

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i flydende kvælstofdamp

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF**

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhed gældende for sådanne produkter bør følges for ubrugt lægemiddel eller affaldsprodukter.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MolMedS.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132 Milano  
Italien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER**

EU/1/16/1121/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Batch:  
Patientkode:  
Donorkode:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Ikke relevant

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGE**

**POSE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml dispersion til infusion  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato: .  
Opbevaringstid efter optøning: 2 timer

**4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Batch:  
Patientkode:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

Totalt celleantal: \_\_\_\_\_x10<sup>x</sup>

**6. ANDET**

MolMedSpA

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvæske, dispersion

Allogene T-celler, der er genetisk modificerede med retroviral vektorindkodning til en afkortet form af human lavaffinitets-nervevækstfaktorreceptor ( $\Delta$ LNGFR) og herpes simplex I-virus-tymidinkinase (HSV-TK Mut2)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg din læge eller en læge, der har erfaring i medicinsk behandling af blodkræft, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt din læge eller en læge, der har erfaring i medicinsk behandling af blodkræft, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zalmoxis
3. Sådan får du Zalmoxis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Zalmoxis indeholder hvide blodlegemer, såkaldte T-celler, som skaffes fra en donor. Disse celler modificeres genetisk ved at introducere et "selvmordsgen" (HSV-TK) i deres genetiske kode. Selvmordsgenet kan aktiveres senere i tilfælde af *graft versus host*-sygdom (en komplikation, som kan optræde efter en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, hvor de nyligt transplanterede donorceller angriber patientens krop). Dette vil sikre, at cellerne kan elimineres, før de kan beskadige patientens celler.

Zalmoxis er beregnet til brug hos voksne med visse kræftformer i blodet, såkaldte hæmatologiske maligniteter med høj risiko. Det gives efter haploidentisk knoglemarvstransplantation (hæmatopoietisk celletransplantation). Haploidentisk betyder, at cellerne stammer fra en donor, hvis vævstype kun delvist matcher patientens vævstype. Zalmoxis gives for at forebygge en komplikation ved transplantationer, hvor transplantatet ikke matcher fuldt ud, den såkaldte *graft versus host*-sygdom, hvor donorens celler angriber patientens egne celler.

### 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU FÅR ZALMOXIS

**Du må ikke få Zalmoxis:**

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zalmoxis (angivet i punkt 6).
- hvis dit tal for CD3+-lymfocytter inden infusionen er lig med eller højere end 100 pr.  $\mu$ l.

- hvis du lider af graft-versus-host sygdom, som kræver brug af medicin til at undertrykke dit immunsystem.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Zalmoxis er et patientspecifikt præparat og må under ingen omstændigheder gives til andre patienter. Din læge vil føre nøje opsyn med behandlingen. Før du får Zalmoxis, skal du fortælle din læge, hvis:

- du lider af infektioner, der kræver administration af ganciclovir (GCV) eller valganciclovir (VCV) (antiviral behandling) på infusionstidspunktet. I så fald skal behandlingen med Zalmoxis udsættes indtil 24 timer efter afslutningen af den antivirale behandling.
- du lider af graft-versus-host sygdom, der kræver brug af medicin til at undertrykke dit immunsystem.
- hvis du tager medicin, som undertrykker dit immunsystem, eller tager granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) (som stimulerer knoglemarven til at danne blodceller) efter at have gennemgået en stamcelletransplantation. I så fald kan Zalmoxis administreres efter en tilstrækkelig lang udvaskningsperiode (den tid, som er nødvendig for at fjerne medicinen fra din krop).
- hvis du tidligere har fået en bivirkning efter, du har fået Zalmoxis, og den ikke er ophørt inden for 30 dage efter forekomsten.

### **Hvis du ikke kan få Zalmoxis**

I visse tilfælde vil det måske ikke være muligt, at du får en planlagt infusion af Zalmoxis. Det kan skyldes fremstillingsproblemer.

I sådanne tilfælde vil din læge blive informeret herom og vil måske stadig finde det formålstjenligt, at du får behandlingen, eller vil måske vælge en anden behandling til dig.

### **Børn og unge**

På nuværende tidspunkt foreligger der ingen data for disse patienter. Anvendelse af Zalmoxis anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Zalmoxis**

Der er ikke udført studier vedrørende interaktioner. Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Graviditet og amning**

Sikkerheden ved brug af Zalmoxis under graviditet og ved amning er ikke blevet undersøgt.

Zalmoxis må ikke anvendes til gravide og ammende kvinder.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Zalmoxis og i 6 måneder efter, behandlingen er stoppet.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Zalmoxis påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du skal dog tage hensyn til din generelle helbredsstatus, når du tænker på at udføre opgaver, der kræver dømmekraft og fysiske og erkendelsesmæssige færdigheder.

### **Zalmoxis indeholder natrium**

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> celler/ml infusionsvæske, celledispersion (opslæmning af celler) indeholder 13,3 mmol (305,63 mg) natrium pr. dosis. Dette bør tages i betragtning hos patienter på en kontrolleret natriumkost.

### 3. SÅDAN FÅR DU ZALMOXIS

Zalmoxis må kun ordineres og gives på et hospital af en læge eller sygeplejerske, som er uddannet i at give dette lægemiddel. Praktiske oplysninger til lægen eller sygeplejersken om håndtering og administration af Zalmoxis findes sidst i indlægssedlen.

Zalmoxis er blevet fremstillet specielt til dig og må ikke gives til en anden patient. Mængden af celler, du skal have, afhænger af din kropsvægt. Dosis svarer til  $1 \pm 0,2 \times 10^7$  celler/kg.

Zalmoxis gives som intravenøs infusion via et drop (i en blodåre) i løbet af ca. 20-60 minutter 21-49 dage efter transplantationen. Yderligere infusioner gives én gang om måneden i op til 4 måneder. Beslutningen om at fortsætte med den næste behandling træffes af din læge og afhænger af dit immunforsvar.

#### Hvis du har fået for meget Zalmoxis

Dette lægemiddel er ordineret af en læge, hver dosis er fremstillet udelukkende til dig, og der fremstilles kun en enkelt dosis ad gangen. Det er derfor usandsynligt, at du vil få for meget.

#### Hvis du har glemt at få Zalmoxis

Dette lægemiddel er ordineret af en læge og gives på et hospital under strengt opsyn og efter en forudbestemt plan, så du kan ikke glemme din dosis.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og medføre hospitalsindlæggelse.

Hvis du har nogen spørgsmål vedrørende symptomer eller bivirkninger, eller hvis nogen symptomer bekymrer dig, så kontakt straks din læge.

#### Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Akut graft-versus-host sygdom (en komplikation, som kan optræde efter en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, hvor de nyligt transplanterede donorceller angriber patientens krop).

#### Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Post-transplantation lymfoproliferativ sygdom (forhøjet antal hvide blodlegemer i blodet efter en transplantation)
- Kronisk graft-versus-host sygdom (en komplikation, som kan optræde efter en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, hvor de nyligt transplanterede donorceller angriber patientens krop)
- Intestinal blødning (blødning i tarmsystemet)
- Leversvigt (nedsat leverfunktion)
- Febril neutropeni (feber forbundet med et nedsat antal hvide blodlegemer)

- Nedsat hæmoglobin (nedsat antal røde blodlegemer)
- Nedsat trombocytal (nedsat antal blodplader)
- Bronkitis
- Feber

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, der ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. OPBEVARING

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på emballagen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i flydende kvælstof.

Præparatet skal administreres umiddelbart efter optøning. Den maksimale tid, der må forløbe fra optøning til infusion, er 2 timer ved stuetemperatur (15 °C-30 °C).

Den ydre emballage skal kontrolleres for beskadigelse, og etiketten skal kontrolleres for overensstemmelse mellem patient og donor.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes som biologisk farligt materiale, der indeholder genetisk modificerede organismer, og i henhold til lokale retningslinjer.

Hospitalspersonalet er ansvarligt for den korrekte opbevaring af præparatet både før og under brug samt for korrekt bortskaffelse.

## 6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Zalmoxis indeholder:

Det **aktive stof** består af allogene T-celler, der er genetisk modificerede med retroviral vektorindkodning til en afkortet form af human lavaffinitets-nervevækstfaktorreceptor ( $\Delta$ LNFR) og herpes simplex I-virus-tymidinkinase (HSV-TK Mut2).

Hver pose indeholder et volumen på 10-100 ml frossen dispersion i en koncentration på  $5-20 \times 10^6$  celler/ml.

**Øvrige indholdsstoffer:** natriumchlorid, humant serumalbumin og dimethylsulfoxid (se punkt 2).

### Udseende og pakningsstørrelser

Zalmoxis er en infusionsvæske, dispersion, der fremtræder som en uigennemsigtig off-white frossen dispersion af celler.

Zalmoxis udleveres som én individuel behandlingsdosis i en 50-500 ml ethylen-vinyl-acetat-kryopose.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret den

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

### Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

### Praktiske oplysninger til læger og sundhedspersonale om håndtering og administration af Zalmoxis.

Zalmoxis skal administreres under supervision af en læge med erfaring i hæmatopoietisk stamcelletransplantation for hæmatologiske maligniteter.

Det er vigtigt, at du gennemlæser alle oplysningerne om proceduren, før du administrerer Zalmoxis.

### Dosis og behandlingsforløb

En pose indeholder donor-T-celler, der er genetisk modificerede til at udtrykke HSV-TK og  $\Delta$ LNFR, i en koncentration på  $5-20 \times 10^6$  celler/ml.

Behandlingsforløbet er maksimalt fire infusioner med ca. 1 måneds interval. Beslutningen om at fortsætte med en ny behandling afhænger af patientens status med hensyn til immunrestitution, som er opnået, når antal cirkulerende T-lymfocyt er  $\geq 100/\mu\text{l}$ .

### Håndteringsinstruktioner

#### Inden håndtering og administration af Zalmoxis

- Zalmoxis forsendes direkte til den afdeling, hvor infusionen skal administreres. Forsendelsen sker i flydende kvælstof. Posen anbringes i en anden pose (mellemliggende emballage), og denne placeres i en aluminiumsæske (ydre emballage). Hele pakningen er placeret i en beholder med flydende kvælstof, der er beregnet til at opretholde den korrekte transport- og

opbevaringstemperatur indtil infusionstidspunktet. Hvis lægemidlet ikke klargøres til infusion med det samme, overføres posen til en beholder med flydende kvælstof. Må ikke bestråles.

- Zalmoxis er fremstillet af humant blod fra en specifik donor og består af genetisk modificerede celler. Donorer testes for smitsomme sygdomme i henhold til gældende lokale krav. Risikoen for at smitte sundhedspersonale med infektiøse vira kan dog ikke udelukkes. Derfor skal sundhedspersonalet træffe passende sikkerhedsforanstaltninger (f.eks. brug af handsker og briller) ved håndtering af Zalmoxis.
- Den ydre og mellemliggende emballage skal kontrolleres for at verificere præparatet, og den patientspecifikke etiket, der sidder på æsken og på den mellemliggende pose, skal tjekkes.

#### Følgende skal kontrolleres før infusion

- Kontrollér, at analysecertifikatet med patientidentifikation, udløbsdato og godkendelse til infusion er modtaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.
- Kontrollér, om patientidentifikationen svarer til den obligatoriske unikke patientinformation, der er anført på Zalmoxis-posen og på analysecertifikatet.
- Når patienten er gjort klar til infusionen, undersøges Zalmoxis-posen for beskadigelse. Posen skal fremtræde som en uigennemsigtig off-white frossen celledispersion. Hvis posen ser ud til at være beskadiget eller ikke er intakt, må præparatet ikke anvendes.
- Anbring posen i to plastlommer (dobbeltpakning) for at undgå kontakt med vandet.
- Mens det øverste af plastlommen holdes ude af vandet, anbringes den i et  $37\pm 1$  °C vandbad, idet man skal være omhyggelig med, at der ikke trænger vand igennem forseglingen. Hvis der er lækage under optøningen, må præparatet ikke anvendes.

#### Administration

- Når Zalmoxis-posen er helt optøet, fjernes den fra den dobbelte indpakning, hvorefter ydersiden tørres og desinficeres.
- Start infusionen hurtigst muligt; undgå at opbevare posen i vandbadet efter optøning.
- Hele posens volumen skal infunderes. Den anbefalede infusionstid er ca. 20-60 minutter.

#### Efter infusion

- Når infusionen er afsluttet, skylles posen 2 til 3 gange med natriumchlorid-infusionsvæske ved brug af steril teknik for at sikre, at hele Zalmoxis-dosen administreres.
- Derefter fjernes den patientspecifikke etiket på posen og anbringes i patientjournalen.
- Kryoposen og evt. ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf indeholder genetisk modificerede organismer og skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### Zalmoxis må ikke infunderes, hvis

- du ikke har modtaget analysecertifikatet.
- analysecertifikatet er markeret som forkastet.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den unikke patientinformation på infusionsposen ikke svarer til den pågældende patient.
- præparatet på nogen måde er beskadiget.

#### Opbevaringstid og særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Zalmoxis har en opbevaringstid på 18 måneder, når det opbevares i flydende kvælstof.
- Zalmoxis skal anvendes omgående efter fjernelse fra forsendelsesbeholderen. Hvis lægemidlet ikke skal anvendes med det samme, overføres Zalmoxis-posen fra forsendelsesbeholderen til en beholder med flydende kvælstof.
- Opbevaringstiden efter optøning er 2 timer.

**BILAG IV**

**KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER OG  
LIGHED FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



**Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:**

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret