

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalmoxis 5-20×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A humán kis affinitású idegi növekedési faktor receptor csontkötött formáját (ΔLNGFR) és a herpes simplex-I vírus timidinkinázt (HSV TK Mut2) kódoló retrovirális vektorral genetikailag módosított allogén T-sejtek.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A Zalmoxis zsákonként 10-100 ml térfogatú fagyasztott diszperziót tartalmaz, melynek koncentrációja 5–20×10⁶ sejt/ml. A sejtek emberi eredetűek, melyeket genetikailag módosítottak a HSV-TK és a ΔLNGFR géneket kódoló, replikációra képtelen γ-retrovirális vektorral, így ezek a szekvenciák beépülnek a gazdasejt genomjába.

A sejtösszetétel és a sejtek végső száma a beteg testtömegétől függ. A T-sejtek mellett NK-sejtek, valamint reziduális monociták és B-sejtek is jelen lehetnek.

Ismert hatású segédanyag

Zsákonként és adagonként hozzávetőlegesen 13,3 mmol (305,63 mg) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.
Átlátszatlan, törtfehér színű fagyasztott diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zalmoxis alkalmazása kiegészítő kezelésként javasolt haploidentikus hemopoetikus őssejtek transzplantációja (HSCT) során olyan felnőtt betegeknél, akiknél magas a hematológiai malignitások kockázata (lásd az 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zalmoxis-t a hematológiai malignitások HSCT-vel történő kezelésében járatos orvos felügyelete mellett kell beadni.

Adagolás

A javasolt dózis és adagolás $1 \pm 0,2 \times 10^7$ sejt/kg intravénás infúzióban, a transzplantáció után 21-49 nappal alkalmazva, amennyiben nem következik be az immunrendszer spontán rekonstitúciója és/vagy graft-versus-host betegség (GvHD) kialakulása. A további infúziókat hozzávetőlegesen egy havi időközönként, legfeljebb négy alkalommal kell beadni mindaddig, amíg a vérben keringő T-limfociták száma eléri vagy meghaladja a 100 db/ μ l értéket.

A Zalmoxis nem adható be, ha a haploidentikus HSCT-t követően az infúzió beadására kijelölt napon a vérben keringő T limfociták száma ≥ 100 db/ μ l.

Gyermekek és serdülők

A készítmény biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (18 évesnél fiatalabbak) esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Ezért a Zalmoxis alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél.

Az alkalmazás módja

A Zalmoxis kizárólag betegspecifikus gyógyszerkészítményként alkalmazható HSCT után, intravénás infúzióban.

A Zalmoxis-t intravénásan kell beadni 20-60 perc alatt. A zsák teljes tartalmát be kell adni.

Nem szabad folytatni a megszakított infúzió beadását, ha az infúziós zsákot több mint 2 órán át szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C-on) tárolták.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az infúzió beadása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg azonos-e a Zalmoxis zsákjának címkéjén olvasható kulcsfontosságú egyedi azonosító információkban és a kapcsolódó analitikai bizonylatban (CoA-ban) meghatározottal.

Vegye ki a zsákot a folyékony nitrogénből, helyezze kettős tasakba, majd olvassza ki 37°C-ra előmelegített vízfürdőben. A teljes sejtdiszperzió kiolvadását, majd a zsák szárítását és fertőtlenítését követően a készítmény készen áll az infúziós beadásra a kezelőorvos által előírt sebességgel. A készítmény beadása után mossa át a zsákot 2-3 alkalommal nátrium-klorid-oldattal, hogy a Zalmoxis teljes mennyisége bejusson a beteg szervezetébe. A zsák teljes tartalmát be kell adni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az immunrendszer rekonstitúciója, melynek meghatározása: a keringő T-limfociták száma ≥ 100 db/ μ l az infúzió beadására kijelölt napon, haploidentikus HSCT-t követően.

Szisztémás immunszuppresszív kezelést szükségessé tevő GvHD.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általánosságok

A Zalmoxis betegspecifikus termék, amelyet semmilyen körülmények között sem szabad másik betegnek beadni. Nem szabad beadni a következő állapotokban:

- olyan fertőzésekben, amelyek miatt ganciklovirt (GCV) vagy valganciklovirt (VCV) kell beadni az infúzió idejében;
- szisztémás immunszuppresszív kezelést szükségessé tevő GvHD;
- folyamatban levő szisztémás immunszuppressziós kezelés vagy granulocitakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) beadása haploidentikus HSCT-t követően.

Az a) állapottal jellemezhető betegek 24 órával az antivirális kezelés befejezése után kaphatnak Zalmoxis-t; a b) és c) jelölésű állapotokkal érintett betegeknél a Zalmoxis adását megfelelő kimosási időszaknak kell megelőznie.

A Zalmoxis $5\text{--}20 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós sejtfúzió adagonként 13,3 mmol (305,63 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni a kontrollált nátriumtartalmú étrendet követő betegeknél.

Erősen ajánlott a Zalmoxis infúzió beadásának végeztével levenni a készítmény címkéjét a zsákról és áthelyezni a beteglapra.

A kezelést fel kell függeszteni, ha bármilyen, a Zalmoxis beadásával kapcsolatos 3–4. súlyossági fokozatú esemény, illetve ha olyan 2. súlyossági fokozatú nemkívánatos esemény következik be, amely nem javul 1. vagy alacsonyabb fokozatúvá a következő 30 nap során.

A Zalmoxis donor eredetű vérsejtekből származik. Még abban az esetben is elővigyázatosan kell kezelni a Zalmoxis-t, ha a donorokat előzetesen megvizsgálták, és átvihető fertőző betegségek tekintetében negatívnak találták. Ezért a fertőző betegségek lehetséges átvitelének megelőzése érdekében a Zalmoxis-t kezelő egészségügyi szakembereknek meg kell tenniük a szükséges óvintézkedéseket (kesztyűt és védőszemüveget kell viselniük).

Mely esetekben nem szabad átadni vagy infúzióban beadni a Zalmoxis-t?

Bizonyos esetekben a beteg gyártástechnológiai okok miatt nem szedheti a Zalmoxis-t.

Olyan esetek is előfordulhatnak, melyekben a kezelőorvos továbbra is megfelelőnek tartja a kezelést, vagy egy másik kezelést választ.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Férfi és női fogamzásgátlás

A vírus szóródásával járó vertikális vírustranszmisszió kockázata elméletileg elhanyagolható, de nem lehet kizárni. Fogamzóképes nőknél 14 nappal a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet (szérumból vagy vizeletből) kell végezni, amelynek negatív eredményt kell adnia. A Zalmoxis-szal kezelni kívánt férfi és női betegeknél, valamint partnereiknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zalmoxis kezelés alatt, és utána még legfeljebb 6 hónapig.

Terhesség

A Zalmoxis terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nem végeztek állatkísérleteket. A haploidentikus csontvelő-transzplantációt, mint klinikai alkalmazási célt figyelembe véve nem várható, hogy terhesség alatt lenne szükség a kezelés alkalmazására. Elővigyázatosságból a Zalmoxis nem adható be terhes, valamint fogamzóképes, de fogamzásgátlást nem használó nőknek.

Kimutatták, hogy a Zalmoxis sejtei az utolsó alkalmazást követően még évekig jelen lehetnek a keringésben. A Zalmoxis kezelést követő terhesség esetében nem várható a terhességet és a fejlődő magzatot érintő mellékhatás, mert a limfociták nem hatolnak át a placentán.

Szoptatás

A Zalmoxis szoptatás során történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az immunsejtek kis mennyiségben kiválasztódnak a humán anyatejbe.

A Zalmoxis-szal végzett kezelés során vagy azt követően nem javasolt a szoptatás.

Termékenység

A Zalmoxis termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre információ. Azonban a haploidentikus csontvelő-transzplantációval összefüggésben végzett myeloablációs előkészítés összefügg a terméketlenség kialakulásával.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zalmoxis nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A gyógyszer farmakológiai sajátosságai alapján nem várható káros hatás a fenti tevékenységek végzéséből. A beteg ítélőképességet, motoros vagy kognitív képességeket igénylő feladatok ellátása iránti képességének értékelésekor figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és a Zalmoxis mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A TK007 klinikai vizsgálatban 30 olyan nagy kockázatú hematológiai malignitásokkal érintett beteg kapott Zalmoxis-t havonként, legfeljebb négy infúzió formájában, akiknél HSCT-t végeztek.

A TK007 klinikai vizsgálat során a Zalmoxis-szal kezelt betegek leggyakoribb mellékhatásként az akut GvHD-ről számoltak be.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A TK007 klinikai vizsgálatban rögzített nemkívánatos hatásokat az 1. táblázat ismerteti szervrendszer és előfordulási gyakoriság szerint.

Minden egyes gyakorisági csoportban a mellékhatásokat súlyosság szerinti csökkenő sorrendben jelennek meg.

1. táblázat A Zalmoxis mellékhatásai a TK007 vizsgálatban

Szervrendszer	Gyakoriság és mellékhatások	
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is)		Poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Akut GvHD (a betegek 33%-ánál)	Krónikus GvHD
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Intestinalis vérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Májelégtelenség
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Lázas neutropénia Csökkent hemoglobinszint Csökkent vérlemezkeszám
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Bronchitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Pyrexia

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Összesen 10 betegnél (33%-nál) alakult ki GvHD akut epizódja, a kialakulásig eltelt idő mediánja 90 nap volt a HSCT után és 42 nap a Zalmoxis sejtek utolsó infúziós beadása után. Az akut GvHD súlyossága egy esetben (3%) 1. fokozatú, hét esetben (23%) 2. fokozatú, egy esetben (3%) 3. fokozatú

és egy esetben (3%) 4. fokozatú volt. Az összes akut GvHD-s eset teljesen rendeződött, ennek medián időtartama 12 nap volt. Csak egy beteg (3%) esetében jelentkezett kiterjedt krónikus GvHD, 159 nappal az utolsó HSCT és 129 nappal az utolsó infúzió után, majd 107 nap elteltével teljesen rendeződött. Nem fordult elő GvHD-val összefüggő haláleset vagy tartós szövődmény. Az akut és a krónikus GvHD-események egyaránt olyan betegeknél alakultak ki, akiknél bekövetkezett az immunrendszer rekonstitúciója.

A Zalmoxis-szal összefüggő GvHD-nek az öngyilkos gén aktiválása útján történő kezeléséhez a betegek intravénás GCV-t vagy a kényelmesebb gyógyszeralkalmazás érdekében per os VCV-t kaptak. A 2-4. fokozatú akut és kiterjedt krónikus GvHD összes jele és tünete teljes mértékben megoldódott a GCV-vel vagy VCV-vel végzett kezelés hatására, melynek medián időtartama 15 nap volt. Egy beteg, aki 1. fokozatú akut GvHD-ban szenvedett, nem kapott semmilyen kezelést. Hét betegnél vált szükségessé szteroidok, mikofenolát és/vagy ciklosporin alkotta immunszuppressziós kezelés alkalmazása.

Gyermekek és serdülők

Mindeddig nem vizsgáltak specifikus gyermekgyógyászati csoportot. A TK007 vizsgálatban csak egyetlen 17 éves, T-sejtes limfoblasztos limfómában szenvedő fiúnál alkalmaztak Zamoxis infúziót két alkalommal. Ennél a betegnél nem számoltak be mellékhatásokról.

Egyéb különleges populációk

A TK007 klinikai vizsgálatban csak egy 66 éves nőnél alkalmaztak Zamoxis infúziót egy alkalommal. A beteg nem tapasztalt nemkívánatos reakciókat. Nem állapították meg a Zamoxis alkalmazásának feltételeit 65 éves és idősebb betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem ismertek a túlادagolás tünetei. Túlادagolásban a betegeket alapos megfigyelés alatt kell tartani, nem jelentkeznek-e náluk mellékhatások jelei vagy tünetei, majd haladéktalanul meg kell kezdeni a tünetek kezelését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: **Még nincs meghatározva**

Hatásmechanizmus

A Zalmoxis elsődleges hatásmechanizmusa a kitapadás (engraftment) és az immunrendszer rekonstitúciójának stimulálása iránti képességén alapul.

A Zalmoxis-t a donor T-limfociták alkotják, amelyeket genetikailag módosítottak ahhoz, hogy kifejezze a HSV-TK Mut2 nevű öngyilkos gént. Ez lehetővé teszi az osztódó sejtek szelektív elpusztítását a GCV nevű prodrug beadásakor, amelyet a HSV-TK enzimatikusan, foszforilezéssel egy aktív trifoszfát analóggá alakít. A GCV-trifoszfát kompetitíven gátolja a dezoxiguanozin-trifoszfát (dGTP) beépülését a meghosszabbodó DNS-be és ezzel elpusztítja az osztódó sejteket.

GvHD kialakulása esetén GCV-t vagy VCV-t alkalmaznak. A GvHD-t okozó aktivált, transzdukcióval módosított T-limfociták toxikus módosulatra alakítják át a GCV-t, amely apoptózist eredményez. Ez a stratégia lehetővé teszi a GvHD-választ kezdeményező T-limfociták közvetlen megcélzását.

Farmakodinámiai hatások

Összességében a TK007 klinikai vizsgálatban kezelt 30 beteg a HSCT bekövetkezése után 43 nap medián időn belül kapta meg az első Zalmoxis sejtfúziót. A Zalmoxis sejtek első és későbbi infúziós beadásai között eltelt idő mediánja 30 nap volt.

Az immunrendszer-rekonstituált betegek a HSCT után 77 napos medián időtartam alatt érték el azt, hogy a CD3⁺ sejtjeik száma $\geq 100/\mu\text{l}$ legyen.

Immunrendszer-rekonstitúcióban a Zalmoxis a keringő limfociták jelentős részét teszi ki, míg későbbi időpontokban a Zalmoxis aránya progresszíven csökken és transzdukcióval nem módosított limfociták alakulnak ki a donortól származó prekursorokból. A Zalmoxis alkalmazása után egy évvel az újonnan rekonstituált T-sejt repertoárban a transzdukcióval nem módosított, donor eredetű sejtek dominálnak, amelyek az egészséges szervezettel összehasonlítható poliklonális mintázatot mutatnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Zalmoxis-t a TK007 nevű I/II. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték olyan magas relapszuskockázatú, malignus hematológiai folyamatokkal érintett felnőtt betegeknél, akiknek nem teljesen egyező (haploidentikus) humán leukocita antigén (HLA) donortól származó őssejtet ültettek be. A Zalmoxis-szal kezelhető nagy kockázatú malignus hematológiai folyamatok közé tartozik az akut mieloid leukémia (AML), a másodlagos AML, az akut limfoblasztos leukémia, a mielodiszpláziás szindróma és a non-Hodgkin limfóma.

A kezelési tervben a donor genetikailag módosított T-limfocitáinak beadása ($1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$ sejt/ttkg tartományban) szerepelt. A TK007 vizsgálat elsődleges célkitűzései a következők voltak: az immunrendszeri rekonstitúció (meghatározása: a vérben keringő CD3⁺ száma $\geq 100/\mu\text{l}$ két egymást követő megfigyelés alkalmával) incidenciájának és az addig eltelt idő értékelése, valamint a GvHD incidenciája és a GCV-re adott válasz. A Zalmoxis infúzió alkalmazhatóságának feltétele az immunrendszeri rekonstitúció hiánya és a GvHD volt.

A Zalmoxis-szal kezelt 30 beteg közül 23 fő (77%) esetében alakult ki immunrendszeri rekonstitúció, az első infúzió beadása óta az addig eltelt idő mediánja 31 nap volt. Azoknál a betegeknél, akiknél kialakult immunrendszeri rekonstitúció, 17% nem relapszus eredetű mortalitásról (NRM) számoltak be; ezeknek a betegeknél a 35%-ánál nem volt jelen a betegség 5 év után és 34%-uk volt életben 10 év elteltével.

A 36 Zalmoxis-t kapó beteget (22 a TK007 vizsgálatból és 14 a jelenleg is folyó III. fázisú TK008 vizsgálatból) és a 127 kontrollbeteget magukban foglaló illesztett páros elemzések eredményei azt mutatták, hogy azon Zalmoxis-szal kezelt betegek számára, akik relapszus nélkül túléltek a transzplantációt követő első 3 hetet, a kezelés az 1 éves teljes túlélés (OS) (40% vs. 51% [$p = 0,03$]), valamint az 1 éves NRM (42% vs. 23% [$p = 0,04$]) tekintetében előnyösnek bizonyult. A leukémiamentes túlélés és a relapszus esélyének tekintetében nem volt jelentős különbség.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Zalmoxis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a következő indikációban: kiegészítő kezelésként hemopoetikus sejtek transzplantációja esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A készítmény természete és javasolt alkalmazása miatt a hagyományos, a felszívódást, eloszlást, metabolizmust és kiválasztást figyelembe vevő farmakokinetikai vizsgálatok nem értelmezhetők.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek hagyományos toxikológiai, karcinogenitási, mutagenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat.

A GvHD esetében két különböző immunhiányos állatmodellen végeztek nem klinikai biztonságossági vizsgálatokat. Az ezekből nyert adatok nem utaltak arra, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat lenne várható, mindazonáltal csak nagyon korlátozott értékelést tettek lehetővé. Az onkológiai potenciál *in vitro* értékelése arra utal, hogy a malignus átalakulás kockázata alacsony.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Humán szérumalbumin
Dimetil-szulfoxid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap folyékony nitrogén gőzében tárolva.

Felolvasztás után azonnal be kell adni a készítményt. Felhasználás közben legfeljebb 2 órán keresztül és szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C-on) szabad tárolni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Folyékony nitrogén gőzében tárolando.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Egyetlen individuális kezelés adagja 50-500 ml-es etilén-vinil-acetát fagyasztózsákban, ami egy fémdobozban levő műanyagzsákban van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Zalmoxis betegspecifikus gyógyszerkészítmény. Az infúzió beadása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg azonos-e a kulcsfontosságú egyedi donorazonosító információkban meghatározottal.

A Zalmoxis donor eredetű vérsejtekből származik. Még abban az esetben is elővigyázatosan kell kezelni a Zalmoxis-t, ha a donorkat előzetesen megvizsgálták, és átvihető fertőző betegségek tekintetében negatívnak találták (lásd a 4.4 pontban).

Ez a gyógyszerkészítmény genetikailag módosított sejteket tartalmaz. Be kell tartani az ilyen készítményekre vonatkozó helyi biológiai biztonsági irányelveket a fel nem használt gyógyszerkészítmény vagy hulladékanyag kezelése során.

Megfelelő fertőtlenítő szerrel dekontaminálni kell azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek esetleg érintkeztek a Zalmoxis-szal.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/16/1121/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszünt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ÉS EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉSA GYÁRTÁSI
TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milánó
Olaszország

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Olaszország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milánó
Olaszország

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Olaszország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer
betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás,
4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv
107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon
nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi
frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos
gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS

HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A Zalmoxis forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyetértésre kell jutnia az illetékes nemzeti hatóságával az egészségügyi szakembereknek szánt oktatóanyagok tartalmát és formátumát illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban, ahol a Zalmoxis forgalomban van, biztosítani kell az összes olyan egészségügyi dolgozó számára, aki várhatóan majd felírja, kiadagolja és beadja a Zalmoxis-t, hogy megkapja az alábbi fő pontokat tartalmazó oktató dokumentumokat:

1. A graft-versus-host betegséggel (GvHD) kapcsolatos biztonságossági aggályokra vonatkozó információk

A Zalmoxis-szal végzett kezelés alatt és után az orvosnak állandóan ügyelnie kell a GvHD akut és krónikus tüneteire, és gondoskodnia kell róla, hogy az osztályon rendelkezésre álljon ganciclovir vagy valganciclovir a GvHD korai kezelésére.

Ha a Zalmoxis-szal végzett kezelés alatt vagy után bármikor legalább 2-es besorolású akut GvHD vagy krónikus GvHD alakul ki, a beteget 10 mg/kg/nap dózisú ganciclovirrel (2 intravénás adagra szétosztva), vagy pedig orálisan alkalmazott, 14 napon át napi kétszer 900 mg valganciclovirrel kell kezelni.

Ha a GvHD 3 napnyi, önmagában alkalmazott ganciclovirrel vagy valganciclovirrel végzett kezelés után progrediál, standard immunszuppresszív terápiával kell kiegészíteni a kezelést.

A Zalmoxis-t a ganciclovir vagy valganciclovir adásának vagy az immunszuppresszív kezelésnek a megszakítása után egy 24 órás szünetet követően szabad alkalmazni.

2. A ganciclovir és valganciclovir egyidejű alkalmazásával kapcsolatos biztonságossági aggályokra vonatkozó információk

A kezelőorvosnak gondoskodnia kell arról, hogy a betegek ne kapjanak ganciclovirt vagy valganciclovirt a Zalmoxis alkalmazását megelőző 24 órában. Veseelégtelenség esetén hosszabb szünetre lehet szükség.

3. Immunszuppresszív terápia egyidejű alkalmazásával kapcsolatos biztonságossági aggályokra vonatkozó információk

A betegek nem kaphatnak Zalmoxis-t az alábbi esetekben:

- GVHD kialakulása, ami szisztémás immunszuppresszív terápiát igényel

- Folyamatban levő szisztémás immunszuppresszív terápia, vagy granulocitakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) adása haploidentikus hemopoetikus őssejtek transzplantációja után

A betegeket szabad Zalmoxis-szal kezelni 24 órával az antivirális vagy immunszuppresszív terápia abbahagyása után.

Tilos Zalmoxis-t adni olyan betegeknek, akiknél egyidejűleg szisztémás immunszuppresszív terápiát folytatnak, mivel a Zalmoxis kezelés hatékonysága csökkent lehet az immunrendszer rekonstitúciójának korai szakaszában. Az immunszuppresszív terápia a Zalmoxis-szal bejuttatott immunkompetens sejtekre is hatással van. Ezen gyógyszerkészítmény beadása előtt megfelelő hosszúságú kimosási időszakot kell hagyni.

4. A mellékhatások bejelentésének, valamint a betegek (EBMT regisztrációval egybekötött) TK011 vizsgálatba történő bevonásának fontosságával kapcsolatos megjegyzések

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

5. A Zalmoxis beadási eljárásának részletes, lépésről lépésre történő leírása az alábbiak kihangsúlyozásával:

- A Zalmoxis beadásához szükséges tér mérete
- A Zalmoxis tasak tárolása, szállítása és kiolvasztása
- A Zalmoxis hatékonyságának megfigyelése (az immunrendszer rekonstitúciója – IR)

Az immunrendszer rekonstitúciójának monitorozása érdekében hetente el kell végezni a CD3+ sejtek mennyiségi elemzését a Zalmoxis beadását követő első hónapban. A rekonstitúció elmaradása esetén egy további Zalmoxis dózisok alkalmazhatók 30 napos kihagyásokkal, legfeljebb négy dózsig. A rekonstitúció bekövetkezése esetén (amit két egymást követő, $\geq 100/\mu\text{l}$ -es CD3+ sejtszám igazol) a Zalmoxis kezelést abba kell hagyni.

Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó kötelezettség

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A biztonságosság és hatékonyság valós klinikai gyakorlatban történő értékelése, valamint a hosszú távú biztonságosság és hatékonyság összes Zalmoxis-szal kezelt betegnél történő felmérése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie a TK011 jelű vizsgálatot, majd az EBMT nyilvántartáson keresztül be kell küldenie az eredményeket, beleértve az összes Zalmoxis-szal kezelt betegét. A folyamat előrehaladásával kapcsolatos frissítéseket évente, az éves megújítással együtt kell beküldeni. A klinikai vizsgálat beszámolóját legkésőbb 2022. 4. negyedévében be kell küldeni.	2022. 4. negyedév

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket: Ahhoz, hogy igazolják a haploidentikus hemopoetikus őssejt transzplantáción átesett, malignáns hematológiai elváltozások szempontjából nagy kockázattal bíró felnőtt betegek kiegészítő kezeléseként alkalmazott Zalmoxis hatékonyságát és biztonságosságát, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell küldenie a TK008 jelű vizsgálat (HSV-Tk donor limfocita visszaadási módszerrel alkalmazott haploidentikus hemopoetikus őssejt transzplantáció III. fázisú, randomizált vizsgálata nagy kockázatú akut leukémiával élő betegeknél) eredményeit. Emellett a bevonással kapcsolatos friss információkat az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel együtt kell beküldeni. A klinikai vizsgálat beszámolóját 2021. márciusáig be kell küldeni.	2021. március

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalmoxis 5-20×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió

A humán kis affinitású idegi növekedési faktor receptor csonkított formáját (ΔLNGFR) és a herpes simplex-I vírus timidin-kinázt (HSV-TK Mut2) kódoló retrovirális vektorral genetikailag módosított allogén T-sejtek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A zsák 10-100 ml térfogatú fagyasztott diszperziót tartalmaz, melynek koncentrációja 5-20×10⁶ sejt/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán szérum albumin, dimetil-szulfoxid, nátrium-klorid. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

A zsák térfogata: _____ ml

Dózis: 1×10⁷ sejt/kg

Koncentráció: _____ ×10^x sejt/ml

Összesített sejtszám: _____ ×10^x

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás felhasználásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Betegspecifikus készítmény, amelyet nem szabad más betegeknek beadni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Kiolvasztás utáni lejárati idő: Szobahőmérsékleten (15°C-30°C-on) 2 óra

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Folyékony nitrogén gőzében tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszerkészítmény genetikailag módosított sejteket tartalmaz. Be kell tartani az ilyen készítményekre vonatkozó helyi biológiai biztonsági irányelveket a fel nem használt gyógyszerkészítmény vagy hulladékanyag kezelése során.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1121/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Betegkód:
Donorkód:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

MŰANYAG ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zalmoxis 5-20×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió

A humán kis affinitású idegi növekedési faktor receptor csonkított formáját (Δ LNGFR) és a herpes simplex-I vírus timidin-kinázt (HSV-TK Mut2) kódoló retrovirális vektorral genetikailag módosított allogén T-sejtek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A zsák 10-100 ml térfogatú fagyasztott diszperziót tartalmaz, melynek koncentrációja 5-20×10⁶ sejt/ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Humán szérumalbumin, dimetil-szulfoxid, nátrium-klorid.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

A zsák térfogata: _____ ml

Dózis: 1×10⁷ sejt/kg

Koncentráció: _____ ×10^x sejt/ml

Összesített sejtszám: _____ ×10^x

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás felhasználásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Betegspecifikus készítmény, amelyet nem szabad más betegeknek beadni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Kiolvasztás utáni lejárat: Szobahőmérsékleten (15°C-30°C-on) 2 óra

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Folyékony nitrogén gőzében tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszerkészítmény genetikailag módosított sejteket tartalmaz. Be kell tartani az ilyen készítményekre vonatkozó helyi biológiai biztonsági irányelveket a fel nem használt gyógyszerkészítmény vagy hulladékanyag kezelése során.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1121/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Beteg kód:
Donorkód:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

Nem értelmezhető

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zalmoxis 5-20×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
Intravénás felhasználásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Kiolvasztás utáni lejárat: 2 óra

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.:
Beteg kód:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Összesített sejtszám: _____ ×10^x

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

MolMed SpA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zalmoxis 5-20×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió

A humán kis affinitású idegi növekedési faktor receptor csonkított formáját (Δ LNGFR) és a herpes simplex-I vírus timidinkinázt (HSV-TK Mut2) kódoló retrovirális vektorral genetikailag módosított allogén T-sejtek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a vérrák kezelésében járatos orvoshoz.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy egy a vérrák kezelésében járatos orvost. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zalmoxis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zalmoxis alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zalmoxis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zalmoxis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zalmoxis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zalmoxis a donortól nyert fehérvérsejteket tartalmazza, amelyeket T-sejteknek neveznek. Ezeket a sejteket genetikailag módosítják azzal, hogy egy úgynevezett „öngyilkos” gént (a HSV-TK Mut2 gént) építenek be a genetikai állományukba. Ezt a gént később, a beültetett szövet gazdaszervezet elleni reakciója esetén lehet aktiválni. Ez biztosítja, hogy a sejteket még az előtt elpusztíthassák, hogy azok károsítanák a beteg sejtjeit.

A Zalmoxis alkalmazása a vér bizonyos fajtájú daganatbetegségeiben, az úgynevezett nagy kockázatú hematológiai malignitásokban szenvedő felnőttek számára javasolt. Haploidentikus csontvelő-átültetés (a vérképző sejtek átültetése) után adják be a betegeknek. A „haploidentikus” azt jelenti, hogy a sejteket egy olyan donortól vették le, akinek a szövetei részben megegyeznek a beteg szöveteivel. A Zalmoxis-t azért alkalmazzák, hogy kivédjék a nem teljes mértékben egyező átültetések során a beültetett szövet gazdaszervezet elleni reakcióját („graft-versus-host betegség” néven is ismert), amelyben a donortól származó sejtek megtámadják a beteg saját sejtjeit.

2. Tudnivalók a Zalmoxis alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Zalmoxis-t:

- Ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- Ha az infúzió beadása előtt a teszteredményeken szereplő CD3⁺ limfociták száma egyenlő vagy nagyobb mint mikroliterenként 100.
- Ha a beültetett szövet gazdaszervezet elleni reakciót váltott ki Önnél, és emiatt az immunrendszer elnyomására szolgáló gyógyszereket kell alkalmaznia.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zalmoxis betegspecifikus termék, amelyet semmilyen körülmények között sem szabad másik betegnek beadni.

Kezelőorvosa gondosan ellenőrzi a kezelését. A Zalmoxis beadása előtt szóljon kezelőorvosának, amennyiben:

- Olyan fertőzésekben szenved, amelyek miatt ganciklovirt (GCV) vagy valganciklovirt (VCV) (vírusellenes gyógyszereket) kell beadni az infúzió idejében. Ebben az esetben a Zalmoxis kezelésre később, 24 órával a vírusellenes kezelés után kerül sor.
- Ha a beültetett szövet gazdaszervezet elleni reakciót váltott ki Önnél, és emiatt az immunrendszer elnyomására szolgáló gyógyszereket kell alkalmaznia.
- Ha gyógyszert szed az immunrendszere működésének elnyomására vagy ha G-CSF készítményt alkalmaz (amely vérsejtek előállítására serkenti a csontvelőt) az összejtátültetés után. Ebben az esetben a Zalmoxis megfelelő kimosási időszak (a gyógyszer szervezetből való kiürüléséhez szükséges idő) letelte után adható be.
- Ha korábban bármilyen mellékhatást tapasztalt a Zalmoxis beadását követően és a mellékhatás nem múlt el a kialakulását követő 30 napon belül.

Mikor nem szabad beadni a Zalmoxis-t?

Bizonyos esetekben nem kaphatja meg az előre tervezett Zalmoxis infúzióját. Ennek oka lehet gyártástechnológiai eredetű.

Erről a kezelőorvosa tájékoztatást kap, és továbbra is gondolhatja úgy, hogy ez a kezelés a legmegfelelőbb az Ön számára, illetve választhat egy másik kezelést is.

Gyermekek és serdülők

Jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok ezekről a betegekről. A Zalmoxis alkalmazása nem javasolt gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Zalmoxis

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A Zalmoxis biztonságos alkalmazását nem bizonyították be terhesség és szoptatás esetében.

A Zalmoxis nem alkalmazható terhes és szoptató nőknél.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zalmoxis kezelés alatt, és utána még 6 hónapig.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zalmoxis nem befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal figyeljen oda az általános állapotára, amikor ítélőképességet, mozgási és szellemi képességeket igénylő tevékenységet kell végeznie.

A Zalmoxis nátriumot tartalmaz

A Zalmoxis $5-20 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós sejtinfúzió adagonként 13,3 mmol (305,63 mg) nátriumot tartalmaz. Ezt figyelembe kell venni a kontrollált nátriumtartalmú étrendet követő betegeknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zalmoxis-t?

A Zalmoxis-t kizárólag orvos írhatja fel és olyan orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a kórházban, akit kiképeztek ennek a gyógyszernek a beadására. A beteg tájékoztató végén a Zalmoxis kezelésével és beadásával kapcsolatos gyakorlati tanácsok olvashatók a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember számára.

A Zalmoxis-t kifejezetten Önnek állították elő, más betegnek nem szabad beadni. A beadandó sejtek száma az Ön testtömegétől függ. Az adag $1 \pm 0,2 \times 10^7$ sejt/kg-nak felel meg.

A Zalmoxis-t intravénásan (vénába) csepegtetett infúzió formájában adják be körülbelül 20-60 perc alatt, a transzplantációt követő 21-49. nap valamelyikén. A további infúziókat havonta egyszer, legfeljebb 4 hónapig alkalmazzák. A következő kezelés beadásáról kezelőorvosa/orsosa hozza meg a döntést az Ön immunrendszerének állapota alapján.

Ha az előírtnál több Zalmoxis-t kapott

A készítmény alkalmazását orvos írja elő, mindegyik adagot kizárólag Önnek készítenek el és minden kiszerelés egyetlen adagot tartalmaz. Nem valószínű, hogy túl sokat kapna a készítményből.

Ha elfelejtette alkalmazni a Zalmoxist

A készítmény alkalmazását orvos írja elő és kórházban, szigorú felügyelet mellett, előre meghatározott rend szerint adják be Önnek, így Ön nem feledkezhet el az adagjáról.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások némelyike súlyos lehet és kórházi kezelést tehet szükségessé.

Ha bármilyen kérdése van a tünetekkel vagy a mellékhatásokkal kapcsolatban, illetve ha bármilyen aggálya merül fel egy tünetet illetően,

→ Azonnal beszéljen orvosával.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 embert érinthetnek)

Akut „graft-versus-host reakció” (összejt- vagy csontvelő-átültetés után kialakuló lehetséges szövődmény, amely esetben az újonnan átültetett donorsejtek megtámadják a beteg szervezetét).

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 embert érinthetnek)

- Poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség (a transzplantációt követően megemelkedik a vérben keringő fehérvérsejtek száma)
- Krónikus graft-versus-host betegség (össejt- vagy csontvelőátültetés után kialakuló lehetséges szövődmény, mely során az újonnan átültetett donorsejtek megtámadják a beteg szervezetét)
- Intestinalis vérzés (a belekben jelentkező vérzés)
- Májelégtelenség (a máj működési zavara)
- Lázás neutropénia (a fehérvérsejtszám csökkenésével összefüggő lázas állapot)
- Csökkent hemoglobinszint (a vörösvértestszám csökkenése)
- Csökkent vérlemezkeszám (a vérben keringő vérlemezkek számának csökkenése)
- Tüdőgyulladás (tüdőfertőzés, bronchitis)
- Láz (pyrexia)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zalmoxis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Folyékony nitrogén gőzében tárolandó.

Az oldatos infúziót felolvasztás után azonnal be kell adni. A felolvasztás és az infúzió beadása között legfeljebb 2 óra telhet el, szobahőmérsékleten (15°C-30°C).

Ellenőrzik, hogy nincs-e valamilyen rendellenesség a külső dobozon, valamint a címkét is ellenőrzik, hogy a megfelelő beteg kapja-e a készítményt.

A fel nem használt gyógyszert vagy gyógyszerhulladékot genetikailag módosított szervezetet tartalmazó biológiai veszélyes anyagként, a helyi előírások szerint kell kezelni.

A kórházi személyzet felelős a készítmény felhasználás előtti és alatti tárolásáért, valamint a keletkező hulladék szakszerű kezeléséért.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zalmoxis?

A készítmény **hatóanyaga** a humán kis affinitású idegi növekedési faktor receptor csonkított formáját (Δ LNGBF) és a herpes simplex-I vírus timidinkináz (HSV-TK Mut2) kódoló retrovirális vektorral genetikailag módosított allogén T-sejtek.

A készítmény zsákonként 10-100 ml térfogatú fagyasztott diszperziót tartalmaz, melynek koncentrációja $5-20 \times 10^6$ sejt/ml.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, humán szérum albumin és dimetil-szulfoxid (lásd a 2. pontban).

Milyen a Zalmoxis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zalmoxis infúzióhoz való sejtdiszperzió, megjelenése átlátszatlan, törtfehér színű fagyasztott sejtdiszperzió.

A Zalmoxis egyetlen individuális kezelés adagjaként kapható 50-500 ml-es etilén-vinil-acetát fagyasztózsákokban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Olaszország

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Gyakorlati tudnivalók orvosoknak vagy egyéb egészségügyi szakembereknek a Zalmoxis kezeléséről és beadásáról.

A Zalmoxis-t a hematológiai malignitások hemopoetikus őssejtekkel végzett transzplantációs kezelésében járatos orvos felügyelete mellett kell beadni.

Fontos, hogy a Zalmoxis beadása előtt olvassa el az eljárás teljes ismertetését.

A dózis és a kezelés módja

A készítmény zsákonként donor eredetű, genetikailag módosított és ennek révén HSV-TK-t és Δ LNFR-t kifejező T-sejteket tartalmaz $5-20 \times 10^6$ sejt/ml koncentrációban.

A kezelés legfeljebb négy infúzióból áll, amelyeket hozzávetőlegesen egy havi időközönként adnak be. Az újabb kezelés beadása a beteg immunrendszeri rekonstitúciós állapotától függ, vagyis attól, hogy a T-limfociták száma a keringésben legalább 100/ml legyen.

Kezelési előírások

A Zalmoxis kezelése vagy beadása előtt

- A Zalmoxis-t közvetlenül az infúzió beadására kijelölt egészségügyi intézménybe szállítják. A készítményt folyékony nitrogén gőzében tárolva szállítják. A zsákot egy második zsákba helyezik (ez a köztes csomagolás), amelyet alumínium dobozba (a külső csomagolásba) tesznek. A teljes csomagot folyékony nitrogént tartalmazó tartályban rögzítik, amelyet úgy terveztek, hogy az infúzió beadásáig megtartsa a megfelelő szállítási és tárolási hőmérsékletet. Ha a gyógyszerkészítményt nem készítik elő azonnal az infúzióhoz, akkor folyékony nitrogén gőzében kell szállítani a zsákot. Nem szabad besugározni.
- A Zalmoxis egy meghatározott donor emberi vérből készül és genetikailag módosított sejtek alkotják. A donorkat az adott országban érvényes előírások szerint szűrik átvihető kórokozókra. Azonban nem lehet teljesen kizárni annak valószínűségét, hogy egészségügyi dolgozók fertőző vírust kapjanak el a készítményből. Ennek megfelelően az egészségügyi dolgozóknak megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (pl. védőkesztyűt és védőszemüveget kell viselniük) a Zalmoxis kezelése során.
- A külső és a közbülső csomagolás ellenőrzésével kell igazolni a készítményt és a doboz tetején, valamint a közbülső zsákon található betegspecifikus címkét.

Mit kell ellenőrizni az infúzió beadása előtt?

- Győződjön meg arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja megküldte a beteg azonosítóját, a lejáratí időt és a beadási engedélyt tartalmazó analitikai bizonylatot.
- Győződjön meg arról, hogy a beteg azonos-e a Zalmoxis zsákján olvasható kulcsfontosságú és egyedi betegazonosító információkban és az analitikai bizonylatban meghatározottakkal.
- Ha a beteg készen áll az infúzióra, vizsgálja meg a Zalmoxis-t tartalmazó zsák épségét. A zsákban átlátszatlan, törtfehér színű, fagyasztott sejtdiszperzióknak kell lennie. Ha a zsák láthatóan sérült vagy nem intakt, ne használja fel a készítményt.
- Helyezze a zsákot két műanyag tasakba (kettős burkolatba), hogy ne érje közvetlenül víz.
- A tasakok száját a víz felett tartva helyezze a készítményt $37 \pm 1^\circ\text{C}$ hőmérsékletű vízfürdőbe. Ügyeljen arra, hogy ne szivároгjon be víz a lezárás mentén. Ha a kiolvasztás során szivárgás lép fel, akkor ne használja fel a készítményt.

A készítmény beadása

- Miután teljesen felolvadt a készítmény, vegye ki a Zalmoxis zsákját a kettős tasakból, szárítsa meg és fertőtlenítse a külső felületét.
- A lehető leggyorsabban kösse be az infúziót, kiolvasztás után már ne hagyja a zsákot a vízben.
- A zsák teljes tartalmát be kell adni. Az infúzió javasolt beadási ideje 20-60 perc.

Az infúzió beadása után

- Az infúzió beadása után steril technika fenntartása mellett mossa át a zsákot 2-3 alkalommal fiziológiás oldattal, hogy a Zalmoxis teljes mennyiségét beadja.
- Az átmosás befejeztével távolítsa el a betegspecifikus címkét a zsákról és fűzze le a beteg mappájába.
- A fagyasztózsák és a fel nem használt vagy hulladékká vált anyag genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz, és ezért a helyileg érvényes előírások szerint kell megsemmisíteni.

Ne adja be a Zalmoxis-t:

- Ha nem kapta meg az analitikai bizonylatot.
- Ha az analitikai bizonylatot kiállító személy nem megfelelőnek találta a készítményt.
- Ha lejárt a készítmény felhasználhatósági ideje.
- Ha az infúziós zsákon olvasható egyedi betegazonosító nem egyezik azével a betegével, akinek az infúziót szánják.
- A készítmény integritása bármilyen módon sérült.

A készítmény felhasználhatósági ideje és a különleges tárolási előírások

- A folyékony nitrogén gőzében tárolt Zalmoxis felhasználhatósági ideje 18 hónap.
- A Zalmoxis-t azonnal fel kell használni, miután kivették a szállítótartályból. Ha nem használják fel a Zalmoxis-t, akkor a szállítótartályból folyékony nitrogéngőzbe kell áthelyezni.
- Kiolvasztás után a készítmény 2 óráig használható fel.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL ÉS A HASONLÓSÁGGAL KAPCSOLATBAN
ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt