

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Ósamgena T-frumur sem erfðabreyttar eru með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir stytta (e. truncated) form af lágsækni taugavaxtarþáttarviðtaka (Δ LNGFR) hjá mönnum og týmidínkínasa áblástursveiru I (HSV-TK Mut2).

2.2 Innihaldslýsing

Hver poki af Zalmoxis inniheldur 10-100 ml af frosinni ördreifunni í styrkleikanum 5-20 x 10⁶ frumur/ml. Frumurnar eru úr mönnum og eru erfðabreyttar með γ -retróveirugenaferju sem er gölluð með tilliti til eftirmyndunar, sem kóðar fyrir genin HSV-TK og Δ LNGFR, þannig að raðirnar eru innlimaðar í genamengi hýsilfrumnanna.

Samsetning frumnanna og endanlegur frumufjöldi er breytilegur eftir þyngd sjúklings. Til viðbótar við T-frumur geta NK-frumur og leifar af einkjörnungum og B-frumum verið til staðar.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver poki inniheldur u.þ.b. 13,3 mmól (305,63 mg) af natríum í hverjum skammti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.
Ógagnsæ, beinhvít, frosin ördreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zalmoxis er ætlað sem viðbótar meðferð við ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma með sambærilega einlitna arfgerð (e. haploidentical) (HSCT) hjá fullorðnum sjúklingum með há-áhættu (e. high-risk) illkynja blóðsjúkdóma (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Zalmoxis þarf að fara fram undir eftirliti læknis með reynslu af HSCT við meðferð illkynja blóðsjúkdóma.

Skammtar

Ráðlagður skammtur og skammtaáætlun er $1 \pm 0,2 \times 10^7$ frumur/kg sem gefinn er sem innrennsli í bláæð á 21-49 daga tímabili frá ígræðslu, ef ekki kemur fram sjálfkrafa enduruppbygging ónæmiskerfisins og/eða þróun hýsilssóttar (e. graft-versus-host disease, GvHD). Viðbótarinnrennsli er gefið á u.þ.b. eins mánaðar fresti, að hámarki fjórum sinnum, þar til fjöldi T-eitilfrumna í blóðrásinni er 100 á μl eða meiri.

Ekki skal gefa Zalmoxis ef T-eitilfrumur í blóðrásinni eru ≥ 100 á μl á degi fyrirhugaðs innrennslis eftir HSCT með sambærilega einlitna arfgerð.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir. Zalmoxis er því ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Lyfjagiöf

Zalmoxis er eingöngu ætlað til notkunar sem sjúklingasértækt lyf sem gefið er eftir HSCT með innrennsli í bláæð.

Zalmoxis er gefið með innrennsli í bláæð á 20-60 mínútum. Gefa skal allt rúmmál pokans með innrennslinu.

Ef stöðva þarf innrennslið má ekki hefja það að nýju ef innrennslispokinn hefur verið geymdur við stofuhita (15°C – 30°C) í meira en 2 klst.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Áður en innrennsli er hafið þarf að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari nauðsynlegu einkvæmu upplýsingunum sem fram koma á merkimiða Zalmoxis pokans og á tengdu greiningarvottorði (e. Certificate of Analysis, CoA).

Pokinn skal fjarlægður úr fljótandi köfnunarefni, settur í tvöfaldar umbúðir og látinn þiðna í forhituðu vatnsbaði við 37°C . Þegar frumudreifan er fullþiðin er pokinn þurrkaður, sótthreinsaður og er þá tilbúinn til innrennslis á þeim hraða sem læknirinn hefur ávísað. Þegar innihald pokans hefur runnið inn er hann skolaður 2 til 3 sinnum með natríumklóríðlausn til að allt magn Zalmoxis sé gefið. Allt rúmmál pokans þarf að renna inn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Enduruppbygging ónæmiskerfisins sem skilgreind er sem T-eitilfrumur í blóðrásinni ≥ 100 á μl á fyrirhuguðum innrennslisdegi eftir HSCT með sambærilega einlitna arfgerð.

GvHD sem krefst ónæmisbælandi meðferðar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Zalmoxis er sjúklingasértækt lyf sem má ekki undir neinum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Ekki má gefa lyfið ef eftirfarandi aðstæður koma fram:

- sýkingar sem krefjast gjafar gancíklóvírs (GCV) eða valgancíklóvírs (VCV) á innrennslistímanum,
- GvHD sem krefst ónæmisbælandi meðferðar,
- áframhaldandi ónæmisbælandi meðferð eða gjöf á kyrningavaxtarþætti (e. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) eftir HSCT með sambærilega einlitna arfgerð.

Gefa má sjúklingum sem skilgreindir eru eftir aðstæðum a) Zalmoxis 24 klukkustundum eftir að meðferð með veirulyfjum er hætt; gefa má sjúklingum sem skilgreindir eru eftir aðstæðum b) og c) Zalmoxis eftir nægilega langan úthreinsunartíma.

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, frumudreifa inniheldur 13,3 mmól (305,63 mg) af natríum í hverjum skammti. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Eindregið er mælt með því að merkimiði lyfsins sé fjarlægður af pökanum í lok innrennslis Zalmoxis og festur í sjúkraskrá sjúklingsins.

Hætta skal meðferð við öll 3.-4. stigs tilvik sem tengjast gjöf Zalmoxis eða 2. stigs aukaverkun sem ekki gengur til baka og verður 1. stigs eða lægri á næstu 30 dögum.

Zalmoxis er framleitt úr frumum úr gjafablóði. Jafnvel þótt gjafar hafi verið prófaðir og reynst neikvæðir fyrir smitsjúkdómum þarf að gera varúðarráðstafanir við meðhöndlun Zalmoxis. Heilbrigðisstarfsfólk sem meðhöndlar Zalmoxis þarf því gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og gleraugu) til að koma í veg fyrir hugsanlegt smit.

Tilvik þar sem gjöf/innrennslis Zalmoxis er ekki möguleg

Í sumum tilvikum getur sjúklingurinn ekki fengið Zalmoxis vegna framleiðsluvandamála.

Tilvik geta komið upp þar sem lækinn telur samt sem áður æskilegt að veita meðferðina eða velur aðra meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Hættan á veirusmiti sem berst milli kynslóða (e. vertical viral transmission) er fræðilega óveruleg en þó ekki útilokuð. Konur á barneignaraldri verða að sýna fram á neikvætt þungunarpróf (úr sermi eða þvagi) innan 14 daga áður en meðferð er hafin. Bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingar sem (eiga að fá eða) hafa fengið meðferð með Zalmoxis og makar þeirra þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zalmoxis stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Zalmoxis á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa ekki verið gerðar. Í ljósi fyrirhugaðrar klínískrar notkunar í tengslum við beinmergsígræðslu með sambærilegri einlitna arfgerð, er ekki gert ráð fyrir að þörf verði fyrir meðferð á meðgöngu.

Til öryggis má ekki gefa Zalmoxis konum á meðgöngu eða konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Sýnt hefur verið fram á að Zalmoxis frumur kunna að vera til staðar í blóðrásinni í mörg ár eftir síðustu gjöf. Ef þungun á sér stað í kjölfar meðferðar með Zalmoxis er ekki gert ráð fyrir aukaverkunum á meðgönguna og fóstrið þar sem eitilfrumur fara ekki yfir fylgju.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Zalmoxis meðan á brjóstagjöf stendur. Ónæmisfrumur skiljast út í brjóstamjólk í litlu magni.

Brjóstagjöf er ekki ráðlögð meðan eða eftir smeðferð með Zalmoxis.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Zalmoxis meðferðar á frjósemi. Hins vegar eru mergeyðandi meðferðir í tengslum við beinmergsígræðslu með sambærilegri einlitna arfgerð tengdar ófrjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zalmoxis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ekki er gert ráð fyrir skaðlegum áhrif á slíka starfsemi út frá lyfjafræðilegum eiginleikum lyfsins. Hafa skal klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanir Zalmoxis í huga þegar hæfni sjúklings til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar, hreyfi- eða vitrænnar færni er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í klínísku rannsókninni TK007 fengu 30 sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma sem gengust undir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma með sambærilegri einlitna arfgerð Zalmoxis mánaðarlega, að hámarki allt að fjögur innrennsli.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zalmoxis í klínísku rannsókninni TK007 var bráð hýsilssótt (GvHD).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem skráðar voru í klínísku rannsókninni TK007 eru taldar upp í töflu 1 eftir líffærakerfum og tíðni.

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1. Aukaverkanir Zalmoxis skráðar í rannsókninni TK007

Flokkun eftir líffærum	Tíðni og aukaverkun	
	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Eitilfrumnafjölgun eftir ígræðslu
Ónæmiskerfi	Bráð GvHD (33% sjúklinga)	Langvarandi hýsilssótt (GvHD)
Meltingarfæri		Þarmablæðing
Lifur og gall		Lifrabílnun
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð með hita Lækkun blóðrauða Fækkun blóðflagna
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Berkjubólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Sóttthiti

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Í heild kom bráð hýsilssótt fram hjá 10 sjúklingum (33%), þar sem miðgildi tímans fram að upphafi var 90 dagar eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og 42 dagar eftir síðasta innrennsli af Zalmoxis frumum. Alvarleiki bráðrar hýsilssóttar var á 1. stigi í einu tilviki (3%), 2. stigi í sjö (23%), 3. stigi í einu (3%) og 4. stigi í einu (3%). Öll tilvik bráðrar hýsilssóttar gengu að fullu til baka og miðgildi tímalengdar var 12 dagar. Aðeins einn sjúklingur (3%) þróaði víðtæka langvinna hýsilssótt sem kom fram 159 dögum og 129 dögum frá HSCT og síðasta innrennsli, í sömu röð, og gekk að fullu til baka eftir 107 daga. Engin dauðsföll eða langtíma fylgikvillar komu fram af völdum hýsilssóttar. Bæði bráð

og langvinn tilvik hýsilssóttar komu eingöngu fram hjá sjúklingum sem höfðu náð enduruppbyggingu ónæmiskerfisins.

Til að meðhöndla hýsilssótt tengda Zalmoxis með virkjun sjálfseyðingargensins (e. suicide gene) fengu sjúklingar gancíklóvír (GCV) í bláæð eða valgancíklóvír (VCV) um munn til hagræðis fyrir sjúklinginn. Öll merki og einkenni um bráða eða viðtaka langvinnna hýsilssótt á 2. eða 4. stigi gengu að fullu til baka eftir meðferð með GCV eða VCV sem var að miðgildi 15 dagar. Einn sjúklingur með bráða hýsilssótt á 1. stigi fékk enga meðferð. Hjá sjö sjúklingum þurfti að bæta við ónæmisbælandi meðferð sem samanstóð af sterum, mýcófénóláti og/eða cíklósporíni.

Börn

Sem stendur hefur enginn sérstakur hópur barna verið rannsakaður. Aðeins einn karlkyns 17 ára gamall sjúklingur með T-eitilímfrumuæxli var meðhöndlaður í TK007-rannsókninni með tveimur innrennslum af Zalmoxis. Ekki var tilkynnt um aukaverkanir hjá þessum sjúklingi.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Í klínísku rannsókninni TK007 var aðeins ein 66 ára gömul kona meðhöndluð með einu innrennsli af Zalmoxis. Sjúklingurinn fékk engar aukaverkanir. Engar vísbendingar um notkun Zalmoxis hjá sjúklingum 65 ára og eldri hafa verið staðfestar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávianings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig. Sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni ofskömmtnunar eru ekki þekkt. Við ofskömmtnun skal fylgjast náið með sjúklingnum m.t.t. einkenna um aukaverkanir og hefja tafarlaust viðeigandi einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: **liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Meginverkunarháttur Zalmoxis byggir á hæfni þess til að örva ígræðslu og enduruppbyggingu ónæmiskerfisins.

Zalmoxis samanstendur af T-eitilfrumum gjafans sem eru erfðabreyttar til að tjá týmidínkínasa áblástursveirunnar (HSV-TK Mut2) sem sjálfseyðingargen. Þetta gerir sértæka eyðingu frumna í skiptingu mögulega með gjöf á forlyfinu GCV, sem HSV-TK fosfórar með ensímum í virkjaða þrífosfathliðstæðu. Þrífosfatgancíklóvír hamlar með samkeppni upptöku deoxýgúanósín þrífosfats (dGTP) í stækkandi (e. elongating) DNA og drepur þannig frumur í fjölgunarferlinu.

Ef hýsilssótt kemur fram verður GCV/VCV gefið. Virkjuðu, veiruleiddu T-eitilfrumurnar sem valda hýsilssóttinni munu breyta gancíklóvír í eitrad form þess og gangast þar með undir stýrðan frumudauða. Þessi tækni leyfir beina miðun á T-eitilfrumurnar sem vekja upp hýsilssóttarsvörunina.

Lyfhrif

Í klínísku rannsókninni TK007 fengu þeir 30 sjúklingar sem meðhöndlaðir voru fyrsta innrennslið með Zalmoxis frumum eftir að miðgildi 43 dögum frá dagsetningu blóðmyndandi stofnfrumuígræðslunnar. Miðgildi tímabilsins á milli fyrsta og síðari innrennsla Zalmoxis frumna var 30 dagar.

Sjúklingar með enduruppbyggt ónæmiskerfi náðu CD3⁺ frumufjöldanum $\geq 100/\mu\text{l}$ að miðgildi 77 dögum eftir HSCT.

Einkum veldur Zalmoxis háu hlutfalli eítílfrumna í blóðrásinni við enduruppbyggingu ónæmiskerfisins, en á síðari stigum dregur jafnt og þétt úr hlutfalli Zalmoxis og óveiruleiddum (e. untransduced) eítílfrumum fjölga úr gjafaunnu forefni. Einu ári eftir gjöf Zalmoxis einkennist nýja enduruppbyggða T-frumusafnið af óveiruleiddum frumum frá gjafa sem sýna fjölstofna mynstur sem er sambærilegt við heilbrigða einstaklinga.

Verkun og öryggi

Zalmoxis var metið í I./II. stigs klínískri rannsókn (TK007) hjá fullorðnum sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma í mikilli hættu á bakslagi sem höfðu fengið stofnfrumuígræðslu frá gjafa með sambærilega einlitna arfgerð (e. haploidentical). Há-áhættu illkynja blóðsjúkdómar sem meðhöndlaðir voru með Zalmoxis voru m.a. brátt kyrningahvítblæði (AML), síðkomið (secondary) brátt kyrningahvítblæði, mergmisþroski og Non-Hodgkins eítílæxli.

Meðferðaráætlun fólst í gjöf á erfðabreyttum T-eítílfrumunum frá gjafa (á bilinu frá 1×10^6 til 1×10^7 frumur/kg líkamsþyngdar). Meginmarkmið TK007 rannsóknarinnar var að meta tíðni og tímalengd fram að enduruppbyggingu ónæmiskerfisins sem skilgreind var með fjölda CD3+ í blóðrásinni $\geq 100/\mu\text{l}$ í tveimur samfelldum mælingum, tíðni hýsilssóttar og viðbragða við GCV. Viðmið fyrir móttöku Zalmoxis innrennslis voru m.a. skortur á uppbyggingu ónæmiskerfisins og hýsilssótt.

Af 30 sjúklingum sem fengu Zalmoxis náðu 23 sjúklingar (77%) uppbyggingu ónæmiskerfisins eftir að miðgildi 31 degi eftir fyrsta innrennslíð. Hjá sjúklingum sem náðu uppbyggingu ónæmiskerfisins var tilkynnt um dánartíðni án bakslags (e. non-relapse mortality, NRM) hjá 17%, hins vegar voru 35% þessara sjúklinga sjúkdómalausir eftir 5 ár og 34% voru á lífi eftir 10 ár.

Niðurstöður úr greiningum á samsvarandi pörum sem gerðar voru hjá 36 sjúklingum sem fengu Zalmoxis (22 úr rannsókn TK007 og 14 úr yfirstandandi III. stigs rannsókninni TK008) og 127 samanburðarsjúklingum, sýndu fram á að sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Zalmoxis og höfðu lifað af fyrstu 3 vikurnar eftir ígræðslu án bakslags hlutu ávinning hvað varðar 1 árs heildarlíf (OS) (40% á móti 51% ($p=0,03$)) og 1 árs NRM (42% á móti 23% ($p=0,04$)). Enginn marktækur munur kom fram hvað varðar lífun án hvítblæðis og hættu á bakslagi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zalmoxis hjá einum eða fleiri undirhópum barna við eftirfarandi sjúkdómsástandi: viðbótarmeðferð við ígræðslu blóðmyndandi frumna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Eðli og fyrirhuguð notkun lyfsins er þannig að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum, þar á meðal upptöku, dreifingu, umbroti og útskilnaði, eiga ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar eiturefnafræðilegar rannsóknir, rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum, stökkbreytingum og eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar.

Forklínískar upplýsingar um öryggi sem fengust úr tveimur mismunandi ónæmisbældum dýralíkönum fyrir GvHD bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, en leyfðu aðeins mjög takmarkað öryggismat. In vitro mat á möguleikanum á myndun krabbameina benda til þess að hættan á illkynja umbreytingu sé lítil.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Sermisalbúmín úr mönnum
Dímetylsúlfoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir við geymslu í fljótandi köfnunarefnisgufu.

Gefa skal lyfið strax eftir þíðingu. Geymslutímar og geymsluskilyrði við notkun skulu ekki fara yfir 2 klukkustundir við stofuhita (15°C–30°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í fljótandi köfnunarefnisgufu.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Stakur einstaklingsbundinn meðferðarskammtur í 50–500 ml lághitapokum úr etýlen-vínýl-asetati, inni í plastpoka og síðan málmkassa.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Zalmoxis er sjúklingasértækt lyf. Bera þarf auðkenni sjúklingsins saman við nauðsynlegu einkvæmu upplýsingarnar um gjafann áður en innrennsli hefst.

Zalmoxis er framleitt úr frumum úr gjafablóði. Jafnvel þótt gjafar hafi verið prófaðir og reynst neikvæðir fyrir smitsjúkdómum þarf að gera varúðarráðstafanir við meðhöndlun Zalmoxis (sjá kafla 4.4).

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi sem gilda fyrir slík lyf við förgun á lyfjaleifum eða úrgangi.

Vinnufletir og efni sem hafa hugsanlega komist í snertingu við Zalmoxis verður afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milano
Ítalía
+39-02-212771
+39-02-21277220

netfang: info@molmed.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1121/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Ítalía

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Ítalía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Ítalía

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Ítalía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Zalmoxis í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi fá samþykki fyrir innihaldi og framsetningu fræðsluefnis fyrir heilbrigðisstarfsmenn hjá heilbrigðisyfirvöldum í hverju landi fyrir sig.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem vænta má að ávísi, afgreiði eða gefi Zalmoxis í þeim aðildarríkjum þar sem Zalmoxis er markaðssett, fái afhent leiðbeiningarskjal sem inniheldur eftirfarandi lykilatriði:

1. Viðeigandi upplýsingar um öryggisvanda hvað varðar hýsilssótt (GvHD)

Meðan og eftir meðferð með Zalmoxis þarf læknirinn að hafa í huga bráð og langvinn einkenni GvHD og tryggja að annaðhvort gancíklóvír eða valgancíklóvír sé til staðar á deildinni svo að hægt sé að hefja tafarlaust meðferð við GvHD.

Ef bráð GvHD af 2. stigi eða hærra þróast meðan eða eftir meðferð með Zalmoxis, þarf að meðhöndla sjúklinginn með gancíklóvíri í skammtinum 10 mg/kg/dag, skipt niður í tvær gjafir í bláæð, eða valgancíklóvíri 900 mg tvisvar sinnum á dag til inntöku í 14 daga.

Ef GvHD versnar eftir 3 daga meðferð með gancíklóvíri eða valgancíklóvíri einu sér, þarf að bæta við hefðbundinni ónæmisbælandi meðferð.

Gefa skal Zalmoxis 24 klukkustundum eftir að meðferð með gancíklóvíri, valgancíklóvíri og ónæmisbælandi meðferð er lokið.

2. Viðeigandi upplýsingar um öryggisvanda hvað varðar samhliða gjöf gancíklóvírs og valgancíklóvírs

Meðferðarlæknirinn þarf að tryggja að sjúklingar fái ekki gancíklóvír eða valgancíklóvír innan 24 klukkustunda fyrir gjöf Zalmoxis. Lengra hlé gæti átt við ef um nýrnabilun er að ræða.

3. Viðeigandi upplýsingar um öryggisvanda hvað varðar samhliða ónæmisbælandi meðferð

Ekki má gefa sjúklingum Zalmoxis ef um er að ræða:

- Upphaf GvHD sem krefst ónæmisbælandi meðferðar
- Áframhaldandi ónæmisbælandi meðferð eða gjöf á kyrningavaxtarþætti (e. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma með sambærilega einlitna arfgerð.

Sjúklinga má meðhöndla með Zalmoxis 24 klukkustundum eftir að meðferð með veirulyfjum eða ónæmisbælandi meðferð er hætt.

Ekki má gefa sjúklingum Zalmoxis sem fá samhliða ónæmisbælandi meðferð, þar sem dregið getur úr verkun Zalmoxis við upphaf uppbyggingar ónæmiskerfisins. Ónæmisbælandi meðferð hefur einnig áhrif á heilbrigðar ónæmisfrumur við samhliða innrennsli með Zalmoxis. Ljúka skal fullnægjandi útskolunartímabili áður en innrennsli lyfsins er hafið.

4. Athugasemdir um mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir og að hvetja sjúklinga til þess að skrá sig í rannsókn TK011 (tengd EBMT skránni)

5. Nákvæm lýsing á lyfjagjafarferli Zalmoxis þar sem einnig er lögð áhersla á:

- Herbergiskröfur fyrir gjöf Zalmoxis
- Geymsla, flutningur og þíðing Zalmoxis poka
- Eftirlit með verkun Zalmoxis (uppbygging ónæmiskerfisins)

Til að fylgjast með uppbyggingu ónæmiskerfisins skal framkvæma magngreiningu á CD3+ frumum vikulega fyrsta mánuðinn eftir gjöf Zalmoxis. Ef engin uppbygging ónæmiskerfisins er til staðar þarf að gefa viðbótarskammt af Zalmoxis með 30 daga millibili, að hámarki fjóra skammta. Ef uppbygging ónæmiskerfisins er staðfest með tveimur samfelldum mælingum þar sem CD3+ frumufjöldi er $\geq 100/\mu\text{l}$ skal stöðva meðferð með Zalmoxis.

Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að hægt sé að rannsaka öryggi og skilvirkni í klínísku starfi auk langtímaöryggis og skilvirkni hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með Zalmoxis, skal markaðsleyfishafi safna og leggja fram niðurstöður rannsóknar TK011 með því að nota EBMT skrána yfir alla sjúklinga sem fengið hafa meðferð með Zalmoxis.	4. ársfjórðungur 2022
Framvinduskýrslum skal skila árlega samhliða árlegri endurnýjun.	
Klínísku rannsóknarskýrslunni skal skila fyrir 4. ársfjórðung 2022.	

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
--------	----------

Markaðsleyfishafi skal framkvæma neðangreindar ráðstafanir innan tilskilins tímaramma: Til að hægt sé að staðfesta öryggi og verkun Zalmoxis sem viðbótarmeðferð við ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma með sambærilega einlitna arfgerð hjá fullorðnum sjúklingum með há-áhættu illkynja blóðsjúkdóma, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn TK008, slembiraðaðri III. stigs rannsókn á ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma með sambærilega einlitna arfgerð með endurgjöf á HSV-Tk gjafaeitilfrumum (add back strategy) hjá sjúklingum með há-áhættu bráðahvítblæði. Að auki skal skila uppfærslum hvað varðar nýliðun innan PSUR. Klínísku rannsóknarskýrslunni skal skila fyrir mars 2021.	Mars 2021
--	------------------

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI KASSI

1. HEITI LYFS

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

Ósamgena T-frumur sem erfðabreyttar eru með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir stytta (e. truncated) form af lágsækni taugavaxtarþáttarviðtaka (Δ NGFR) hjá mönnum og týmidínkínasa áblástursveiru I (HSV-TK Mut2).

2. VIRK(T) EFNI

Pokinn inniheldur 10-100 ml af frosinni ördreifunni í styrkleikanum 5-20 x 10⁶ frumur/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Sermisalbúmín úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa
Rúmmál poka: _____ ml
Skammtur: 1 x 10⁷ frumur /kg
Styrkur: ____ x 10^x frumur/ml
Heildarfrumufjöldi: ____ x 10^x

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Sjúklingasértækt lyf sem ekki má gefa öðrum sjúklingum

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Geymsluþol eftir þíðingu: 2 klukkustundir við stofuhita (15°C –30°C)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í fljótandi köfnunarefnisgufu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi sem gilda fyrir slík lyf við förgun á lyfjaleifum eða úrgangi.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1121/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lota:
Sjúklingakóði:
Gjafakóði:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

PLASTPOKI

1. HEITI LYFS

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

Ósamgena T-frumur sem erfðabreyttar eru með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir stytta form af lágsækni taugavaxtarþáttarviðtaka (Δ LNGFR) hjá mönnum og týmidínkínasa áblástursveiru I (HSV-TK Mut2)

2. VIRK(T) EFNI

Pokinn inniheldur 10-100 ml af frosinni ördreifu í styrkleikanum 5-20 x 10⁶ frumur/ml

3. HJÁLPAREFNI

Sermisalbúmín úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Rúmmál poka: _____ ml

Skammtur: 1 x 10⁷ frumur /kg

Styrkur: _____ x 10^x frumur/ml

Heildarfrumufjöldi: _____ x 10^x

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Sjúklingasértækt lyf sem ekki má gefa öðrum sjúklingum

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Geymsluþol eftir þíðingu: 2 klukkustundir við stofuhita (15°C –30°C)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í fljótandi köfnunarefnisgufu

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi sem gilda fyrir slík lyf við förgun á lyfjaleifum eða úrgangi.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1121/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lota:
Sjúklingakóði:
Gjafakóði:

14. AFGREIÐSLUÞILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Á ekki við

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

POKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zalmoxis 5-20x10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrningardagsetning:
Geymsluþol eftir þíðingu: 2 klukkustundir

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lota:
Sjúklingakóði:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Heildarfrumufjöldi: ____ x 10^x

6. ANNAD

MolMed SpA

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifla

Ósamgena T-frumur sem erfðabreyttar eru með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir stytt form af lágsækni taugavaxtarþáttarviðtaka (Δ LNGFR) hjá mönnum og týmidínkínasa áblástursveiru I (HSV-TK Mut2).

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða læknis með reynslu af meðferð við krabbameini í blóði ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lækni með reynslu af meðferð við krabbameini í blóði vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zalmoxis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zalmoxis
3. Hvernig nota á Zalmoxis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zalmoxis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM ZALMOXIS OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Zalmoxis samanstendur af hvítum blóðkornum sem nefnast T-frumur sem fengnar eru frá gjafanum. Þessum frumum verður erfðabreytt með því að innleiða „sjálfseyðingargenið“ (HSV-TK Mut2) í erfðamengi þeirra, sem virkja má seinna ef hýsilssótt kemur fram. Þetta tryggir að hægt sé að útrýma frumunum áður en þær valda skemmdum á frumum sjúklingsins.

Zalmoxis er ætlað til notkunar hjá fullorðnum með ákveðin æxli í blóðinu sem kallast há-áhættu (e. high-risk) illkynja blóðsjúkdómar. Það er gefið eftir ígræðslu á beinmerg með sambærilega einlitna arfgerð (ígræðslu á blóðmyndandi frumum). Sambærileg einlitna arfgerð (e. haploidentical) þýðir að frumurnar hafa verið fengin frá gjafa þar sem hluti vefjanna passar við vefi sjúklingsins. Zalmoxis er gefið til að koma í veg fyrir fylgikvilla ígræðslu þar sem ekki er full samsvörun, sem þekkt er sem „hýsilssótt“ (e. graft versus host disease) þar sem gjafafrumurnar ráðast á eigin frumur sjúklingsins.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA ZALMOXIS

Ekki má nota Zalmoxis:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef magn CD3+ eítelfrumna í prófunum er 100 á μ l eða meira fyrir innrennsli.
- Ef þú ert með hýsilssótt sem krefst notkunar lyfja til þess að bæla ónæmiskerfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Zalmoxis er sjúklingasértækt lyf sem má ekki undir neinum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Læknirinn mun hafa náði eftirlit með meðferðinni. Leitið ráða hjá læknum áður en Zalmoxis er notað ef:

- Þú ert með sýkingar sem krefjast meðferðar með gancíklóvíri (GCV) eða valgancíklóvíri (VCV) (veirulyfjum) meðan á innrennslistímanum stendur. Í þessu tilviki skal fresta meðferð með Zalmoxis þar til 24 klukkustundum eftir lok meðferðar með veirulyfjum.
- Þú ert með hýsilssótt sem krefst notkunar lyfja til þess að bæla ónæmiskerfið.
- Ef þú tekur lyf sem bæla ónæmiskerfið eða G-CSF (sem örvar beinmergin til að framleiða blóðfrumur) eftir að hafa fengið stofnfrumuígræðslu. Í þessu tilviki má gefa Zalmoxis eftir nægilega langan úthreinsitíma (þann tíma sem þarf til að fjarlægja lyf úr líkamanum).
- Ef þú hefur áður fundið fyrir einhverjum aukaverkunum eftir Zalmoxis gjöf sem hafa ekki liðið hjá innan 30 daga frá upphafi þeirra.

Þegar ekki er hægt að gefa Zalmoxis

Í sumum tilvikum er ekki hægt að gefa þér áætlað innrennsli með Zalmoxis. Þetta getur verið vegna framleiðsluvandamála.

Í slíkum tilvikum verður læknirinn látinn vita, hann gæti samt sem áður talið æskilegt að veita meðferðina eða valið aðra meðferð fyrir þig.

Börn og unglingar

Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um þessa sjúklinga. Zalmoxis er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zalmoxis

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Zalmoxis á meðgöngu og við brjóstagjöf.

Zalmoxis má ekki nota á meðgöngu eða hjá konum með barn á brjósti.

Konur á barneignaráldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zalmoxis stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Zalmoxis ætti ekki að hafa nein áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar ættir þú að veita heildarástandi þínu athygli þegar þú hefur í huga að sinna verkefnum sem krefjast dómgreindar, hreyfi- eða vitrænnar færni.

Zalmoxis inniheldur natríum

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, frumudreifa inniheldur 13,3 mmól (305,63 mg) af natríum í hverjum skammti. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

3. HVERNIG ÞÚ FÆRÐ ZALMOXIS

Eingöngu má ávísa og gefa Zalmoxis á sjúkrahúsi af lækni eða hjúkrunarfræðingi sem þjálfður er í gjöf lyfsins. Hagnýtar upplýsingar fyrir lækinn eða hjúkrunarfræðinginn um meðhöndlun og gjöf Zalmoxis er að finna í lok fylgiseðilsins.

Zalmoxis hefur verið framleitt sérstaklega fyrir þig og ekki má gefa það öðrum sjúklingi. Magnið af frumum sem gefa skal fer eftir líkamsþyngd þinni. Skammturinn samsvarar $1 \pm 0,2 \times 10^7$ frumum/kg. Zalmoxis er gefið í bláæð sem innrennsli á u.þ.b. 20-60 mínútum á 21-49 daga tímabili frá ígræðslu. Viðbótarinnrennsli er gefið einu sinni í mánuði í allt að 4 mánuði. Ákvörðun um framhald í næstu meðferð er í höndum læknisins þíns og tengist ástandi ónæmiskerfisins.

Ef þú færð stærri skammt af Zalmoxis en mælt er fyrir um

Þar sem lyfinu er ávísað af lækni, hver skammtur er útbúinn sérstaklega fyrir þig og hver blöndun samanstandur af einum skammti er ólíklegt að þú fái of stóran skammt.

Ef gleymist að nota Zalmoxis

Lyfinu er ávísað af lækni og gefið á sjúkrahúsi undir ströngu eftirliti og fyrirfram ákveðinni áætlun til að þú getir ekki gleymt skammtinum.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og leitt til sjúkrahúsvistar.

Ef þú hefur einhverjar spurningar varðandi einkenni eða aukaverkanir eða ef þú hefur áhyggjur af einhverjum einkennum
→ Ræddu strax við lækinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Bráð hýsilssótt (fylgikvilli sem getur komið fram eftir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu þar sem nýlega ígræddar gjafafrumur ráðast á líkama sjúklingsins).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Eitilfrumnafjölgunarröskun (e. lymphoproliferative disorder) eftir ígræðslu (aukning á fjölda hvíttra blóðkorna í blóði eftir ígræðslu)
- Langvinn hýsilssótt (fylgikvilli sem getur komið fram eftir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu þar sem nýlega ígræddar gjafafrumur ráðast á líkama sjúklingsins)
- Þarmablæðing (blæðing í meltingarvegi)
- Lifrabíllun (truflun á starfsemi lifrar)
- Daufkyrningafæð með hita (hiti í tengslum við fækkun hvíttra blóðkorna)
- Minnkun á blóðrauða (fækkun rauðra blóðkorna)
- Blóðflagnafækkun (fækkun blóðflagna í blóðinu)
- Berkjúbólga (sýking í lungum)
- Sótthiti (hiti)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. HVERNIG GEYMA Á ZALMOXIS

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ílátinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í fljótandi köfnunarefnisgufu.

Nota skal innrennslislausnina strax eftir þíðingu. Hámarkstími sem líða má frá þíðingu og fram að innrennsli eru 2 klukkustundir við stofuhita (15°C –30°C).

Pakkningin er athuguð m.t.t. frávika í ytri kassanum og merkimiðinn er athugaður m.t.t. samsvörunar við sjúkling/gjafa.

Öllum lyfjaleifum eða úrgangi skal farga sem líffræðilega hættulegu efni sem inniheldur erfðabreyttar lífverur og í samræmi við gildandi reglur.

Starfsfólk sjúkrahússins ber ábyrgð á viðeigandi geymslu lyfsins, bæði fyrir og meðan á notkun þess stendur, sem og viðeigandi förgun.

6. PAKKNINGAR OG AÐRAR UPPLÝSINGAR

Zalmoxis inniheldur

Virka innihaldsefnið samanstendur af ósamgena T-frumum sem erfðabreyttar eru með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir stytt form af lágsækni taugavaxtarþáttarviðtaka (Δ LANGFR) hjá mönnum og týmidínkínasa áblástursveiru I (HSV-TK Mut2).

Hver poki inniheldur 10-100 ml af frosinni ördreiflu í styrkleikanum 5-20 x 10⁶ frumur/ml.

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, sermisalbúmín úr mönnum og dímetýlsúlfoxíð (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti Zalmoxis og pakkningastærðir

Zalmoxis innrennslislyf, ördreifa er ógegnsæ, beinhvít, frosin ördreifa.

Zalmoxis fæst sem stakur einstaklingsbundinn meðferðarskammtur í 50-500 ml lághitapokum úr etýlen-vínýl-asetati.

Markaðsleyfishafi

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Ítalía
sími +39-02-212771
bréfasími +39-02-21277220

info@molmed.com

Framleiðendur

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Ítalía

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Ítalía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Hagnýtar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um meðhöndlun og gjöf Zalmoxis.

Gjöf Zalmoxis þarf að fara fram undir eftirliti læknis með reynslu af ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma við meðferð hlkynja blóðsjúkdóma.

Mikilvægt er að lesið sé um alla þætti aðferðarinnar áður en Zalmoxis er gefið.

Skammtur og tímalengd meðferðar

Einn poki inniheldur T-frumur úr gjafa sem eru erfðabreyttar til að tjá HSV-TK og ΔLNGFR í styrkleikanum $5-20 \times 10^6$ frumur/ml.

Tímalengd meðferðarinnar er að hámarki fjögur innrennsli á u.þ.b. eins mánaðar fresti. Ákvörðun um að halda áfram með nýrri meðferð byggist á enduruppbyggingarstöðu ónæmiskerfis sjúklingsins sem næst þegar fjöldi T-eitilfrumna í blóðrásinni er 100 á μ l eða meiri.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Áður er Zalmoxis er meðhöndlað eða gefið

- Zalmoxis er sent beint til sjúkrastofnunarinnar þar sem innrennslið verður gefið. Sendingin er flutt í fljótandi köfnunarefnisgufu. Pokinn er settur í annan poka (milliumbúðir) sem settur er í

álkassa (ytri umbúðir). Öll þakkningin er sett í ílát með fljótandi köfnunarefni sem ætlað er að viðhalda viðeigandi flutnings- og geymsluhitastigi fram að innrennslistímanum. Ef lyfið er ekki undirbúið strax til innrennslis skal flytja pokann í fljótandi köfnunarefnisgufu. Má ekki geisla.

- Zalmoxis er framleitt úr mannablóði úr einstökum gjafa og samanstendur af erfðabreyttum frumum. Gjafar eru prófaðar fyrir smitandi sýklum í samræmi við gildandi reglur. Þó er ekki hægt að útiloka hættuna á að smitandi veirur berist í heilbrigðisstarfsmenn. Í samræmi við það skulu heilbrigðisstarfsmenn gera viðeigandi ráðstafanir (t.d. nota hanska og gleraugu) við meðhöndlun Zalmoxis.
- Athuga þarf ytri umbúðirnar og milliumbúðirnar til að sannreyna að á merkimiðanum sem staðsettur er ofan á kassanum og á millipokanum séu upplýsingar um einstaka framleiðslu og auðkenni sjúklingsins.

Hvað þarf að athuga áður en innrennslið er hafið

- Athugið hvort greiningarvottorðið sem inniheldur auðkenni sjúklingsins, fyrningardagsetningu og samþykki fyrir innrennslinu hefur borist frá markaðsleyfishafanum.
- Athugið hvort auðkenni sjúklingsins passi við nauðsynlegu og einkvæmu sjúklingaupplýsingarnar sem fram koma á Zalmoxis pokanum og greiningarvottorðinu.
- Þegar sjúklingurinn er tilbúinn fyrir innrennslið skal skoða Zalmoxis pokann m.t.t. heilleika. Pokinn á að vera ógegnis, beinhvít, frosin ördreifa. Ef greinileg brot eru í pokanum eða hann er ekki heill má ekki nota lyfið.
- Setjið pokann í tvö plastumslög (tvöfaldar umbúðir) til að forðast beina snertingu við vatn.
- Haldið efsta hluta umslagsins upp úr vatninu og setjið það í $37\pm1^{\circ}\text{C}$ heitt vatnsbað, gætið varúðar til að vatn komist ekki inn fyrir innsiglið. Ekki nota lyfið ef leki kemur fram við þíðingu.

Lyfjagjöf

- Fjarlægjið Zalmoxis pokann úr tvöfalda umslaginu þegar hann er fullþiðinn, þurrkið af honum og sótthreinsið að utan.
- Haldið áfram með innrennslið eins fljótt og auðið er og forðist að halda pokanum í vatnsbaðinu eftir þíðingu.
- Gefa þarf allt innihald pokans. Ráðlagður innrennslistími er u.þ.b. 20-60 mínútur

Eftir innrennslið

- Í lok innrennslisins skal skola pokann 2 til 3 sinnum með lífeðlisfræðilegri saltlausn með sæfðri aðferð til að tryggja að allt magn Zalmoxis sé gefið.
- Að skolun lokinni skal fjarlægja sjúklingasértæka merkimiðann á pokanum og festa hann í sjúkraskrá sjúklingsins.
- Farga skal lághitapokanum og öllum lyfjaleifum eða úrgangi sem inniheldur erfðabreyttar lífverur í samræmi við gildandi reglur.

Ekki má gefa Zalmoxis ef

- Greiningarvottorðið hefur ekki borist.
- Greiningarvottorðið er merkt sem hafnað.
- Fyrningardagsetningin er liðin.
- Einkvæmu sjúklingaupplýsingarnar á innrennslispokanum passa ekki við tiltekna sjúklinginn.
- Heilleiki lyfsins hefur verið rofinn á einhvern hátt.

Geymsluþol og sérstakar varúðarreglur við geymslu

- Zalmoxis hefur 18 mánaða geymsluþol þegar það er geymt í fljótandi köfnunarefnisgufu.
- Zalmoxis verður að nota um leið og það er tekið úr flutningsílatinu. Ef lyfið er ekki notað strax þarf að flytja Zalmoxis pokann úr flutningsílatinu og í fljótandi köfnunarefnisgufu.
- Geymsluþol eftir þíðingu er 2 klst.

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS OG SAMSVÖRUN

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi