

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Allogeensed T-rakud, mida on geneetiliselt modifitseeritud inimese madala afiinsusega närvi-kasvufaktori retseptori kärbitud vormi (Δ LNGBFR) ja lihtherpesviiruse 1 tümidiinkinaasi (HSV-TK Mut2) kodeeriva retroviiruse vektoriga.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks Zalmoxis'e kott sisaldab külmutatud dispersiooni mahus 10–100 ml, kontsentratsiooniga 5–20 x 10⁶ rakku/ml. Rakud on inimpäritolu ja geneetiliselt muundatud replikatsioonidefektiga γ -retroviiruse vektoriga, mis kodeerib HSV-TK ja Δ LNGBFR geene, nii et need geenijärjestused on integreeritud peremeesrakkude genoomi.

Rakuline koostis ja lõplik rakkude arv sõltuvad patsiendi kehakaalust. Lisaks T-rakkudele võib sisaldada NK-rakke ning monotsüütide ja B-rakkude jääktasemeid.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kott sisaldab naatriumi ligikaudu 13,3 mmol (305,63 mg) annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Läbipaistmatu, valkjalt külmutatud dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zalmoxis on näidustatud lisaravina haploidentsel hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisel täiskasvanud patsientidele, kellel on kõrge risk hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate tekkeks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zalmoxise manustamine hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate korral peab toimuma hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise alal kogenud arsti järelevalve all .

Annustamine

Soovitatav annus ja raviskeem on $1 \pm 0,2 \times 10^7$ rakku/kg intravenoosse infusioonina siirdamise järgselt 21.–49. päeval , spontaanse immuunsuse taastumise ja/või siirik-peremehe vastu haiguse puudumisel. Täiendavaid infusioone manustatakse ligikaudu ühekuulise intervalliga maksimaalselt neli korda, kuni tsirkuleerivate T-lümfotsüütide arv on vähemalt 100/ μ l.

Zalmoxis't ei tohi manustada, kui pärast haploidentset hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist on T-lümfotsüütide sisaldus vereringes kavandatud infusioonipäeval $\geq 100/\mu$ l.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata Zalmoxis't kasutada lastel ja (alla 18-aastastel) noorukitel.

Manustamisviis

Zalmoxis on ette nähtud ainult konkreetse patsiendi raviks, manustamiseks pärast hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist, ning seda manustatakse intravenoosse infusioonina.

Zalmoxis't tuleb infundeerida intravenoosselt, 20–60 minuti jooksul. Infundeerida tuleb kogu koti maht.

Kui infusioon tuleb katkestada, ei tohi seda jätkata, kui infusioonikotti on hoitud toatemperatuuril (15 °C - 30 °C) kauem kui 2 tundi.

Enne ravimi käsitsemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Enne infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi andmed vastavad Zalmoxis'e koti sildile ja lisatud analüüsertifikaadile (*Certificate of Analysis, CoA*) märgitud olulisele ainulaadsele teabele.

Kott tuleb võtta vedelast lämmastikust välja, asetada topeltkotiga konteinerisse ja sulatada eelsoojendatud vesivannis temperatuuril 37 °C. Pärast rakudispersiooni täielikku sulatamist kott kuivatatakse ja desinfitseeritakse ning sobib infusiooniks arsti poolt määratud kiirusega. Pärast infundeerimist loputatakse kotti 2–3 korda naatriumkloriidi lahusega Zalmoxis'e täieliku manustamise tagamiseks. Infundeerida tuleb kogu koti maht.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Immuunsuse taastumine, mida määratletakse T-lümfotsüütide arvuna $\geq 100/\mu$ l kavandatud infusioonipäeval pärast haploidentset hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Süsteemset immunosupressioonravi vajav siirik-peremehe vastu haigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Zalmoxis on konkreetsele patsiendile mõeldud ravim, mida ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Seda ei tohi manustada järgmistel juhtudel:

- a) infektsioonid, mis vajavad gantsükloviiri või valgantsükloviiri manustamist infusiooni ajal;
- b) süsteemset immunosupressioonravi vajav siirik-peremehe vastu haigus;
- c) samaaegne süsteemne immunosupressiivravi või granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (G-CSF) manustamine pärast haploidentset hematopoeetilist tüvirakkude siirdamist.

Tingimusele a) vastavatele patsientidele võib manustada Zalmoxis't 24 tunni möödumisel viirusevastase ravi lõpetamisest; tingimustele b) ja c) vastavatele patsientidele võib manustada Zalmoxis't pärast piisavat väljauhteperioodi.

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ rakku/ml rakkude infusioonidispersioon sisaldab 13,3 mmol (305,63 mg) naatriumi annuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

On tungivalt soovitatav eemaldada pärast Zalmoxis'e infusiooni lõppu kotilt ravimisilt ja lisada see patsiendi ravikaardile.

Ükskõik millise 3.–4. astme nahu tekkimisel seoses Zalmoxis'e manustamisega või 2. astme kõrvaltoime tekkimisel, mis ei taandu järgmise 30 päeva jooksul vähemalt 1. astme kõrvaltoimeks, tuleb ravi lõpetada.

Zalmoxis't valmistatakse doonori vererakkudest. Kuigi doonorid peavad olema eelnevalt testitud ja tunnistatud edasikanduvate nakkushaiguste vabaks, tuleb Zalmoxis'e käsitsemisel rakendada ettevaatusabinõusid. Seetõttu peavad Zalmoxis't käsitsevad tervishoiutöötajad võtma nakkushaiguste potentsiaalse edasikandumise vältimiseks sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille).

Juhtumid, mil Zalmoxis't ei saa tarnida/infundeerida

Mõnel juhul ei ole patsiendil võimalik Zalmoxis't saada tootmisega seotud probleemide tõttu.

Mõnel juhul võib raviarst siiski eelistada ravimi manustamist või kohaldada alternatiivset ravi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Viiruse edasikandumise risk on teoreetiliselt väga väike, kuid seda ei saa välistada. Fertiilses eas naistel peab olema 14 päeva jooksul enne ravi algust tehtud rasedustest (seerumist või uriinist) negatiivne. Nii Zalmoxis'ega ravitavad mees- kui ka naispatsiendid peavad kasutama ravi ajal Zalmoxis'ega ja kuni 6 kuud pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Zalmoxis'e kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomadega ei ole uuringuid tehtud. Kuna ravimi kliinilise kasutusega kaasneb haploidentse luuüdi siirdamine, siis selle kasutamist raseduse ajal ei eeldata.

Ettevaatusabinõuna ei tohi manustada Zalmoxis't raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

On tõestatud, et Zalmoxis'e rakud võivad tsirkuleerida veres aastaid pärast viimast manustamist. Rasestumisel pärast ravi Zalmoxis'ega kahjulikku mõju rasedusele ja arenevale lootele ei eeldata, sest lümfotsüüdid ei läbi platsentabarjääri.

Imetamine

Zalmoxis'e kasutamise kohta imetamise ajal ei ole piisavalt andmeid. Immuunrakke eritub rinnapiima vähesel hulgal.

Ravi ajal Zalmoxis'ega või pärast ravi ei ole imetamine soovitatav.

Fertiilsus

Andmed Zalmoxis'e toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Kuid haploidentse luuüdi siirdamise käigus kasutatavaid müeloablatiivseid raviskeeme seostatakse steriilsusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zalmoxis ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ravimi farmakoloogiliste omaduste tõttu kahjulikku toimet neile tegevustele ei eeldata. Patsiendi võime sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi vajavaid tegevusi oleneb patsiendi kliinilisest seisundist ja Zalmoxis'e kõrvaltoimete profiilist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilises uuringus TK007 manustati 30 patsiendile, kellel olid suure riskiga hematoloogilised pahaloomulised haigused ja kellele tehti haploidentne tüvirakkude siirdamine. Zalmoxis't üks kord kuus maksimaalselt nelja infusioonina.

Kliinilises uuringus TK007 Zalmoxis'ega ravitud patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime oli äge siirik-peremehe vastu haigus.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilises uuringus TK007 registreeritud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1 organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Uuringus TK007 registreeritud Zalmoxis'e kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus ja kõrvaltoimed	
	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire
Immuunsüsteemi häired	Äge siirik-peremehe vastu haigus (33% patsientidest)	Krooniline siirik-peremehe vastau haigus
Seedetrakti häired		Seedetrakti verejooks
Maksa ja sapiteede häired		Maksapuudulikkus
Vere ja lümfisüsteemi häired		Febriilne neutropeenia Hemoglobiinitaseme langus Trombotsüütide arvu vähenemine
Infektsioonid ja infestatsioonid		Bronhiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Pürektsia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Üle maailma tekkis ägedaid siirik-peremehe vastu haiguse episoodide 10 patsiendil (33%), mediaanne aeg tekkimiseni oli 90 päeva pärast hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist ja 42 päeva pärast Zalmoxis'e rakkude viimast infusiooni. Äge siirik-peremehe vastu haigus oli ühel juhul 1. astmega (3%), seitsmel juhul 2. astmega (23%), ühel juhul 3. astmega (3%) ja ühel juhul 4. astmega (3%). Kõik ägeda siirikperemehe vastu haiguse nähud kadusid täielikult pärast 12-päevalist mediaanset kestust. Ainult ühel patsiendil (3%) tekkis ulatuslik krooniline siirik-peremehe vastu haigus, mis tekkis vastavalt 159 päeva ja 129 päeva möödumisel hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisest ja viimasest infusioonist ning kadus täielikult 107 päeva pärast. Siirik-peremehe vastu haigusega seotud surmajuhtumeid ega pikaajalisi tüsistusi ei olnud. Nii ägedad kui ka kroonilised siirik-peremehe vastu haiguse juhud esinesid ainult patsientidel, kellel oli immuunsus taastunud. Zalmoxis'ega seotud siirik-peremehe vastu haiguse ravimiseks suitsiidigeeni aktiveerimise teel manustati patsientidele intravenoosselt gantsükloviiri või suukaudselt valgantsükloviiri, mis on patsientidele mugavam. 2. kuni 4. astme ägeda ja ulatusliku kroonilise siirik-peremehe vastu haiguse kõik tunnused ja sümptomid kadusid täielikult pärast mediaanselt 15 päeva kestnud ravi gantsükloviiri või valgantsükloviiriga. Üks 1. astme ägeda siirik-peremehe vastu haigusega patsient ravi ei saanud. Seitsmel patsiendil oli vaja lisada immunosupressiivravi, mis koosnes steroididest, mükofenolaadist ja/või tsüklosporiinist.

Lapsed

Praegu ei ole ühtki konkreetset laste vanuserühma uuritud. Uuringus TK007 raviti kahe Zalmoxis'e infusiooniga üht 17-aastast meespatsienti, kellel oli T-lümfoblastne lümfoom. Sel patsiendil kõrvaltoimeid ei esinenud.

Muud erirühmad

Kliinilises uuringus TK007 raviti ühe Zalmoxis'e infusiooniga ainult üht 66-aastast naist. Patsiendil kõrvaltoimeid ei tekkinud. Selle tähendust Zalmoxis'e kasutamisele 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei tõestatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tunnuste või sümptomite suhtes ja alustada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised kasvajavastased ained, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**

Toimemehhanism

Zalmoxis soodustab siiriku omaksvõtmist organismi poolt ja vereloome taastumist. Zalmoxis koosneb doonori T-lümfotsüütidest, mida on geneetiliselt muundatud HSV-TK Mut2-ga kui suitsiidigeeniga. See võimaldab jagunevate rakkude selektiivset hävitamist pärast eelravimi gantsükloviiri (GCV) manustamist, mille HSV-TK on ensümaatilisel fosforüülinud aktiivseks trifosfaat-analoogiks. Trifosfaat-GCV inhibeerib konkureerivalt deoksüguanosiin trifosfaadi (dGTP) sisenemist DNA pikenemisse, hävitades sellega paljunevaid rakke.

Siirik-peremehe vastu haiguse tekkimisel manustatakse gantsükloviiri/valgantükloviiri. Siirik-peremehe vastu haigust põhjustavad aktiveeritud, geneetiliselt modifitseeritud T-lümfotsüüdid peavad muundama GCV selle toksiliseks vormiks ja seeläbi minema apoptoosi. See strateegia võimaldab suunata ravi otse siirik-peremehe vastu haiguse reaktsiooni käivitavatele T-lümfotsüütidele.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilises uuringus TK007 manustati 30 ravitud patsiendile esimene Zalmoxis'e infusioon mediaanselt 43 päeva möödumisel hematopoeetilisest tüvirakkude siirdamisest. Mediaanne ajavahemik Zalmoxis'e rakkude esimesest kuni järgmiste infusioonideni oli 30 päeva.

Immuunsuse taastumisega patsientidel saavutati CD3⁺-rakkude arv $\geq 100/\mu\text{l}$ mediaanselt 77 päeva möödumisel hematopoeetilisest tüvirakkude siirdamisest.

Immuunsuse taastumisel moodustab Zalmoxis nimelt suure osa vereringes sisalduvatest lümfotsüütidest ning hilisemates ajapunktides Zalmoxis'e osakaal järjest väheneb ja doonorilt saadud eelkäijarakkudest pärinevate geneetiliselt modifitseerimata lümfotsüütide osa suureneb. Ühe aasta möödumisel Zalmoxis'e manustamisest on uute taastunud T-rakkude seas valdavalt doonorilt pärinevad geneetiliselt modifitseerimata rakud, mis olid tervete isikute rakkudega võrreldava polükloonaalse mustriga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zalmoxis'e kasutamist hinnati I/II faasi kliinilises uuringus (TK007) hematoloogiliste pahaloomuliste haigustega täiskasvanud patsientidega, kellel oli suur retsidiivide tekkimise risk ja kellele siirati inimese leukotsüüdi antigeeni (HLA) sobimatusega (haploidentse) doonori tüvirakke. Zalmoxis'ega ravitud suure riskiga hematoloogiliste pahaloomuliste haiguste hulka kuulusid äge müeloidne leukeemia, sekundaarne äge müeloidne leukeemia, äge lümfoblastne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom ja mitte-Hodgkini lümfoom.

Raviplaan seisnes doonori geneetiliselt muundatud T-lümfotsüütide (1×10^6 kuni 1×10^7 rakku kehamassi 1 kg kohta) manustamises. Uuringu TK007 põhieesmärgid olid hinnata immuunsuse taastumise esinemissagedust ja selleni kulunud aega, mida määratleti CD3⁺ $\geq 100/\mu\text{l}$ arvuna vereringes kahe järjestikuse analüüsi kohaselt ning siirik-peremehe vastu haiguse esinemissageduse ja gantsükloviirile saavutatud ravivastusega. Zalmoxis'e infusioonide saamise kriteeriumite seas oli nii immuunsuse mittetaastumine kui ka siirik-peremehe vastu haigus.

Zalmoxis't saanud 30 patsiendist 23-l (77%) saavutati immuunsuse taastumine mediaanselt 31 päeva möödumisel esimesest infusioonist. Immuunsuse taastumise saavutanud patsientidel oli retsidiivita suremus 17%, neist patsientidest oli 5 aasta pärast haiguseta 35% ja 10 aasta pärast elus 34%.

Sobivate paaride analüüs, mis hõlmas 36 Zalmoxis't kasutavat patsienti (22 uuringust TK007 ja 14 käimasolevast III faasi uuringust TK008) ja 127 kontrollrühma patsienti, näitas, et Zalmoxis'ega ravitavad patsiendid, kellel ei olnud esimese 3 siirdamisjärgse nädala jooksul retsidiivi tekkinud, pikenes üldine elulemus 1 aasta võrra (40% vs 51% ($p = 0,03$)) ja retsidiivita suremus 1 aasta võrra (42% vs 23% ($p = 0,04$)). Leukeemiavaba elulemuse ja retsidiivi tekkimise tõenäosuse osas olulisi erinevusi ei olnud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zalmoxis'ega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hematopoeetiliste rakkude siirdamise lisaravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimi olemuse ja ettenähtud kasutusotstarbe tõttu ei ole tavapäraseid farmakokineetilised uuringud, sh imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise kohta kohaldatavad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse, kantserogeensuse, mutageensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilisi uuringuid ei ole tehtud.

Siirik-peremehe vastu haiguse kaks uuringut immuunpuudulikkusega loomadega ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, kuid võimaldasid ohutuse hindamist vaid väga piiratud ulatuses. Potentsiaalse onkoloogilise kahjulikkuse *in vitro* uuringud näitavad, et pahaloomulise transformatsiooni risk on väike.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Humaanalbumiin
Dimetüülsulfoksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud säilitamisel vedela lämmastiku keskkonnas.

Ravim tuleb kohe pärast sulatamist ära kasutada. Ravimi kasutusaegne säilitamisaeg ja -tingimused ei tohi ületada 2 tundi toatemperatuuril (15°C–30°C)

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida vedela lämmastiku aurukeskkonnas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Üks individuaalne raviannus 50–500 ml etüleenist-vinüülatsetaadist krüokotis, mis on paigutatud plastkotti ja seejärel metallkarpi

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Zalmoxis on konkreetsele patsiendile ette nähtud ravim. Enne infundeerimist tuleb kontrollida patsiendi andmete vastavust oluliste ainulaadsete doonoriandmetega.

Zalmoxis't valmistatakse doonori vererakkudest. Kuigi doonorid peavad olema eelnevalt testitud ja tunnistatud edasikanduvate nakkushaiguste vabaks, tuleb Zalmoxis'e käsitlemisel rakendada ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele sarnaste ravimite bioloogilise ohutuse tagamiseks.

Zalmoxis'ega potentsiaalselt kokkupuutunud tööpindu ja materjale tuleb saastumise eemaldamiseks töödelda sobiva desinfitseeriva ainega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1121/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Itaalia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itaalia

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Itaalia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itaalia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõudedasjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusuande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA

PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Zalmoxis'e turuletoomist igas liikmesriigis, peab müügiloa hoidja pädeva riigiasutusega kooskõlastama õppematerjalide sisu ja vormi tervishoiuspetsialistide jaoks.

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis, kus Zalmoxis turul tuuakse, tagama selle, et kõik tervishoiuspetsialistid, kes Zalmoxis't välja kirjutavad, jagavad ja sellega varustavad, on saanud järgmisi põhilelemente sisaldava tegutsemisjuhise:

1. Oluline teave siirik-peremehe vastu haiguse ohutuskalutluste kohta

Enne ja pärast ravimiga Zalmoxis ravimist peab arst pidevalt jälgima siirik-peremehe vastu haiguse ägedaid ja kroonilisi tunnuseid ja sümptomeid ning siirik-peremehe vastu haiguse varase ravi jaoks tagama kas gantsükloviiri või valgantsükloviiri saadavuse ruumis.

Kui Zalmoxis'ega ravimise ajal või pärast ravi lõppu areneb patsiendil välja äge siirik-peremehe vastu haigus, mille aste on võrdne või suurem kui 2 või krooniline siirik-peremehe vastu haigus, tuleb patsiendile anda 10 mg/kg/ööpäevas gantsükloviiri, mis tuleb jagada kaheks intravenoosseks manustamiskorraks või suukaudselt 900 mg valgantsükloviiri kaks nädalat, kaks korda ööpäevas.

Kui siirik-peremehe vastu haigus progresseerub pärast kolmepäevast ravi ainult gantsükloviiri või valgantsükloviiriga, tuleb lisada standardne immunosupressiivne ravi.

Zalmoxis't tuleb manustada pärast 24-tunnist gantsükloviiri või valgantsükloviiri ravi ja immunosupressiivse ravi katkestamise perioodi.

2. Oluline teave samaaegse gantsükloviiri või valgantsükloviiri manustamise ohutuskalutluste kohta

Raviarst peab veenduma, et patsiendid ei saa gantsükloviiri või valgantsükloviiri 24 tunni jooksul enne Zalmoxis'e manustamist. Neerupuudulikkuse korral võib rakendada pikemat ajavahemikku.

3. Oluline teave samaaegse immunosupressiivse ravi ohutuskalutluste kohta

Patsientidele ei tohi manustada Zalmoxis't järgmistel juhtudel.

- Siirik-peremehe vastu haiguse teke, mis nõuab süsteemset immunosupressiivset ravi.
- Jätkuv immunosupressiivne ravi või granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori manustamine pärast haploidsete hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Patsiente võib Zalmoxis'ega ravida 24 tundi pärast viirusevastase või immunosupressiivse ravi katkestamist.

Zalmoxis't ei tohi manustada patsientidele samaaegse süsteemse immunosupressiivse ravi korral, kuna Zalmoxis'ega ravi efektiivsus võib varase immuunsüsteemi reaktivatsiooni käigus väheneda. Immunosupressiivse ravi mõjutab ka immunokompetentseid rakke Zalmoxis'ega infusiooni korral. Enne selle ravimi infusiooni peab olema piisav vaheperiood.

4. Märkused kõrvaltoimetest teatamise olulisuse kohta ja patsientide julgustamine registreerimiseks uuringusse TK011) (seotud EMBT registriga)

Ravimil on müügiluba lõppenud

5. A Zalmoxis'e manustamise üksikasjalikud juhised, mis keskenduvad ka järgmisele.

- Nõuded Zalmoxis'e manustamisruumile
- Zalmoxis'e koti hoiustamis-, transportimis- ja sulatamisnõuded
- Zalmoxis'e efektiivsuse jälgimine (immuunsüsteemi reaktivatsioon)

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni jälgimiseks tuleb iga nädal teha CD3+ rakkude kvantifitseerimisanalüüs esimese kuu jooksul pärast Zalmoxis'e manustamist. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni puudumisel tuleb manustada Zalmoxis'e lisaannus 30-päevase vahega kuni annuste maksimumarv on neli. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni edu korral (dokumenteeritud CD3+ rakkude arv $\geq 100/\mu\text{l}$) kahel järjestikusel korral) tuleb ravi Zalmoxis'ega lõpetada.

Kasutusloa-järgsete meetmete täitmise kohustus

Kirjeldus	Tähtaeg
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: selleks, et uurida kõigi Zalmoxis'ega ravitud patsientide ravi ohutust ja efektiivsust tegelikus kliinilises praktikas ning ravi pikaajast ohutust ja efektiivsust, peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama TK011 uuringu tulemused EBMT registri kaudu (sh kõik Zalmoxis'ega ravitud patsiendid). Edenemise värskendused tuleb esitada iga-aastase uuendamise käigus. Kliinilise uuringu aruanne tuleb esitada 2022. aasta neljandaks kvartaliks.	KV 4/2022

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EU määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmiseid meetmeid: Zalmoxis'e kui täiendravi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks kõrge riskiga pahaloomalise hematoloogilise patoloogiaga täiskasvanutel haploidsete hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisel peab müügiloa hoidja esitama TK008 uuringu (HSV-TK doonorlümfootsüütide lisamisstrateegia haploidsete hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise randomiseeritud III faasi uuring ägeda leukeemia kõrge riskiga patsientidel) tulemused. Perioodilise ohutusaruande käigus tuleb lisaks esitada värbamis uuendused. Kliinilise uuringu aruanne tuleb esitada 2021. aasta märtsiks.	Märts 2021

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ rakku/ml
infusioonidispersioon

Allogeensed T-rakud, mida on geneetiliselt modifitseeritud inimese madala afiinsusega närvi-kasvufaktori retseptori kärbitud vormi (Δ LNFR) ja lihtherpesviiruse 1 tümidiinkinaasi (HSV-TK Mut2) kodeeriva retroviiruse vektoriga.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kott sisaldab külmutatud dispersiooni mahus 10–100 ml, kontsentratsiooniga 5–20 x 10⁶ rakku/ml.

3. ABIAINED

Humaanalbumiin, dimetüülsulfoksiid, naatriumkloriid. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon
Koti maht: _____ ml
Annus: 1 x 10⁷ rakku /kg
Kontsentratsioon: ____ x 10^x rakku/ml
Rakkude üldarv: ____ x 10^x

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Konkreetselt patsiendile ettenähtud ravim, mitte manustada teistele patsientidele

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: toatemperatuuril (15°C - 30°C) 2 tundi

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida vedela lammastiku aurukeskkonnas

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt sarnaste ravimite kohalikele bioloogilise ohutuse nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1121/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr:
Patsiendi kood:
Doonori kood:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata

Ravimil on müügiluba lõppenud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KILEKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ rakku/ml
infusioonidispersioon

Allogeensed T-rakud, mida on geneetiliselt modifitseeritud inimese madala afiinsusega närvi-kasvufaktori retseptori kärbitud vormi (Δ LNGFR) ja lihtherpesviiruse 1 tümidiinkinaasi (HSV-TK Mut2) kodeeriva retroviiruse vektoriga.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kott sisaldab külmutatud dispersiooni mahus 10–100 ml, kontsentratsiooniga 5–20 x 10⁶ rakku/ml.

3. ABIAINED

Humaanalbumiin, dimetüülsulfoksiid, naatriumkloriid
(täpsem teave on esitatud pakendi infolehel)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon
Koti maht: _____ ml
Annus: 1 x 10⁷ rakku /kg
Kontsentratsioon: ____ x 10^x rakku/ml
Rakkude üldarv: ____ x 10^x

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Konkreetselt patsiendile ettenähtud ravim, mitte manustada teistele patsientidele

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: toatemperatuuril (15 °C...30 °C) 2 tundi

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida vedela lammastiku aurukeskkonnas

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt sarnaste ravimite kohalikele bioloogilise ohutuse nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1121/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot:
Patsiendi kood:
Doonori kood:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Ei kohaldata

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: 2 tundi

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot:
Patsiendi kood:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Rakkude üldarv: ____ x 10^x

6. MUU

MolMed SpA

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon

Allogeensed T-rakud, mida on geneetiliselt modifitseeritud inimese madala afiinsusega närvi-kasvufaktori retseptori kärbitud vormi (Δ LNGBFR) ja lihtherpesviiruse 1 tümüdiinkinaasi (HSV-TK Mut2) kodeeriva retroviiruse vektoriga.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või verevähi ravis kogenud arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või verevähi ravis kogenud arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zalmoxis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zalmoxis'e saamist
3. Kuidas teile Zalmoxis't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zalmoxis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. MIS RAVIM ON ZALMOXIS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Zalmoxis koosneb nendest doonorilt saadud vere valgelibledest, mida nimetatakse T-rakkudeks. Nende rakkude geneetiliseks muundamiseks viiakse nende geneetilisse koodi nn suitsiidigeen (HSV-TK Mut2), mis võidakse hiljem siirik-peremehe vastu haiguse korral aktiveerida. See võimaldab need rakud kõrvaldada, enne kui need võivad patsiendi rakke kahjustada.

Zalmoxis on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutel teatavate verevähi vormide puhul, mida nimetatakse suure riskiga hematoloogilisteks pahaloomulisteks haigusteks. Seda manustatakse pärast haploidset luuüdi siirdamist (hematopoeetiliste rakkude siirdamist). Haploidne tähendab, et rakud on võetud doonorilt, kelle koed on osaliselt patsiendi kudede vastavuses. Zalmoxis't manustatakse siirdamise korral, mil siirik ei ole täielikult vastavuses, tüsistuste vältimiseks, mida nimetatakse siirik-peremehe vastu haiguseks, mille puhul doonori rakud ründavad patsiendi enda rakke.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE ZALMOXIS'E SAAMIST

Ärge kasutage Zalmoxis't:

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie analüüsides on CD3+ lümfotsüütide väärtus enne infusiooni rohkem kui 100/ μ l;
- kui teil on siirik-peremehe vastu haigus, mille tõttu peate kasutama immuunsüsteemi supresseerivaid ravimeid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Zalmoxis on konkreetsele patsiendile mõeldud ravim, mida ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele.

Teie arst jälgib hoolikalt teie ravi. Enne Zalmoxis'e kasutamist peate oma arstile ütlema, kui:

- teil on infektsioonid, mis vajavad gantsükloviiri või valgantsükloviiri (viirusevastane ravim) manustamist infusiooni ajal. Sel juhul tuleb ravi Zalmoxis'ega edasi lükata kuni 24 tunni möödumiseni viirusevastase ravi lõpetamisest;
- teil on siirik-peremehe vastu haigus, mille tõttu peate kasutama immuunsüsteemi supresseerivaid ravimeid;
- kui võtate pärast tüvirakkude siirdamist teie immuunsüsteemi supresseerivaid ravimeid või võtate G-CSF-i (mis stimuleerib luuüdi vererakke produtseerima). Sel juhul võib Zalmoxis't manustada pärast piisavat väljauhteperioodi (ravimi teie kehast eemaldamiseks vajalik aeg);
- kui teil on tekkinud varem pärast Zalmoxis'e manustamist mõni kõrvaltoime, mis ei ole kadunud 30 päeva jooksul pärast selle tekkimist;.

Millal ei saa Zalmoxis't manustada

Mõnel juhul ei pruugi olla võimalik teile Zalmoxis'e kavandatud infusiooni manustada. Põhjuseks võivad olla tootmisega seotud probleemid.

Sel juhul teavitatakse teie arsti ja ta võib siiski eelistada teid ravida või valida teile alternatiivse ravi.

Lapsed ja noorukid

Nende patsientide kohta praegu andmed puuduvad. Zalmoxis't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Zalmoxis

Koostoimeid ei ole uuritud.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Zalmoxis'e kasutamise ohutus raseduse ja imetamise ajal ei ole tõestatud.

Zalmoxis't ei tohi kasutada rasedatel ega imetavatel naistel.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal (ja kuni 6 kuud pärast ravi) kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zalmoxis ei tohiks mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuid oma võime suhtes sooritada otsustusvõimet või motoorseid või tunnetuslikke oskusi vajavaid tegevusi peate võtma arvesse oma üldseisundit.

Zalmoxis sisaldab naatriumi

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ rakku/ml rakkude infusioonidispersioon sisaldab naatriumi ligikaudu 13,3 mmol (305,63 mg) annuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

3. KUIDAS TEILE ZALMOXIS'T MANUSTATAKSE

Zalmoxis't võib määrata ja manustada haiglas ainult arst või meditsiiniõde, kes on saanud väljaõppe selle ravimi manustamiseks. Praktilist teavet arstile ja meditsiiniõele Zalmoxis'e käsitlemise ja manustamise kohta on esitatud selle infolehe lõpus.

Zalmoxis on toodetud spetsiaalselt teile ja seda ei saa manustada ühelegi teisele patsiendile. Manustatavate rakkude arv sõltub teie kehakaalust. Annus vastab $1 \pm 0,2 \times 10^7$ rakule/kg.

Zalmoxis't manustatakse intravenoosselt tilkinfusioonina (veeni) ligikaudu 20–60 minuti jooksul 21.–49. päeval pärast siirdamist. Täiendavaid infusioone manustatakse üks kord kuus, kuni 4 kuu jooksul. Järgmise raviga jätkamise otsustab arst olenevalt teie immuunsüsteemi seisundist.

Kui te saate Zalmoxis't rohkem kui ette nähtud

Selle ravimi kirjutab välja arst, iga annus valmistatakse ainult teile ja iga preparaat koosneb ühest annusest. Seepärast on üleannuse saamine ebatõenäoline.

Kui te unustate Zalmoxis't kasutada

Selle ravimi kirjutab teile välja arst ning see manustatakse haiglas range järelevalve all ja ettenähtud ajakavaga, seega te ei saa oma annust unustada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõni neist kõrvaltoimetest võib olla tõsine ja vajada haiglaravi.

Kui teil on sümptomite või kõrvaltoimete kohta küsimusi või kui tunnete muret mõne sümptomi pärast → pidage kohe nõu oma arstiga.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

Äge siirik-peremehe vastu haigus (tüsisus, mis võib tekkida pärast tüvirakkude või luuüdi siirdamist ja mille korral äsja siirdatud doonorirakud ründavad patsiendi organismi).

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire (vere valgeliblede arvu suurenemine veres pärast siirdamist)
- krooniline siirik-peremehe vastu haigus (tüsisus, mis võib tekkida pärast tüvirakkude või luuüdi siirdamist ja mille korral äsja siirdatud doonorirakud ründavad patsiendi organismi)
- sooleverejooks
- maksapuudulikkus (maksa talitlushäire)
- febriilne neutropeen (vere valgeliblede vähenemisega kaasnev palavik)
- hemoglobiinitaseme langus (vere punaliblede arvu vähenemine)
- trombotsüütide (vereliistakute) arvu vähenemine veres
- bronhiit (kopsuinfektsioon)
- palavik

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. KUIDAS ZALMOXIS'T SÄILITADA

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud konteineril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida vedela lämmastiku aurukeskkonnas.

Ravim tuleb kohe pärast sulatamist ära kasutada. Ravimi kasutusaegne säilitamisaeg ja –tingimused ei tohi ületada 2 tundi toatemperatuuril (15°C - 30°C).

Pakendit kontrollitakse väliskarbi vigastuste suhtes ning silti kontrollitakse patsiendi/doonori vastavuse suhtes.

Kasutamata jäänud ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada kui geneetiliselt muundatud organisme sisaldava bioloogiliselt ohtlik materjal ja vastavalt kohalikele nõuetele.

Ravimi õige säilitamise eest enne ja pärast kasutamist ning õige hävitamise eest vastutab haigla personal.

6. PAKENDI SISU JA MUU TEAVE

Mida Zalmoxis sisaldab

Toimeaine on inimese madala afiinsusega närvi-kasvufaktori retseptori (Δ LNGFR) kärbitud vormi ja lihtherpese viiruse 1 tümidiinkinaasi (HSV-TK Mut2) kodeeriva retroviiruse vektoriga geneetiliselt muundatud allogeensed T-rakud.

Kott sisaldab külmutatud dispersiooni mahus 10–100 ml, kontsentratsiooniga 5–20 x 10⁶ rakku/ml.

Teised koostisosad on naatriumkloriid, humaanalbumiin ja dimetüülsulfoksiid (vt lõik 2).

Kuidas Zalmoxis välja näeb ja pakendi sisu

Zalmoxis on rakkude infusioonidispersioon, mis on läbipaistmatu, valkjalt külmutatud rakudispersioon.

Zalmoxis't turustatakse ühe individuaalse raviannusena 50–500 ml etüleenist-vinüülatsetaadist krüokotis.

Müügiloa hoidja

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Itaalia
Tel. +39-02-212771
Faks +39-02-21277220

info@molmed.com

Tootjad

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Itaalia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itaalia

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Praktiline teave meditsiini- või tervishoiutöötajatele Zalmoxis'e käsitlemise ja manustamise kohta.

Zalmoxise manustamine hematoloogiliste pahaloomuliste haiguste korral peab toimuma hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise alal kogenud arsti järelevalve all .

Enne Zalmoxis'e manustamist on tähtis kogu selle protseduuri sisu läbi lugeda.

Annus ja ravikuur

Üks kott sisaldab HSV-TK ja Δ LNFR ekspressiooniks geneetiliselt muundatud doonori T-rakke kontsentratsioonil $5-20 \times 10^6$ rakku/ml.

Ravikuur koosneb maksimaalselt neljast infusioonist ligikaudu ühekuuliste intervallidega. Otsus jätkata uue raviga sõltub patsiendi immuunsuse taastumise staatusest, mis saavutatakse, kui T-lümfotsüütide arv vereringes on vähemalt 100/ μ l.

Käsitlemisjuhised

Enne Zalmoxis'e käsitlemist või manustamist

- Zalmoxis tarnitakse otse raviasutusse, kus ravim manustatakse. Transportimine toimub vedela lämmastiku keskkonnas. Kott asetatakse teise kotti (vahekonteiner), seejärel alumiiniumkarpi (välimine konteiner). Kogu pakend suletakse vedela lämmastikuga konteinerisse, mille eesmärk on hoida kuni infusioonijani sobivat transportimis- ja säilitamistemperatuuri. Kui ravimit kohe infusiooniks ette ei valmistata, viige kott üle vedela lämmastiku keskkonda. Mitte kiiritada.
- Zalmoxis on valmistatud konkreetse doonori inimverest ja koosneb geneetiliselt muundatud rakkudest. Doonoreid on testitud edasikanduvate nakkusekandjate suhtes vastavalt kohalikele nõuetele. Kuid nakatavate viiruste tervishoiutöötajatele edasikandmise riski ei saa täielikult välistada. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad Zalmoxis'e käsitlemisel rakendama sobivaid meetmeid (nt kandma kaitsekindaid ja -prille).
- Välimist ja vahekonteinerit tuleb kontrollida toote sildi ja patsiendi andmete suhtes, mis on kinnitatud karbile ja vahekonteinerile.

Mida kontrollida enne infusiooni

- Veenduge, et müügiloa hoidja on kaasa pannud analüüsisertifikaadi, millel on patsiendi identifitseerivad andmed, kõlblikkusaeg ja luba kasutada infusiooniks.
- Veenduge, et patsiendi andmed vastavad Zalmoxis'e koti sildile ja lisatud analüüsisertifikaadile märgitud olulisele ainulaadsele teabele patsiendi kohta.
- Kui patsient on infusiooniks ette valmistatud, kontrollige Zalmoxis'e koti seisukorda. Välisel vaatlusel peab kott olema läbipaistmatu, valkjas külmutatud rakudispersioon. Kui kotil on selgeid pragusid või vigastusi, ärge ravimit kasutage.
- Asetage kott kahesse kileümbrisesse (topeltümbris), et vältida selle otsest kokkupuutumist veega.
- Hoides ümbriskoti ülaosa veest väljas, asetage see 37 ± 1 °C veevanni, jälgides hoolikalt, et vesi sulgurist läbi ei tungiks. Kui sulatamisel tekib leke, ärge ravimit kasutage.

Manustamine

- Kui ravim on täielikult sulanud, võtke Zalmoxis'e kott topeltümbrisest välja, kuivatage ja desinfitseerige väljastpoolt.
- Alustage niipea kui võimalik infusiooniga, vältides koti hoidmist veevannis pärast sulamist.
- Infundeerida tuleb kogu koti maht. Soovitatav infusiooni kestus on ligikaudu 20–60 minutit

Pärast infusiooni

- Pärast infusiooni lõppu võtke kotti Zalmoxis'e täielikuks manustamiseks 2–3 korda füsioloogilise lahusega, kasutades steriilset meetodit.
- Pärast pesemise lõpetamist tuleb patsiendi andmetega silt kotilt eemaldada ja kinnitada patsiendi kaardile.
- Külmutuskott ja kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal sisaldavad geneetiliselt muundatud organisme ja tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadusandlusele.

Ärge infundeerige Zalmoxis't, kui

- te ei ole saanud analüüsisertifikaati.
- analüüsisertifikaadil on märges „tagasi lükatud“.
- kõlblikkusaeg on möödunud.
- infusioonikotil olevad ainulaadsed patsiendi andmed ei vasta kavandatud patsiendile.
- ravimi terviklikkus on mingil viisil rikutud.

Kõlblikkusaeg ja säilitamise eritingimused

- Zalmoxis'e kõlblikkusaeg on säilitamisel vedela lämmastiku keskkonnas 18 kuud.
- Zalmoxis't tuleb kasutada kohe pärast selle transpordikonteinerist väljavõtmist. Kui seda kohe ei kasutata, viige Zalmoxis'e kott transpordikonteinerist kohe vedela lämmastiku aurukeskkonda.
- Kõlblikkusaeg pärast sulatamist on 2 tundi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA IV

Euroopa Ravimiameti esitatud järeldused tingimusliku müügi loa andmise ja sarnasuse kohta

Ravimil on müügiluba lõppenud

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes

Ravimil on müügiluba lõppenud