

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Alogene T-stanice genetski modificirane retrovirusnim vektorom koji kodira skraćeni oblik ljudskog receptora za faktor rasta živaca niskog afiniteta (Δ LNGFR) i timidin kinazu virusa *herpes simplex* tip 1 (HSV-TK Mut2).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Svaka vrećica Zalmoxisa sadrži volumen od 10-100 ml smrznute disperzije pri koncentraciji od 5-20 x 10⁶ stanica/ml. Stanice su ljudskog podrijetla te su genetski modificirane γ -retrovirusnim vektorom bez svojstva replikacije koji kodira gene za HSV-TK i Δ LNGFR tako da se te sekvence ugrade u genom stanica domaćina.

Stanični sastav i konačan broj stanica varirat će ovisno o težini bolesnika. Uz T-stanice mogu biti prisutne i NK stanice te ostatne količine monocita i B-stanica.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka vrećica sadrži približno 13,3 mmol (305,63 mg) natrija po dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.
Neprozirna, bjelkasta, smrznuta disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zalmoxis je indiciran kao pomoćno liječenje kod haploidentične transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT, engl. *haematopoietic stem cell transplantation*) u odraslih bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima visokog rizika (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Zalmoxis se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica zbog hematoloških zloćudnih bolesti..

Doziranje

Preporučena doza i raspored primjene je $1 \pm 0,2 \times 10^7$ stanica/kg dano u obliku intravenske infuzije, između 21.-49. dana od transplantacije, u odsutnosti spontane imunološke rekonstitucije i/ili razvoja reakcije presatka protiv primatelja (GvHD, engl. *graft-versus-host disease*). Dodatne infuzije primjenjuju se u razmacima od približno mjesec dana, do najviše četiri puta, sve dok broj cirkulirajućih T-limfocita ne bude jednak ili veći od 100 po μl .

Zalmoxis se ne smije primjenjivati ako su cirkulirajući T-limfociti ≥ 100 po μl na dan za kada je planirana infuzija nakon haploidentične HSCT.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata (mladih od 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se Zalmoxis ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mladih od 18 godina.

Način primjene

Zalmoxis je namijenjen isključivo kao lijek za primjenu kod određenog bolesnika nakon HSCT-a, a primjenjuje se intravenskom infuzijom.

Zalmoxis se treba infundirati intravenski tijekom razdoblja od 20-60 minuta. Mora se infundirati cijeli volumen vrećice.

Ako se infuziju mora prekinuti, ne smije se nastaviti ako je infuzijska vrećica stajala na sobnoj temperaturi (15°C - 30°C) dulje od 2 sata.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja tijekom ili primjene lijeka.

Prije infuzije mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara ključnim jedinstvenim podacima zabilježenim na naljepnici vrećice sa Zalmoxisom i na pripadajućem certifikatu o analizi

Vrećicu treba izvaditi iz tekućeg dušika, staviti u spremnik s dvostrukom vrećicom i odmrznuti u prethodno zagrijanoj vodenoj kupelji na 37°C . Nakon što se sva stanična disperzija odmrzne, vrećica se osuši, dezinficira te je spremna za infuziju brzinom propisanom od strane liječnika. Kad je vrećica infundirana, 2 do 3 puta se ispere otopinom natrijeva klorida kako bi se primijenio sav Zalmoxis. Mora se infundirati cijeli volumen vrećice.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Imunološka rekonstitucija definirana kao broj cirkulirajućih T-limfocita ≥ 100 po μl na dan planirane infuzije nakon haploidentične HSCT.

GvHD koja zahtijeva sustavnu imunosupresivnu terapiju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Zalmoxis je isključivo lijek za određenog bolesnika i ne smije se ni pod kojim uvjetima primjenjivati u drugih bolesnika. Ne smije se primjenjivati u sljedećim stanjima:

- infekcije koje zahtijevaju primjenu ganciklovira (GCV) ili valganciklovira (VCV) za vrijeme infuzije;
- GvHD koja zahtijeva sustavnu imunosupresivnu terapiju;
- sustavna imunosupresivna terapija ili primjena faktora stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) koja je u tijeku nakon haploidentične HSCT.

Bolesnici sa stanjem a) mogu primiti Zalmoxis 24 sata nakon prekida antivirusne terapije; bolesnici sa stanjem b) i c) mogu primiti Zalmoxis nakon odgovarajućeg razdoblja ispiranja.

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ stanica/ml stanična disperzija za infuziju sadrži 13,3 mmol (305,63 mg) natrija po dozi. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Izričito se preporučuje da se nakon završetka infuzije Zalmoxisa skine naljepnica lijeka s vrećice te se zalijepi u karton bolesnika.

Liječenje treba prekinuti u slučaju pojave bilo kojeg događaja 3. - 4. stupnja povezanog s primjenom lijeka Zalmoxis ili nuspojave 2. stupnja koja ne prolazi do 1. stupnja ili manje u sljedećih 30 dana.

Zalmoxis se dobiva od donorskih krvnih stanica. Čak i ako su donori preliminarno ispitani i bili negativni na prijenosne zarazne bolesti, potrebno je primijeniti mjere opreza pri rukovanju lijekom Zalmoxis. Zdravstveni bi radnici, stoga, pri rukovanju lijekom Zalmoxis trebali primijeniti prikladne mjere opreza (nositi rukavice i naočale) kako bi izbjegli mogući prijenos zaraznih bolesti.

Slučajevi u kojima se Zalmoxis ne može dostaviti / primijeniti putem infuzije

U nekim slučajevima bolesnik možda neće moći primiti Zalmoxis zbog problema proizvodnji.

Mogu postojati slučajevi u kojima liječnik može smatrati da je ipak bolje primijeniti liječenje ili odabrati zamjensko liječenje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivske dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Rizik izlučivanja virusa i vertikalnog prijenosa virusa je teoretski zanemariv, no ipak se ne isključuje. Žene reproduktivske dobi moraju imati negativan test na trudnoću (iz seruma ili urina) unutar 14 dana prije početka liječenja. Bolesnici kao i bolesnice (koji će biti) liječeni Zalmoxisom te njihovi partneri moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i sve do 6 mjeseci nakon liječenja Zalmoxisom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Zalmoxisa u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu provedena. S obzirom na namjeravanu kliničku primjenu u kontekstu haploidentične transplantacije koštane srži ne očekuje se potreba za liječenjem tijekom trudnoće.

Kao mjera opreza, Zalmoxis se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće te u žena reproduktivske dobi koje ne koriste kontracepciju.

Pokazalo se da stanice Zalmoxisa mogu ostati u cirkulaciji još godinama nakon posljednje primjene. U slučaju trudnoće nakon liječenja Zalmoxisom, ne očekuju se štetni učinci na trudnoću i razvoj fetusa budući da limfociti ne prelaze posteljicu.

Dojenje

Nema podataka o primjeni Zalmoxisa tijekom dojenja. Stanice imunološkog sustava izlučuju se u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama.

Ne preporučuje se dojenje tijekom ili nakon liječenja Zalmoxisom.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju liječenja Zalmoxisom na plodnost. Ipak, mijeloablativni režimi kondicioniranja izvedeni u kontekstu haploidentične transplantacije koštane srži dovode se u vezu sa sterilnošću.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zalmoxis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nikakvi štetni učinci na takve radnje nisu predviđeni s obzirom na farmakologiju lijeka. Potrebno je imati u vidu klinički status bolesnika te profil nuspojava Zalmoxisa prilikom razmatranja sposobnosti bolesnika da obavlja radnje koje zahtijevaju prosuđivanje te korištenje motoričkih ili kognitivnih vještina.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U sklopu kliničkog ispitivanja TK007, 30 bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima visokog rizika podvrgnutih HSCT-u dobivalo je Zalmoxis jednom mjesečno do najviše četiri infuzije. Najčešća nuspojava prijavljena od strane bolesnika liječenih Zalmoxisom u kliničkom ispitivanju TK007 bila je akutni GvHD.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u sklopu kliničkog ispitivanja TK007 navedene su u Tabeli 1 prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Nuspojave Zalmoxisa zabilježene u sklopu kliničkog ispitivanja TK007

Klasifikacija organskih sustava	Učestalosti i nuspojave	
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Post-transplantacijski limfoproliferativni poremećaj
Poremećaji imunološkog sustava	Akutni GvHD (33 % bolesnika)	Kronični GvHD
Poremećaji probavnog sustava		Intestinalno krvarenje
Poremećaji jetre i žuči		Zatajenje jetre
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Febrilna neutropenija Smanjena razina hemoglobina Smanjen broj trombocita
Infekcije i infestacije		Bronhitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Vrućica

Opis izdvojenih nuspojava

Općenito, akutne epizode GvHD-a pojavile su se u 10 bolesnika (33%), s medijanom vremena do nastupa od 90 dana nakon HSCT-a i 42 dana nakon posljednje infuzije stanica Zalmoxisa. Težina akutnog GvHD-a bila je 1. stupnja u jednom slučaju (3%), 2. stupnja u njih sedam (23%), 3. stupnja u jednom slučaju (3%) te 4. stupnja također u jednom slučaju (3%). Svi akutni događaji GvHD-a u potpunosti su se povukli nakon medijana trajanja od 12 dana. Samo u jednog bolesnika (3%) razvio se opsežni kronični GvHD, koji se pojavio 159 dana nakon HSCT-a i 129 dana nakon posljednje infuzije, te se u potpunosti povukao nakon 107 dana. Nije bilo slučajeva smrti niti dugoročnih komplikacija

povezanih s GvHD-om. Akutni kao i kronični događaji GvHD-a razvili su se samo u bolesnika koji su postigli imunološku rekonstituciju.

Za liječenje sa Zalmoxisom povezanog GvHD-a putem aktivacije samoubilačkog gena bolesnici su primili GCV intravenski ili VCV peroralno, radi bolje praktičnosti za bolesnika. Svi znakovi i simptomi akutnog i opsežnog kroničnog GvHD-a 2. do 4. stupnja u potpunosti su se povukli nakon medijana trajanja liječenja GCV-om ili VCV-om od 15 dana. Jedan bolesnik s akutnim GvHD-om 1. stupnja nije primio nikakvo liječenje. U sedam bolesnika bilo je potrebno dodatno imunosupresivno liječenje koje se sastojalo od steroida, mikofenolata i/ili ciklosporina.

Pedijatrijska populacija

Trenutno nema ispitivanja u posebnim pedijatrijskim skupinama. Samo je jedan 17-godišnji dječak, s T-limfoblastičnim limfomom, bio liječen u sklopu kliničkog ispitivanja TK007 s dvije infuzije Zalmoxisa. Nikakve nuspojave nisu bile prijavljene za tog bolesnika.

Druge posebne populacije

U kliničkom ispitivanju TK007 samo je jedna 66-godišnja žena bila liječena jednom infuzijom Zalmoxisa. Bolesnica nije imala nikakvih nuspojava. Nisu utvrđene nikakve implikacije primjene Zalmoxisa u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja nisu poznati. U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti radi znakova ili simptoma nuspojava te odmah započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Primarni mehanizam djelovanja Zalmoxisa zasniva se na njegovoj sposobnosti usađivanja i stimuliranja imunološke rekonstitucije.

Zalmoxis se sastoji od donorskih T-limfocita koji su genetski modificirani kako bi eksprimirali HSV-TK Mut2, kao samoubilački gen. To omogućava selektivno ubijanje stanica u diobi nakon primjene prolijeka GCV-a, koji se enzimski fosforilira u aktivni trifosfatni analog putem HSV-TK-a. GCV trifosfat kompetitivno inhibira inkorporaciju deoksigenozin trifosfata (dGTP) u produžujuću DNK, te tako ubija stanice u proliferaciji.

U slučaju pojave GvHD-a, primijenit će se GCV/VCV. Aktivirani, transducirani T-limfociti koji uzrokuju GvHD trebali bi pretvoriti GCV u njegov toksičan oblik te tako podlijeći apoptozi. Ta strategija omogućava izravno ciljanje onih T-limfocita koji iniciraju GvHD reakciju.

Farmakodinamički učinci

Sveukupno, u kliničkom ispitivanju TK007, 30 liječenih bolesnika primilo je prvu infuziju stanica Zalmoxisa u medijanu vremena od 43 dana od datuma HSCT-a. Medijan vremenskog intervala između prve i sljedeće infuzije stanica Zalmoxisa iznosio je 30 dana.

Imunološki rekonstituirani bolesnici dosegli su broj CD3⁺ stanica $\geq 100/\mu\text{l}$ u medijanu od 77 dana nakon HSCT-a.

Osobito, pri imunološkoj rekonstituciji Zalmoxis predstavlja visok udio cirkulirajućih limfocita, dok se kasnije udio Zalmoxisa progresivno smanjuje i netransducirani limfociti se šire od prekursora koji potječu od donora. Godinu dana nakon primjene Zalmoxisa, nanovo rekonstituiranim repertoarom T-stanica dominiraju netransducirane stanice koje potječu od donora, a pokazuju poliklonalni uzorak usporediv sa zdravim osobama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Zalmoxis je ocjenjivan u kliničkom ispitivanju faze I/II (TK007) u odraslih bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima s visokim rizikom od relapsa koji su prošli transplantaciju matičnih stanica od donora nepodudarnog humanog leukocitnog antigena (HLA) (haploidentičnih donora). Hematološke zloćudne bolesti visokog rizika liječene lijekom Zalmoxis uključivale su akutnu mijeloičnu leukemiju (AML), sekundarnu AML, akutnu limfoblastičnu leukemiju, mijelodisplastični sindrom i ne-Hodgkinov limfom.

Plan liječenja sastojao se od primjene genetski modificiranih T-limfocita donora (u rasponu od 1×10^6 do 1×10^7 stanica/kg tjelesne mase). Primarni ciljevi ispitivanja TK007 bili su procjena incidencije i vremena do imunološke rekonstitucije, definirane brojem cirkulirajućih $CD3+ \geq 100/\mu l$ za dva uzastopna promatranja, te incidencije GvHD-a i odgovora na GCV. Kriteriji za primanje infuzija Zalmoxisa bili su izostanak i imunološke rekonstitucije i GvHD-a.

Od 30 bolesnika koji su primali Zalmoxis, 23 bolesnika (77%) je postiglo imunološku rekonstituciju, s medijanom vremena od 31 dana nakon prve infuzije. Za bolesnike koji su postigli imunološku rekonstituciju prijavljena je smrtnost bez relapsa od 17%, od čega je 35% bolesnika bilo bez znakova bolesti nakon 5 godina te 34% njih živih nakon 10 godina.

Rezultati analize podudarnih parova, koja je uključivala 36 bolesnika koji su primali Zalmoxis (22 iz ispitivanja TK007 i 14 iz tekućeg ispitivanja faze III TK008) i 127 kontrolnih bolesnika, pokazali su da su bolesnici liječeni lijekom Zalmoxis koji su preživjeli prva tri tjedna nakon transplantacije bez relapsa, imali koristi u smislu ukupnog preživljenja nakon godinu dana (OS, engl. *overall survival*) (40% naspram 51% ($p=0,03$)) i smrtnosti bez relapsa nakon godinu dana (42% naspram 23% ($p=0,04$)). Nije bilo značajne razlike u pogledu preživljenja bez leukemije i izgleda za pojavu relapsa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zalmoxis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u sljedećem stanju: pomoćno liječenje kod transplantacije hematopoetskih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Priroda i namjena lijeka je takva da konvencionalna ispitivanja farmakokinetičkih svojstava poput apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja nisu primjenjiva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja toksikologije, kancerogenosti, mutagenosti i reproduktivne toksičnosti nisu bila provedena.

Neklinički podaci o sigurnosti primjene dobiveni u dva različita imunodeficijentna životinjska modela za GvHD nisu ukazali na posebne opasnosti za ljude, već su omogućili vrlo ograničenu ocjenu sigurnosti. *In vitro* procjena onkološkog potencijala ukazuje na mali rizik od maligne transformacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
ljudski serumski albumin
dimetilsulfoksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci kad se čuva u pari tekućeg dušika.

Lijek se mora primijeniti odmah nakon odmrzavanja. Vrijeme i uvjeti čuvanja ne smiju prelaziti 2 sata pri sobnoj temperaturi (15 °C-30 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u pari tekućeg dušika.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Jedna doza za liječenje pojedinog bolesnika u krio-vrećici od etilenvinilacetata od 50-500 ml, unutar plastične vrećice koja je u metalnoj kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zalmoxis je lijek namijenjen za primjenu kod određenog bolesnika. Identitet bolesnika mora biti u skladu s ključnim jedinstvenim podacima o donoru prije infuzije.

Zalmoxis se dobiva od donorskih krvnih stanica. Čak i ako su donori preliminarno ispitani i bili negativni na prijenosne zarazne bolesti, potrebno je primijeniti mjere opreza pri rukovanju lijekom Zalmoxis (vidjeti dio 4.4).

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane stanice. Lokalne smjernice o biosigurnosti primjenjive na takve lijekove moraju se slijediti za neiskorišteni lijek ili otpadni materijal.

Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Zalmoxis moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1121/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Zalmoxis u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskih materijala namijenjenih zdravstvenim radnicima.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Zalmoxis stavljen na tržište, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati Zalmoxis dobiju dokument sa smjernicama u kojem su navedeni sljedeći ključni elementi:

1. Relevantne informacije o sigurnosnim pitanjima o reakciji presatka protiv primatelja (GvHD, engl. *Graft versus Host Disease*)

Tijekom i nakon liječenja lijekom Zalmoxis, liječnici u svakom trenutku moraju paziti na akutne i kronične znakove i simptome GvHD-a te osigurati dostupnost bilo ganciklovira ili valganciklovira na bolničkom odjelu radi ranog liječenja GvHD-a.

Ako u bilo koje vrijeme tijekom ili nakon liječenja lijekom Zalmoxis dođe do razvoja akutnog GvHD 2. stupnja ili višeg ili do razvoja kroničnog GvHD, bolesnika treba liječiti ganciklovirom u dozi od 10 mg/kg/dan podijeljeno na dvije intravenske primjene, ili valganciklovirom od 900 mg dvaput dnevno peroralno tijekom 14 dana.

U slučaju progresije GvHD-a nakon tri dana liječenja samo ganciklovirom ili valganciklovirom, treba dodati standardnu terapiju imunosupresivima.

Zalmoxis treba primijeniti nakon 24-satnog razdoblja prekida terapije ganciklovirom ili valganciklovirom i imunosupresivima.

2. Relevantne informacije o sigurnosnim pitanjima o istodobnoj primjeni ganciklovira i valganciklovira

Nadležni liječnik mora osigurati da bolesnici ne prime ganciklovir ili valganciklovir unutar 24 sata prije primjene lijeka Zalmoxis. Dulji interval može se primijeniti u slučaju zatajenja bubrega.

3. Relevantne informacije o sigurnosnim pitanjima o istodobnoj primjeni terapije imunosupresivima

Bolesnicima se ne smije primijeniti Zalmoxis u slučaju:

- pojave GvHD-a koja zahtijeva sustavnu terapiju imunosupresivima

- sustavne terapije imunosupresivima ili primjene čimbenika stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) koja je u tijeku nakon haploidentične transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

Bolesnici se mogu liječiti lijekom Zalmoxis 24 sata nakon prekida terapije antivirusicima ili imunosupresivima.

Zalmoxis se smije primjenjivati u bolesnika s istodobnom sustavnom terapijom imunosupresivima jer je moguće smanjenje djelotvornosti liječenja lijekom Zalmoxis u ranoj imunološkoj rekonstituciji. Terapija imunosupresivima također utječe na imunokompetentne stanice koje su infuzijom primljene s lijekom Zalmoxis. Prije infuzije ovog lijeka mora se primijeniti prikladno razdoblje ispiranja.

4. Napomene o važnosti prijavljivanja nuspojava i poticanju bolesnika da se uključe u ispitivanje TK011 (povezano s registrom Europskog društva za transplantaciju koštane srži (EBMT))

Lijek koji više nije odobren

5. Detaljni opis postupka primjene lijeka Zalmoxis, korak po korak, koji je također usredotočen na:

- zahtjeve koji se odnose prostorijsku u kojoj se primjenjuje lijek Zalmoxis
- skladištenje, prijevoz i odmrzavanje vrećice lijeka Zalmoxis
- nadzor djelotvornosti lijeka Zalmoxis (imunološke rekonstitucije)

Radi praćenja imunološke rekonstitucije, potrebno je jednom tjedno provoditi kvantifikacijsku analizu CD3+ stanica tijekom prvog mjeseca nakon primjene lijeka Zalmoxis. U odsutnosti imunološke rekonstitucije, mora se primijeniti dodatna doza lijeka Zalmoxis s razmakom od 30 dana, do najviše četiri doze. U slučaju postizanja imunološke rekonstitucije, dokumentirane dvama uzastopnim mjerenjima broja CD3+ stanica $\geq 100/\mu\text{l}$, liječenje lijekom Zalmoxis mora se prekinuti.

• **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se ispitala sigurnost i učinkovitost u stvarnoj kliničkoj praksi kao i dugoročna sigurnost i učinkovitost u svih bolesnika liječenih lijekom Zalmoxis, nositelj odobrenja treba provesti ispitivanje TK011 i podnijeti rezultate tog ispitivanja pomoću registra EBMT koji uključuje sve bolesnike liječene lijekom Zalmoxis. Nadopune o napretku treba podnijeti jednom godišnje s godišnjom obnovom. Izvješće o kliničkom ispitivanju potrebno je podnijeti do četvrtog tromjesečja 2022.	četvrto tromjesečje 2022.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja dužan je, u naznačenom vremenskom roku, ispuniti mjere navedene u nastavku: Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zalmoxis kao pomoćnog liječenja kod haploidentične transplantacije hematopoetskih matičnih stanica u odraslih bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima visokog rizika, nositelj odobrenja treba podnijeti rezultate ispitivanja TK008, randomiziranog ispitivanja faze III haploidentične transplantacije hematopoetskih stanica sa strategijom dodavanja HSV-Tk donorskih limfocita u bolesnika s akutnom leukemijom visokog rizika. Uz to, unutar periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSURevi) treba podnijeti ažuriranja o prikupljanju sudionika. Izvješće o kliničkom ispitivanju treba podnijeti do ožujka 2021.	ožujak 2021.

Opis	Do datuma

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju

Alogene T-stanice genetski modificirane retrovirusnim vektorom koji kodira skraćeni oblik ljudskog receptora za faktor rasta živaca niskog afiniteta (Δ LNFR) i timidin kinazu virusa *herpes simplex* tip 1 (HSV-TK Mut2)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Vrećica sadrži volumen od 10-100 ml smrznute disperzije pri koncentraciji od 5-20 x 10⁶ stanica/ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski serumski albumin, dimetilsulfoksid, natrijev klorid.
Za daljnje informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Volumen vrećice: _____ ml

Doza: 1 x 10⁷ stanica/kg

Koncentracija: _____ x 10^x stanica/ml

Ukupan broj stanica: _____ x 10^x

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Lijek za određenog bolesnika, ne smije se primijeniti drugim bolesnicima

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Rok valjanosti nakon odmrzavanja: 2 sata na sobnoj temperaturi (15 °C–30 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u pari tekućeg dušika.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane stanice. Lokalne smjernice o biosigurnosti primjenjive na takve lijekove moraju se slijediti za neiskorišteni lijek i otpadni materijal.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1121/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serijski broj:
Oznaka bolesnika:
Oznaka donora:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**PLASTIČNA VREĆICA****1. NAZIV LIJEKA**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju

Alogene T-stanice genetski modificirane retrovirusnim vektorom koji kodira skraćeni oblik ljudskog receptora za faktor rasta živaca niskog afiniteta (Δ LNFR) i timidin kinazu virusa *herpes simplex* tip 1 (HSV-TK Mut2)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ova vrećica sadrži volumen od 10-100 ml smrznute disperzije pri koncentraciji od 5-20 x 10⁶ stanica/ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski serumski albumin, dimetilsulfoksid, natrijev klorid.
Za daljnje informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Volumen vrećice: _____ ml

Doza: 1 x 10⁷ stanica/kg

Koncentracija: _____ x 10^x stanica/ml

Ukupan broj stanica: _____ x 10^x

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Lijek za određenog bolesnika, ne smije se primijeniti drugim bolesnicima

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Rok valjanosti nakon odmrzavanja: 2 sata na sobnoj temperaturi (15 °C – 30 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u pari tekućeg dušika.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane stanice. Lokalne smjernice o biosigurnosti primjenjive na takve lijekove moraju se slijediti za neiskorišteni lijek i otpadni materijal.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1121/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serija:
Oznaka bolesnika:
Oznaka donora:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Nije primjenjivo

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
Primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Rok valjanosti nakon odmrzavanja: 2 sata

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serijski broj:
Oznaka bolesnika:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Ukupan broj stanica: ____ x 10^x

6. DRUGO

MolMed SpA

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju

Alogene T-stanice genetski modificirane retrovirusnim vektorom koji kodira skraćeni oblik ljudskog receptora za faktor rasta živaca niskog afiniteta (Δ LNGBFR) i timidin kinazu virusa *herpes simplex* tip 1 (HSV-TK Mut2)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili liječniku s iskustvom u liječenju raka krvi.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili liječnika s iskustvom u liječenju raka krvi. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zalmoxis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vam se da Zalmoxis
3. Kako se daje Zalmoxis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zalmoxis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. ŠTO JE ZALMOXIS I ZA ŠTO SE KORISTI

Zalmoxis se sastoji od bijelih krvnih stanica zvanih T-stanice, koje se dobivaju od donora. Te stanice će biti genetski modificirane uvođenjem gena „samoubojice“ (HSV-TK Mut2) u njihov genetski kod koji se kasnije može aktivirati u slučaju reakcije presatka protiv primatelja. To će osigurati da stanice budu eliminirane prije nego uzrokuju štetu stanicama bolesnika.

Zalmoxis je namijenjen odraslima s određenim vrstama raka krvi poznatima kao hematološke zloćudne bolesti visokog rizika. Primjenjuje se nakon haploidentične transplantacije koštane srži (transplantacija hematopoetskih stanica). „Haploidentične“ znači da su stanice dobivene od donora čije se tkivo djelomično podudara s tkivom bolesnika. Zalmoxis se primjenjuje u svrhu sprečavanja komplikacija transplantacija s nepotpunim podudaranjem, poznatim kao „reakcija presatka protiv primatelja“, gdje stanice donora napadaju stanice bolesnika.

2. ŠTO MORATE ZNATI PRIJE NEGO VAM SE DA ZALMOXIS

Nemojte primjenjivati Zalmoxis:

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako je prije infuzije vrijednost limfocita CD3+ u vašim pretragama jednaka ili veća od 100 po μ l.
- ako bolujete od reakcije presatka protiv primatelja, koja zahtijeva primjenu lijekova za supresiju imunološkog sustava.

Upozorenja i mjere opreza

Zalmoxis je isključivo lijek za određenog bolesnika i ne smije se ni pod kojim uvjetima primjenjivati u drugih bolesnika.

Vaš liječnik će pažljivo nadzirati terapiju. Prije primjene Zalmoxisa važno je liječnika obavijestiti o sljedećem:

- bolujete li od infekcija koje zahtijevaju primjenu ganciklovira (GCV) ili valganciklovira (VCV) (antivirotika) za vrijeme infuzije. U tom slučaju liječenje Zalmoxisom potrebno je odgoditi 24 sata nakon kraja antivirusne terapije.
- bolujete li od reakcije presatka protiv primatelja, koja zahtijeva primjenu lijekova za supresiju imunološkog sustava.
- ako uzimate lijekove za supresiju imunološkog sustava ili primjenjujete G-CSF (koji stimulira koštanu srž na proizvodnju krvnih stanica) nakon obavljene transplantacije matičnih stanica. U tom slučaju Zalmoxis je moguće primijeniti nakon odgovarajućeg vremena ispiranja (vrijeme potrebno za uklanjanje lijeka iz organizma).
- ako ste prethodno već iskusili neku nuspojavu nakon primjene Zalmoxisa te se ista nije povukla unutar 30 dana od njenog javljanja.

Kada se Zalmoxis ne može primijeniti

U nekim slučajevima možda nećete moći primiti infuziju Zalmoxisa prema dogovorenom rasporedu. Do toga može doći zbog problema u proizvodnji.

U takvim slučajevima Vaš će liječnik o tome biti informiran i može smatrati da je ipak bolje primijeniti liječenje ili odabrati zamjensko liječenje za Vas.

Djeca i adolescenti

Trenutno nema dostupnih podataka za ovu skupinu bolesnika. Primjena Zalmoxisa se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zalmoxis

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Molimo Vas da obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Sigurna primjena Zalmoxisa za vrijeme trudnoće i dojenja nije dokazana.

Zalmoxis se ne smije primjenjivati u trudnica i žena koje doje.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja Zalmoxisom.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zalmoxis ne bi trebao imati nikakav utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, trebali biste obratiti pažnju na svoje cjelokupno stanje ukoliko biste željeli obavljati radnje koje zahtijevaju prosuđivanje te korištenje motoričkih ili kognitivnih vještina.

Zalmoxis sadrži natrij

Zalmoxis, 5-20 x 10⁶ stanica/ml stanična disperzija za infuziju sadrži 13,3 mmol (305,63 mg) natrija po dozi. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

3. KAKO SE DAJE ZALMOXIS

Zalmoxis se može propisati i primijeniti samo u bolnici od strane liječnika ili medicinske sestre koja je prošla obuku za primjenu ovog lijeka. Praktične informacije o rukovanju i primjeni Zalmoxisa za liječnika ili medicinsku sestru pronaći ćete na kraju ove upute o lijeku.

Zalmoxis je proizveden isključivo za Vas te njegova primjena nije moguća u drugih bolesnika. Količina stanica koju je potrebno primijeniti ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Doza odgovara $1 \pm 0,2 \times 10^7$ stanica/kg.

Zalmoxis se daje intravenski (u venu) u obliku infuzije (kapanjem) tijekom približno 20-60 minuta između 21.-49. dana od transplantacije. Dodatne infuzije daju se jednom mjesečno, najviše 4 mjeseca. Odluku o daljnjem nastavku s liječenjem donosi Vaš liječnik ovisno o Vašem imunološkom sustavu.

Ako primite više lijeka Zalmoxis nego što ste trebali

S obzirom da ovaj lijek propisuje liječnik, svaka doza pripremljena je isključivo za Vas i svaki pripravak čini jednu dozu. Nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka.

Ako ste zaboravili primijeniti Zalmoxis

Ovaj lijek propisuje liječnik te se daje u bolnici pod strogim nadzorom prema unaprijed utvrđenom rasporedu, tako da ne biste zaboravili sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od ovih nuspojava mogu biti ozbiljne i mogu dovesti do hospitalizacije.

Ako imate pitanja o simptomima ili nuspojavama ili ako Vas bilo koji simptomi zabrinjavaju → odmah razgovarajte s liječnikom.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Akutna reakcija presatka protiv primatelja (komplikacija koja se može javiti nakon transplantacije matičnih stanica ili koštane srži pri kojoj netom transplantirane donorske stanice napadaju tijelo bolesnika).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Post-transplantacijski limfoproliferativni poremećaj (povećanje broja bijelih krvnih stanica u krvi nakon transplantacije)
- Kronična reakcija presatka protiv primatelja (komplikacija koja se može javiti nakon transplantacije matičnih stanica ili koštane srži pri kojoj netom transplantirane donorske stanice napadaju tijelo bolesnika)
- Intestinalno krvarenje (krvarenje u crijevima)
- Zatajenje jetre (oštećenje funkcije jetre)

- Febrilna neutropenija (vrućica povezana sa smanjenjem broja bijelih krvnih stanica)
- Smanjen hemoglobin (smanjen broj crvenih krvnih stanica)
- Smanjen broj trombocita (smanjenje broja trombocita u krvi)
- Bronhitis (infekcija pluća)
- Vrućica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. KAKO ČUVATI ZALMOXIS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u pari tekućeg dušika.

Infuzijska otopina mora se primijeniti odmah nakon odmrzavanja. Maksimalno vrijeme proteklo od odmrzavanja do infuzije je 2 sata pri sobnoj temperaturi (15 °C–30 °C).

Pakiranje se pregledava radi eventualnih nepravilnosti na vanjskoj kutiji, a naljepnica radi provjere podudarnosti podataka između bolesnika i donora.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti kao biološki opasan materijal koji sadrži genetski modificirane organizme te u skladu s lokalnim propisima.

Osoblje bolnice odgovorno je za pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom korištenja, kao i za pravilno zbrinjavanje.

6. SADRŽAJ PAKIRANJA I DRUGE INFORMACIJE

Što Zalmoxis sadrži

Djelatna se tvar sastoji od alogenih T-stanica genetski modificiranih retrovirusnim vektorom koji kodira skraćeni oblik ljudskog receptora za faktor rasta živaca niskog afiniteta (Δ LNGFR) i timidin kinazu virusa *herpes simplex* tip 1 (HSV-TK Mut2).

Svaka vrećica sadrži volumen od 10-100 ml smrznute disperzije u koncentraciji $5-20 \times 10^6$ stanica/ml.

Drugi **sastojci** su natrijev klorid, ljudski serumski albumin i dimetilsulfoksid (vidjeti dio 2).

Kako Zalmoxis izgleda i sadržaj pakiranja

Zalmoxis je stanična disperzija za infuziju koja izgleda kao neprozirna, bjelkasta, smrznuta disperzija stanica.

Zalmoxis se isporučuje kao jedna doza za liječenje pojedinog bolesnika u krio-vrećicama od etilenvinilacetata od 50-500 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Praktične informacije za medicinske ili zdravstvene radnike o rukovanju i primjeni Zalmoxisa.

Zalmoxis se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica zbog hematoloških zloćudnih bolesti.

Važno je da pročitate čitav sadržaj u vezi postupanja s lijekom prije same primjene Zalmoxisa.

Doza i tijek liječenja

Jedna vrećica sadrži donorske T-stanice genetski modificirane kako bi eksprimirale HSV-TK i Δ LNGFR u koncentraciji od $5-20 \times 10^6$ stanica/ml.

Tijek liječenja čine maksimalno četiri infuzije u intervalima od približno jednog mjeseca. Odluka o nastavku s novom terapijom ovisi o statusu imunološke rekonstitucije bolesnika koja je postignuta kada je broj cirkulirajućih T-limfocita jednak ili veći od 100 po μ l.

Upute za rukovanje

Prije rukovanja ili primjene Zalmoxisa

- Zalmoxis se isporučuje izravno medicinskoj ustanovi u kojoj će se primijeniti infuzija. Isporuka se vrši u pari tekućeg dušika. Vrećica se nalazi u drugoj vrećici (intermedijarni spremnik), a ona se nalazi u aluminijskoj kutiji (vanjski spremnik). Cijelo pakiranje zaštićeno je unutar spremnika tekućeg dušika koji je izrađen tako da održava odgovarajuću temperaturu tijekom transporta i čuvanja do same primjene infuzije. Ako se lijek ne priprema odmah za infuziju, premjestite vrećicu u paru tekućeg dušika. Nemojte ozračivati.
- Zalmoxis se dobiva iz ljudske krvi određenog donora i sastoji se od genetski modificiranih stanica. Donori se testiraju na prenosive infektivne agense u skladu s primjenjivim lokalnim propisima. Ipak, rizik prenošenja infektivnih virusa na zdravstvene radnike ne može se u potpunosti isključiti. U skladu s time, zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (npr. nositi rukavice i zaštitne naočale) prilikom rukovanja Zalmoxisom.
- Vanjsko i intermedijarno pakiranje potrebno je provjeriti kako bi se potvrdilo da se radi o odgovarajućem lijeku i da naljepnica koja se nalazi na gornjoj strani kutije te na intermedijarnoj vrećici odgovara određenom bolesniku.

Što provjeriti prije infuzije

- Uvjerite se da je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio certifikat o analizi, koji sadrži identifikatore bolesnika, rok valjanosti i odobrenje za infuziju.
- Provjerite odgovara li identitet bolesnika ključnim i jedinstvenim podacima o bolesniku navedenima na vrećici Zalmoxisa i na certifikatu o analizi.
- Jednom kada je bolesnik spreman za infuziju provjerite je li vrećica Zalmoxisa čitava i neoštećena. Vrećica mora izgledati kao neprozirna, bjelkasta, smrznuta disperzija stanica. Ako na vrećici ima jasnih pukotina ili se ne čini netaknuta, nemojte koristiti lijek.
- Vrećicu stavite u dva plastična omota (dvostruki omot) kako bi se izbjegao njen direktni doticaj s vodom.
- Pridržavajući gornju stranu vrećice s omotom izvan vode, stavite je u vodenu kupelj temperature 37 ± 1 °C, pritom pazeći da voda ne bi ulazila kroz zapečaćeni dio. Ako dođe do istjecanja tijekom odmrzavanja, lijek nemojte koristiti.

Primjena

- Nakon što se u potpunosti odmrzne, izvadite vrećicu Zalmoxisa iz dvostrukog omota, osušite je i dezinficirajte njen vanjski dio.
- Krenite s infuzijom što je prije moguće, izbjegavajući držanje vrećice u vodenoj kupelji nakon odmrzavanja.
- Mora se infundirati čitav volumen vrećice. Preporučeno vrijeme infuzije je oko 20-60 minuta.

Nakon infuzije

- Na kraju infuzije isperite vrećicu 2 ili 3 puta fiziološkom otopinom primjenom sterilne tehnike kako bi se Zalmoxis potpuno primijenio.
- Po završetku ispiranja, naljepnicu s podacima o određenom bolesniku koja se nalazi na vrećici potrebno je skinuti i zalijepiti u karton tog bolesnika.
- Krio-vrećica kao i neiskorišteni lijek ili otpadni materijal sadrže genetski modificirane organizme te ih je potrebno zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Nemojte infundirati Zalmoxis ako:

- Niste primili certifikat o analizi.
- Certifikat o analizi nosi oznaku da je odbijen.
- Rok valjanosti je prošao.

- Jedinstveni podaci o bolesniku koji se nalaze na vrećici za infuziju ne odgovaraju podacima naručenog bolesnikua.
- Integritet lijeka je narušen na bilo koji način.

Rok valjanosti i posebne mjere opreza u vezi čuvanja

- Zalmoxis ima rok valjanosti od 18 mjeseci kada se čuva u pari tekućeg dušika.
- Zalmoxis se mora upotrijebiti odmah nakon što ga se izvadi iz spremnika za dostavu. Ukoliko je nećete odmah koristiti, vrećicu Zalmoxisa premjestite iz spremnika za dostavu u paru tekućeg dušika.
- Rok valjanosti nakon odmrzavanja je 2 sata.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG IV

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O IZDAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove o sljedećem:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP (Povjerenstvo za humane lijekove) da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti izdavanje uvjetnog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, a što je dodatno objašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.

Lijek koji više nije odobren