

Neberegistruotas vaistinis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Alogeninės T ląstelės, genetiškai modifikuotos retroviruso vektoriumi, koduojančiu žmogaus mažo giminingumo nervų augimo faktoriaus receptoriaus (ΔLNGFR) sutrumpintą formą ir *herpes simplex I* viruso timidino kinazę (HSV-TK Mut2).

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename Zalmoxis maišelyje yra 10–100 ml užšaldytos dispersijos, kurios koncentracija 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml. Ląstelės yra žmogaus kilmės ir genetiškai modifikuotos defektinės replikacijos γ retroviruso vektoriumi, koduojančiu HSV-TK ir ΔLNGFR genus taip, kad šios sekos būtų integruotos į ląstelių šeimininkų genomą.

Ląstelių sudėtis ir galutinis ląstelių skaičius skirsis, priklausomai nuo paciento svorio. Be T ląstelių, gali būti NK ląstelių bei monocitų ir B ląstelių likučių.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvieno maišelio dozėje yra apie 13,3 mmol (305,63 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Matinė balkšva užšaldyta dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zalmoxis skirtas papildomam gydymui haploidentišų hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos (HSCT) atveju suaugusiems pacientams, kuriems yra didelės rizikos hematologinių piktybinių navikų (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zalmoxis būtina skirti prižiūrint gydytojui, patyrusiam HSCT, esant hematologiniams piktybiniais navikams.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė ir planas yra $1 \pm 0,2 \times 10^7$ ląstelių/kg, skiriant intravenine infuzija 21–49 dienų laiko intervalu po transplantacijos, kai nevyksta savaiminis imuninės sistemos atkūrimas ir (arba) nėra transplantato atmetimo reakcijos (GvHD). Papildomos infuzijos leidžiamos maždaug vieno mėnesio intervalais daugiausiai keturis kartus, kol cirkuliuojančių T limfocitų skaičius pasiekia bent jau 100/μl.

Zalmoxis neturėtų būti leidžiamas, jei cirkuliuojančių T limfocitų skaičius yra $\geq 100/\mu\text{l}$ suplanuotos infuzijos dieną po haploidentiško HSCT.

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus) dar neiširti. Duomenų nėra. Todėl nerekomenduojama vartoti Zalmoxis jaunesniems nei 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Vartojimo metodas

Zalmoxis skirtas vartoti tik kaip pacientui specifinis vaistinis preparatas, kuris skiriamas po HSCT intravenine infuzija.

Zalmoxis turi būti suleidžiamas į veną per 20–60 minučių laikotarpį. Reikia suleisti visą maišelio turinį.

Jeigu infuziją prireikia nutraukti, jos negalima atnaujinti, jei infuzijos maišelis buvo laikomas kambario temperatūroje (15 °C–30 °C) daugiau nei 2 valandas.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Prieš infuziją būtina įsitikinti, kad paciento tapatybė atitinka esminę unikalią informaciją, nurodytą Zalmoxis maišelio etiketėje ir susijusiam analizės pažymėjime (CoA).

Maišelį reikia išimti iš skysto azoto, įdėti į dvigubą maišelių talpyklę ir atitirpinti sušildyto vandens vonelėje 37 °C temperatūroje. Visą ląstelių dispersiją atšildžius, maišelis išdžiovinamas, dezinfekuojamas ir dispersiją paruošiama suleisti gydytojo paskirtu greičiu. Kai maišelio turinys suleistas, jis 2–3 kartus praplaunamas natrio chlorido tirpalu, kad būtų suleistas visas Zalmoxis. Reikia suleisti visą maišelio turinį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Imuninės sistemos atkūrimas apibūdinamas kaip cirkuliuojančių T limfocitų skaičius $\geq 100/\mu\text{l}$ suplanuotos infuzijos dieną po haploidentiško HSCT.

GvHD, dėl kurios reikia sisteminio imunosupresinio gydymo.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

Zalmoxis yra pacientui specifinis preparatas ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Jo negalima skirti pasireiškus šioms būklėms:

- a) infekcijos, kai infuzijos metu reikia skirti ganciklovirą (GCV) ar valganciklovirą (VCV);
- b) GvHD, dėl kurios reikia sisteminio imunosupresinio gydymo;

c) taikomas sisteminis imunosupresinis gydymas ar granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-CSF) skyrimas po haploidentiškų HSCT.

Pacientams, kuriems yra a) būklė, Zalmoxis galima skirti praėjus 24 valandoms po antivirusinio gydymo nutraukimo; pacientams, kuriems yra b) ir c) būklės, Zalmoxis galima skirti po pakankamo vaistinio preparato nevartojimo laikotarpio.

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml ląstelių infuzinės dispersijos dozėje yra 13,3 mmol (305,63 mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Primitytinai rekomenduojama Zalmoxis infuzijos pabaigoje nuo maišelio atklijuoti preparato etiketę ir įklijuoti į paciento dokumentų lapą.

Gydymą reikia nutraukti, jei atsiranda kokios nors 3–4 laipsnio reakcijos, susijusios su Zalmoxis leidimu, ar 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurios nepasikeičia į 1 laipsnį arba visiškai išnyksta per mažiau negu 30 dienų.

Zalmoxis yra gaunamas iš donoro kraujo ląstelių. Net jei donorai buvo ištirti dėl užkrečiamųjų infekcinių ligų, leidžiant Zalmoxis reikia laikytis atsargumo priemonių. Todėl sveikatos priežiūros specialistai turi laikytis atitinkamų apsaugos priemonių (mūvėti pirštines ir nešioti akinčius), kad būtų išvengta potencialių infekcinių ligų pernešimo.

Atvejai, kai Zalmoxis pristatyti ar suleisti negalima

Kai kuriais atvejais pacientai negalės gauti Zalmoxis dėl gamybos problemų.

Gali būti atvejų, kai gydantis gydytojas skirs pirmenybę šiam gydymui arba pasirinktą alternatyvų gydymą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Galinčios pastoti moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Teoriškai viruso vertikalaus perdavimo rizika yra nedidelė, tačiau jos atmesti negalima. Galinčios pastoti moterys per 14 dienų iki gydymo pradžios turi pateikti neigiamą nėštumo testą (serumo ar šlapimo). Tiek vyrai, tiek moterys, (kurie bus) gydomi Zalmoxis, ir jų partneriai gydymo Zalmoxis laikotarpiu ir iki 6 mėnesių po to turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie Zalmoxis vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimų su gyvūnais neatlikta. Turint omenyje numatytą klinikinį vartojimą haploidentiškų kaulų čiulpų transplantacijos kontekste, nesitikima gydymo poreikio nėštumo metu.

Laikantis atsargumo, Zalmoxis negalima skirti nėštumo metu ir galinčioms pastoti moterims, negalinčioms naudoti kontraceptinių priemonių.

Įrodyta, kad Zalmoxis ląstelės gali cirkuliuoti metus po paskutinio suleidimo. Po gydymo Zalmoxis pastojus, nepageidaujamo poveikio nėštumui ir besivystančiam vaisiui nesitikima, nes limfocitai nepereina placentos.

Žindymas

Duomenų apie Zalmoxis vartojimą žindymo metu nėra. Imuninės ląstelės išsiskiria į motinos pieną nedideliais kiekiais.

Gydymo Zalmoxis laikotarpiu ar po jo nerekomenduojama žindyti.

Vaisingumas

Duomenų apie gydymo Zalmoxis poveikį vaisingumui nėra. Tačiau ahaploidentišų kaulų čiulpų kontekste taikyti mieloabliaciniai kondicionavimo režimai yra susiję su sterilumu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zalmoxis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Žalingo poveikio tokiai veiklai nenumatoma dėl vaistinio preparato farmakologijos. Svarstant apie paciento tinkamumą atlikti užduotis, kurioms reikia vertinimo, motorinių ar pažintinių įgūdžių, būtina turėti omenyje paciento klinikinę būklę ir Zalmoxis nepageidaujamas reakcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

TK007 klinikiniame tyrime 30 pacientų, kurie sirgo didelės rizikos hematologiniais piktybiniais navikais ir kuriems buvo atliekama HSCT, kas mėnesį gavo Zalmoxis, daugiausia keturias infuzijas. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, praneštos pacientų, gydytų Zalmoxis klinikiniame tyrime TK007, buvo ūminė GvHD.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

TK007 klinikiniame tyrime nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos 1 lentelėje pagal organų sistemų klasę ir pasikartojimo dažnį.

Dažnumo grupėse nepageidaujamos reakcijos yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Zalmoxis nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos TK007 tyrime

Organų sistemų klasės	Dažnis ir nepageidaujamos reakcijos	
	Labai dažnos ($\geq 1/10$)	Dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Potransplantaciniai limfoproliferaciniai sutrikimai
Imuninės sistemos sutrikimai	Ūminė GvHD (33 % pacientų)	Lėtinė GvHD
Virškinimo trakto sutrikimai		Kraujavimas iš žarnyno
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai		Kepenų nepakankamumas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Febrilinė neutropenija

		Sumažėjęs hemoglobino kiekis Sumažėjęs trombocitų skaičius
Infekcijos ir infestacijos		Bronchitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Karščiavimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Apskritai GvHD epizodai pasireiškė 10 pacientų (33 %); vidutinis laikas iki pradžios – 90 dienų po HSCT (hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos) ir 42 dienos po Zalmoxis ląstelių infuzijos. Ūminės GvHD sunkumas buvo 1 laipsnio vienam pacientui (3 %), 2 laipsnio septyniems (23 %), 3 laipsnio vienam (3 %) ir 4 laipsnio vienam pacientui (3 %). Visi ūminės GvHD atvejai visiškai baigėsi po vidutiniškai 12 dienų. Tik vienam pacientui (3 %) išsivystė sunki lėtinė GvHD. Ji įvyko atitinkamai 159 dienos ir 129 dienos po HSCT ir paskutinės infuzijos ir visiškai baigėsi po 107 dienų. Nebuvo jokių su GvHD susijusių mirčių ar ilgalaikių komplikacijų. Tiek ūminės, tiek lėtinės GvHD išsivystė tik pacientams, kurie pasiekė imuninės sistemos atkūrimo būklę. Su Zalmoxis susijusiai GvHD gydyti aktyvinant suicidinį geną buvo suleista į veną GCV arba duota išgerti VCV – kaip pacientui patogiau. Visi 2–4 laipsnio ūminės ir sunkios lėtinės GvHD požymiai ir simptomai visiškai išnyko po vidutiniškai 15 dienų trukmės gydymo GCV ar VCV. Vienas pacientas, kuriam buvo 1 laipsnio GvHD, negavo jokio gydymo. Septyniems pacientams reikėjo pridėti imunosupresinį gydymą steroidais, mikofenolatu ir (arba) ciklosporinu.

Vaikų populiacija

Šiuo metu specifinės vaikų populiacijos neįstigos. TK007 tyrime dviem Zalmoxis infuzijomis gydytas tik vienas 17 metų amžiaus vyriškosios lyties jaunuolis, sirgęs T limfoblastine limfoma. Šiam pacientui nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Kitos specialios populiacijos

TK007 klinikiniame tyrime viena Zalmoxis infuzija gydyta tik viena 66 metų amžiaus moteris. Pacientė nepatyrė jokių nepageidaujamų reakcijų. Išvadų apie Zalmoxis vartojimą 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams nepadaryta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo simptomai nežinomi. Perdozavusius pacientus reikėtų atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antineoplastiniai preparatai, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

Veikimo mechanizmas

Pirminis Zalmoxis veikimo mechanizmas grindžiamas jo gebėjimu sukelti ir stimuliuoti imuninės sistemos atkūrimą.

Zalmoxis sudaro donoro T limfocitai, genetiškai modifikuoti, kad išreikštų HSV-TK Mut2 kaip suicidinį geną. Tai leidžia selektyviai sunaikinti besidalijančias ląsteles paskyrus provaistą GCV, kuris fermentiškai fosforilinamas iki veikliojo trifosfato analogo HSV-TK. Trifosfato GCV konkurentiškai slopina dezoksiguanozino trifosfato (dGTP) įjungimą į DNR ilgėjimą ir taip sunaikina proliferuojančias ląsteles.

Įvykus GvHD, skiriamas GCV/VCV. Aktyvinti, transdukuoti T limfocitai, kurie sukelia GvHD, turėtų paversti GCV jo toksine forma – tada įvyks apoptozė. Ši strategija leis tiesiogiai veikti tuos T limfocitus, kurie sukelia transplantato atmetimo reakciją.

Farmakodinaminis poveikis

TK007 klinikiniame tyrime 30 gydytų pacientų pirmąją Zalmoxis ląstelių infuziją gavo vidutiniškai po 43 dienų nuo HSCT datos. Vidutinis laiko intervalas tarp pirmosios ir kitos Zalmoxis ląstelių infuzijos buvo 30 dienų.

Pacientų, kurių imuninė sistema buvo atkurta, CD3⁺ ląstelių skaičius buvo $\geq 100/\mu\text{l}$ vidutiniškai praėjus 77 dienoms po HSCT.

Ypač imuninės sistemos atkūrimo atveju Zalmoxis sudaro didelę dalį cirkuliuojančių limfocitų, o vėlesniais laiko momentais Zalmoxis proporcija progresyviai mažėja ir netransdukuotų limfocitų padaugėja iš donorinių pirtakų. Praėjus vieniems metams po Zalmoxis suleidimo, tarp naujai atsiradusių T ląstelių dominavo netransdukuotos donorinės ląstelės, kurios pasižymi poliklonine struktūra, palyginti su sveikais asmenimis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Zalmoxis buvo vertintas I ir II fazės klinikiniame tyrime (TK007) su suaugusiais pacientais, kurie turėjo didelės atkryčio rizikos hematologinį piktybinį naviką ir kuriems buvo atlikta kamieninių ląstelių, gautų iš žmogaus leukocitų antigeno (HLA) neatitinkančių (haploidentišku) donorų, transplantacija. Prie didelės rizikos piktybinių navikų, gydomų Zalmoxis, priskiriama ūmi mieloidinė leukemija (ŪML), antrinė ŪML, ūmi limfoblastinė leukemija, mielodisplastinis sindromas ir ne Hodžkino limfoma.

Gydymo planą sudarė genetiškai modifikuotų donorų T limfocitų skyrimas (nuo 1×10^6 iki 1×10^7 ląstelių/kg kūno svorio). TK007 tyrimo pirminiai tikslai buvo įvertinti dažnumą ir laiką iki imuninės sistemos atkūrimo, apibrėžiamo $\geq 100/\mu\text{l}$ cirkuliuojančių CD3⁺ skaičiumi du stebėjimus iš eilės, ir GvHD dažnumą bei atsaką į GCV. Zalmoxis infuzijos skyrimo kriterijai buvo tiek imuninės sistemos atkūrimo, tiek GvHD nebuvimas.

Iš 30 pacientų, gavusių Zalmoxis, 23 pacientai (77 %) pasiekė imuninės sistemos atkūrimą, vidutiniškai praėjus 31 dienai po pirmosios infuzijos. Tarp pacientų, kurie pasiekė imuninės sistemos atkūrimą, buvo nustatytas 17 % mirtingumas ne dėl atkryčio (NRM), 35 % šių pacientų nesirgo 5 metus ir 34 % išgyveno 10 metų.

Porų analizės rezultatai, į kuriuos buvo įtraukti 36 Zalmoxis pacientai (22 iš TK007 tyrimo ir 14 iš vykstančio III fazės TK008 tyrimo) ir 127 kontroliuojami pacientai, parodė, kad Zalmoxis gydyti pacientai išgyveno pirmas 3 savaites po transplantacijos be atkryčio, buvo geresni 1 metų išgyvenimo rezultatai (OS) (40 % prieš 51 % ($p=0,03$)) ir 1 metų NRM (42 % prieš 23 % ($p=0,04$)). Nėbuvo žymesnio skirtumo tarp išgyvenimo sergant leukemija ir atkryčio tikimybės.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zalmoxis tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis esant šiai sąlygai: papildomas gydymo būdas hematopoetinių ląstelių transplantacijos atveju (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Preparato pobūdis ir paskirtis yra tokie, kad įprastų farmakokinetikos, įskaitant absorbciją, paskirstymą, metabolizmą ir eliminaciją, tyrimų negalima atlikti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų toksikologinių, kancerogeniškumo, mutageniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Ikiklinikiniai saugumo duomenys, gauti dviejuose skirtinguose GvHD gyvūnų imunodeficitu modeliuose, nerodo ypatingų pavojų žmonėms, tačiau leidžia tik labai ribotai įvertinti saugumą. Onkologinės tikimybės *in vitro* vertinimas rodo, kad piktybinės transformacijos rizika yra maža.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Žmogaus serumo albuminas
Dimetilsulfoksidas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių laikant skysto azoto garuose.

Preparatą reikia suleisti iš karto atšildžius. Paruošto vartoti tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 2 valandas kambario temperatūroje (15 °C–30 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti skysto azoto garuose.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Viena atskira gydymo doze 50–500 ml etilenvinilacetato šaldymo maišelyje, esančiame plastikinio maišelio viduje, ir tada įdėta į metalinę dėžutę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Zalmoxis yra specialiai pacientui skirtas vaistinis preparatas. Prieš infuziją paciento tapatybė turi būti suderinta su pagrindine unikalia donoro informacija.

Zalmoxis yra gaunamas iš donoro kraujo ląstelių. Net jei donorai buvo ištirti dėl užkrečiamųjų infekcinių ligų, leidžiant Zalmoxis reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvargotam vaistiniam preparatui arba atliekoms turi būti taikomi vietiniai biologinio saugumo reikalavimai.

Darbiniai paviršiai ir medžiagos, kurie potencialiai turėjo sąlytį su Zalmoxis, turi būti nukenksminti naudojant atitinkamas dezinfekavimo priemones.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1121/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milanas
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milanas
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pradėdamas pardavinėti Zalmoxis kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas privalo susitarti su vietos kompetentingomis institucijomis dėl mokomosios medžiagos, skirtos sveikatos priežiūros specialistams, turinio ir formos.

Registruotojas turėtų užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kur Zalmoxis bus pardavinėjamas, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie išrašys, skirs ir leis Zalmoxis, būtų suteikta mokomoji medžiaga, kurioje būtų pateikti šie svarbiausi dalykai:

1. Svarbi saugumo informacija apie transplantato atmetimo ligą (GvHD)

Gydymo Zalmoxis metu gydytojas bet kuriuo metu turi žinoti apie ūmius ir lėtinius GvHD požymius ir simptomus, kad ligą iš anksto preventyviai būtų galima gydyti gancikloviru ar valgancikloviru.

Jei bet kuriuo metu gydant ar po gydymo Zalmoxis išsivysto ūmi 2 ar didesnio laipsnio GvHD arba lėtinė GvHD, pacientas turi būti gydomas gancikloviru, skiriant 10 mg/kg/parą dozė, suskirstytą į 2 leidimus į veną, arba valgancikloviru, geriant 900 mg du kartus per parą 14 dienų.

Jei GvHD po 3 dienų gydymo vien tik gancikloviru ar valgancikloviru progresuoja, papildomai turi būti naudojamas standartinis imunosupresinis gydymas.

Zalmoxis turėtų būti leidžiamas praėjus 24 valandų laikotarpiui po gydymo gancikloviru ar valgancikloviru ir imunosupresinio gydymo.

2. Svarbi saugumo informacija, jei gydant kartu vartojamas gancikloviras ir valgancikloviras

Gydantis gydytojas turi užtikrinti, kad pacientai nevartotų ganciklovro ar valganciklovro per 24 valandas prieš Zalmoxis leidimą. Esant inkstų nepakankamumui gali būti reikalingas ilgesnis laikotarpis.

3. Svarbi saugumo informacija, jei kartu naudojamas imunosupresinis gydymas

Pacientams Zalmoxis neturėtų būti leidžiamas tokiais atvejais:

- prasidėjus GVHD, kuriai reikalingas sisteminis imunosupresinis gydymas;
- taikant sisteminį imunosupresinį gydymą arba skyrus granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-CSF) po haploidentiško hematopoetinio kamieninio ląstelių transplantacijos.

Pacientai Zalmoxis gali būti gydomi praėjus 24 valandoms po antivirusinio ar imunosupresinio gydymo nutraukimo.

Zalmoxis neturėtų būti leidžiamas pacientams, kuriems tuo pačiu metu taikomas sisteminis imunosupresinis gydymas, nes gydymo Zalmoxis veiksmingumas imuninės sistemos atsistatymo pradžioje gali sumažėti. Imunosupresinis gydymas taip pat veikia imunokompetentines ląsteles, tokias, kurios suleidžiamos su Zalmoxis. Prieš šio vaistinio preparato infuziją turi būti pakankamas vaistinio preparato nevartojimo laikotarpis.

4. Pastabos, kaip svarbu pranešti apie nepageidaujamas reakcijas ir paskatinimas atitraukti pacientus iš TK011 tyrimą (susijusį su EBMT registru)

Neberegistruotas vaistinis preparatas

5. Smulkus, laipsniškas Zalmoxis leidimo procedūros aprašymas, ypatingą dėmesį skiriant:

- reikalavimams patalpai, kurioje Zalmoxis leidžiamas
- Zalmoxis maišelio laikymui, pervežimui ir atšildymui
- Zalmoxis veiksmingumo stebėjimui (imuninės sistemos atstatymui – IR)

Stebint imuninės sistemos atstatymą per pirmą Zalmoxis leidimo mėnesį kas savaitę turi būti atliekamos CD3+ ląstelių kvantifikacijos analizės. Neatstačius imuninės sistemos per 30 dienų laikotarpį, turi būti suleidžiama papildoma Zalmoxis dozė iki maksimalaus keturių dozių skaičiaus. Atstačius imuninę sistemą, dokumentais patvirtinus du nuoseklius CD3+ ląstelių skaičius $\geq 100/\mu\text{l}$, gydymą Zalmoxis reikia nutraukti.

Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): kad būtų ištirtas saugumas ir veiksmingumas realioje klinikinėje praktikoje, taip pat ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas visų Zalmoxis gydytų pacientų, registruotojas turėtų atlikti TK011 tyrimą ir pateikti jo rezultatus naudodamas EBMT registrą, atskaitant pacientų, gydytų Zalmoxis. Proceso veiksmo atnaujinimai turėtų būti pateikti kasmet su kasmetiniu atnaujinimu. Klinikinio tyrimo protokolas turėtų būti pateiktas iki 2022 m. 4 ketvirčio.	2022 m. 4 ketvirtis

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 7 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Registruotojas iki nurodyto termino įvykdys šias užduotis: Kad būtų patvirtintas Zalmoxis veiksmingumas ir saugumas papildomo gydymo haploidentiško hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos atveju didelės rizikos hematologinių piktybinių navikų turintiems suaugusiems pacientams asmenims, registruotojas pateiks TK008 tyrimo, atsitiktinių imčių III fazės haploidentiško HCT, su	2021 m. kovo mėn.

Aprašymas	Terminas
papildoma HSV-Tk donorø limfocitø strategija pacientams, turintiems aukštà ūmios leukemijos rizikà, rezultatus. Periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose turëtø bŭti pateikti papildomi atnaujinimai apie pacientø átraukimà á tyrimus. Klinikinio tyrimo ataskaita turëtø bŭti pateikta iki 2021 m. kovo mën.	

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml, infuzinė dispersija

Alogeninės T ląstelės, genetiškai modifikuotos retroviruso vektoriumi, koduojančiu žmogaus mažo giminingumo nervų augimo faktoriaus receptoriaus (ΔLNGFR) sutrumpintą formą ir *herpes simplex* I viruso timidino kinazę (HSV-TK Mut2).

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Maišelyje yra 10–100 ml tūris užšaldytos dispersijos, kurios koncentracija yra 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus serumo albuminas, dimetilsulfoksidas, natrio chloridas.
Daugiau informacijos galite rasti pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija
Maišelio tūris: _____ ml
Dozė: 1 x 10⁷ ląstelių/kg
Koncentracija: _____ x 10^x ląstelių/ml
Bendras ląstelių skaičius: _____ x 10^x

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Pacientui specifinis preparatas, neskirtas vartoti kitiems pacientams.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (15 °C –30 °C).

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti skysto azoto garuose.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvaržotam vaistiniam preparatui arba atliekoms turi būti taikomi vietiniai biologinio saugumo reikalavimai.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1121/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija:
Paciento kodas:
Donoro kodas:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini.

Neberegištuotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Plastiko maišelis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml, infuzinė dispersija

Alogininės T ląstelės, genetiškai modifikuotos retroviruso vektoriumi, koduojančiu žmogaus mažo giminingumo nervų augimo faktoriaus receptoriaus (ΔLNGFR) sutrumpintą formą ir *herpes simplex* I viruso timidino kinazę (HSV-TK Mut2).

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Maišelyje 10–100 ml tūris užšaldytos dispersijos, kurios koncentracija yra 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Žmogaus serumo albuminas, dimetilsulfoksidas, natrio chloridas
Daugiau informacijos galite rasti pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Maišelio tūris: _____ ml

Dozė: 1 x 10⁷ ląstelių/kg

Koncentracija: _____ x 10^x ląstelių/ml

Bendras ląstelių skaičius: _____ x 10^x

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Pacientui specifinis preparatas, neskirtas vartoti kitiems pacientams.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (15°C –30 °C).

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti skysto azoto garuose.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvartotam vaistiniam preparatui arba atliekoms turi būti taikomi vietiniai biologinio saugumo reikalavimai.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1121/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija:
Paciento kodas:
Donoro kodas:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

Duomenys nebūtini.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

Duomenys nebūtinai.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtinai.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Maišelis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:
Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos.

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija:
Paciento kodas:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Bendras ląstelių skaičius: _____ x 10⁶

6. KITA

MolMed SpA

B. PAKUOTĒS LAPĒLIS

Nebereģistruotas valstīnīs preparatas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija

Alogeninės T ląstelės, genetiškai modifikuotos retroviruso vektoriumi, koduojančiu žmogaus mažo giminingumo nervų augimo faktoriaus receptoriaus (Δ LNGFR) sutrumpintą formą ir *herpes simplex I* viruso timidino kinazę (HSV-TK Mut2).

_Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr.4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba gydytoją, patyrusį gydyti kraujo vėžį.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją arba gydytoją, patyrusį gydyti kraujo vėžį. . Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zalmoxis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zalmoxis
3. Kaip vartoti Zalmoxis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zalmoxis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. KAS YRA ZALMOXIS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Zalmoxis sudaro baltieji kraujo kūneliai, vadinami T ląstelėmis, kurios gaunamos iš donoro. Šios ląstelės bus genetiškai modifikuotos į jų genetinį kodą įterpiant suicidinį geną (HSV-TK Mut2), kurį vėliau galima aktyvinti, jei įvyktų transplantato atmetimo reakcija. Taip užtikrinama, kad ląstelės būtų galima pašalinti prieš joms sužalojant paciento ląsteles.

Zalmoxis skirtas vartoti suaugusiems, kuriems aptikta tam tikrų kraujo navikų, vadinamų didelės rizikos hematologiniais piktybiniais navikais. Jis skiriamas po haploidentiško kaulų čiulpo transplantacijos (hematopoetinių ląstelių transplantacijos). Haploidentiškos reiškia, kad ląstelės gautos iš donoro, kurio audiniai iš dalies atitinka paciento audinius. Zalmoxis skiriamas siekiant išvengti nevisiško atitikimo transplantacijų komplikacijos, vadinamos transplantato atmetimo reakcija – kai donoro ląstelės puola paciento nuosavas ląsteles.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ZALMOXIS

Zalmoxis vartoti negalima:

- jeigu yra alergija veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu prieš infuziją Jūsų testuose CD3⁺ limfocitų skaičius yra 100/μl arba didesnis;

- jeigu patiriate transplantato atmetimo reakciją, dėl kurios reikia vartoti vaistus, slopinančius Jūsų imuninę sistemą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Zalmoxis yra pacientui specifinis preparatas ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams.

Jūsų gydytojas atidžiai stebės gydymą. Prieš vartodami Zalmoxis turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu:

- sergate infekcija, dėl kurios infuzijos metu reikia skirti ganciklovirą (GCV) ar valganciklovirą (VCV) (antivirusinius vaistus). Tokiu atveju gydymą Zalmoxis reikia atidėti, kol praeis 24 valandos nuo antivirusinio gydymo pabaigos;
- jeigu patiriate transplantato atmetimo reakciją, dėl kurios reikia vartoti vaistus, slopinančius imuninę sistemą;
- jeigu vartojate vaistus, skirtus imuninei sistemai slopinti, arba G-CSF (kuris stimuliuoja kaulų čiulpus, kad gamintų kraujo ląsteles) po kamieninių ląstelių transplantacijos. Tokiu atveju Zalmoxis galima skirti po pakankamo vaistinio preparato nevartojimo laikotarpio (vaistui iš Jūsų organizmo pašalinti būtinas laikas);
- anksčiau po Zalmoxis suleidimo patyrėte nepageidaujamų reakcijų ir jos nepraėjo per 30 dienų.

Kada negalima vartoti Zalmoxis

Kai kuriais atvejais negalėsite gauti suplanuotos Zalmoxis infuzijos. Taip gali nutikti dėl gamybos problemų.

Tokiais atvejais gydytojas bus informuotas ir skirs pirmenybę šiam gydymui arba jums pasirinks alternatyvų gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Šiuo metu nėra duomenų, susijusių su šiais pacientais. Zalmoxis nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Kiti vaistai ir Zalmoxis

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nenustatyta, kad Zalmoxis būtų saugu vartoti nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu.

Zalmoxis negalima vartoti nėščioms ar žindančioms moterims.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zalmoxis metu ir iki 6 mėnesių po to.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zalmoxis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neturėtų veikti arba gali veikti nereikšmingai. Tačiau turėtumėte atkreipti dėmesį į bendrą būklę, jei ketinate atlikti užduotis, kai būtina priimti sprendimus arba reikia motorinių ar pažintinių įgūdžių.

Zalmoxis sudėtyje yra natrio

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml ląstelių infuzinės dispersijos dozėje yra 13,3 mmol (305,63 mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. KAIP VARTOTI ZALMOXIS

Zalmoxis gali skirti ir ligoninėje suleisti gydytojas ar slaugytoja, mokantys leisti šį vaistą. Gydytojui ar slaugytojai skirta praktinė informacija, kaip naudoti ir skirti Zalmoxis, pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Zalmoxis pagamintas išskirtinai Jums ir jo negalima skirti jokiame kitam pacientui. Suleidžiamų ląstelių kiekis priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Dozė atitinka iki $1 \pm 0,2 \times 10^7$ ląstelių/kg. Zalmoxis leidžiamas į veną lašine infuzija per maždaug 20–60 minučių 21–49 dienų po transplantacijos intervalo. Papildomos infuzijos skiriamos kartą per mėnesį iki 4 mėnesių. Sprendimą pradėti kitą gydymo kursą priima Jūsų gydytojas ir tai susiję su Jūsų imuninės sistemos būkle.

Ką daryti pavartojus per didelę Zalmoxis dozę

Kadangi šį vaistą paskiria gydytojas, kiekviena dozė ruošiamas tik Jums ir kiekvieną preparatą sudaro viena dozė. Neįtikėtina, kad Jums būtų suleista daugiau.

Pamiršus pavartoti Zalmoxis

Šį vaistą paskyrė gydytojas ir jis skiriamas ligoninėje taikant griežtą priežiūrą ir pagal numatytą planą, todėl negalėsite pamiršti suvartoti dozes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurios iš šių nepageidaujamų reakcijų gali būti sunkios ir gali prireikti gydymo ligoninėje.

Jei jums iškyla klausimų apie simptomus ar nepageidaujamą poveikį arba jei simptomai jums kelia nerimą,
→ nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

Ūminė transplantato atmetimo reakcija (komplikacija, kuri pasireiškia po kamieninių ląstelių ar kaulų čiulpų transplantacijos, kai naujai transplantuotos donorų ląstelės puola paciento organizmą).

Dažnos nepageidaujamos reakcijos (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- Potransplantaciniai limfoproliferaciniai sutrikimai (baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas kraujyje po transplantacijos).

- Lėtinė transplantato atmetimo reakcija (komplikacija, kuri pasireiškia po kamieninių ląstelių ar kaulų čiulpų transplantacijos, kai naujai transplantuotos donoro ląstelės puola paciento organizmą).
- Kraujavimas iš žarnyno.
- Kepenų nepakankamumas (kepenų sutrikimas).
- Febrilinė neutropenija (karščiavimas, susijęs su baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu).
- Sumažėjęs hemoglobino kiekis (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius).
- Sumažėjęs trombocitų skaičius (sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje).
- Bronchitas (plaučių infekcinė liga).
- Karščiavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. KAIP LAIKYTI ZALMOXIS

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti skysto azoto garuose.

Infuzinį tirpalą reikia suvartoti iš karto atšildžius. Kambario temperatūroje (15 °C–30 °C) nuo atšildymo iki infuzijos gali praeiti daugiausia 2 valandos.

Reikia įsitikinti, kad nėra išorinės dėžutės pakitimų, ir etiketėje patikrinti, ar atitinka pacientas ir donoras.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti kaip biologiškai pavojingas medžiagas, kurių sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų, ir laikantis vietinių reikalavimų.

Už tinkamą preparato laikymą tiek prieš vartojimą, tiek vartojant ir už tinkamą išmetimą atsako ligoninės darbuotojai.

6. PAKUOTĖS TURINYS IR KITA INFORMACIJA

Zalmoxis sudėtis

Veiklioji **medžiaga yra** alogeninės T ląstelės, genetiškai modifikuotos retroviruso vektoriumi, koduojančiu žmogaus mažo giminingumo nervų augimo faktoriaus receptoriaus (Δ LNGFR) sutrumpintą formą ir *herpes simplex* I viruso timidino kinazę (HSV-TK Mut2). Kiekviename maišelyje yra 10–100 ml tūris užšaldytos dispersijos, kurios koncentracija 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml.

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, žmogaus serumo albuminas ir dimetilsulfoksidas (žr. 2 skyrių).

Zalmoxis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zalmoxis yra ląstelių infuzinė dispersija, atrodanti kaip matinė balkšva užšaldyta ląstelių dispersija.

Zalmoxis tiekiamas atskira gydymo doze 50–500 ml etilenvinilacetato šaldymo maišeliuose.

Registruotojas

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

Gamintojai

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Praktinė informacija medikams ar sveikatos priežiūros specialistams apie Zalmoxis naudojimą ir skyrimą.

Zalmoxis būtina vartoti prižiūrint gydytojui, patyrusiam transplantuoti hemopoetines kamienines ląsteles esant hematologiniams piktybiniais navikams.

Svarbu, kad prieš vartojant Zalmoxis perskaitytumėte visą šios procedūros aprašą.

Dozė ir gydymo kursas

Viename maišelyje yra donoro T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti HSV-TK ir Δ LNFR, 5–20 x 10⁶ ląstelių/ml koncentracija.

Gydymo kursas yra daugiausia keturios infuzijos apytiksliai vieno mėnesio intervalais. Sprendimas skirti naują gydymo kursą priklauso nuo pasiekto paciento imuninės sistemos atkūrimo, kai cirkuliuojančių T limfocitų skaičius ne mažesnis nei 100/ μ l.

Naudojimo instrukcija

Prieš Zalmoxis paruošimą ar vartojimą

- Zalmoxis atsiunčiamas tiesiai į gydymo įstaigą, kurioje bus leidžiama infuzija. Siunčiama skysto azoto garuose. Maišelis įdėtas į kitą maišelį (tarpinę talpyklę), o šis įdėtas į aliuminio dėžutę (išorinę talpyklę). Visa pakuotė pritvirtinta skysto azoto talpyklėje, kurioje palaikoma tinkama transportavimo ir laikymo temperatūra iki infuzijos laiko. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant neruošiamas infuzijai, maišelį perkelti į skysto azoto garus. Nešvitinkite.
- Zalmoxis paruoštas iš konkretaus donoro žmogaus kraujo ir jį sudaro genetiškai modifikuotos ląstelės. Donorai ištirti dėl užkrečiamųjų infekcinių ligų pagal taikytinus vietinius reikalavimus. Tačiau visiškai atmesti užkrečiamųjų virusų perdavimo sveikatos priežiūros specialistams negalima. Todėl naudodami Zalmoxis sveikatos priežiūros specialistai turi imtis tinkamų apsaugos priemonių (pvz., apsimaui pirštines ir užsidėti akinius).
- Išorinę ir tarpinę pakuotes reikia tikrinti: įsitikinti, kad ant dėžutės viršaus ir ant tarpinio maišelio yra preparato ir paciento etiketė.

Ką reikia patikrinti prieš infuziją

- Patikrinkite, ar analizės pažymėjimas, kuriame yra paciento identifikavimo duomenys, tinkamumo terminas ir patvirtinimas infuzijai, yra gautas iš registruotojo.
- Patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka esminę ir unikalią paciento informaciją, kuri nurodyta ant Zalmoxis maišelio ir analizės pažymėjime.
- Kai pacientas paruoštas infuzijai, patikrinkite, ar Zalmoxis maišelis nepažeistas. Maišelis turi atrodyti kaip matinė balkšva užšaldyta ląstelių dispersija. Jeigu maišelyje yra skaidrių ruožų ar jis neatrodo sveikas, preparato nenaudokite.
- Maišelį įdėkite į du plastikinius vokus (dvigubą voką), kad būtų išvengta tiesioginio kontakto su vandeniu.
- Voko maišelio viršų laikydami virš vandens, jį įleiskite į 37 ± 1 °C temperatūros vandens vonelę saugodami, kad per sandariklį į vidų nepatektų vandens. Jeigu atšildant prateka, preparato nenaudokite.

Vartojimas

- Visiškai atšildę, Zalmoxis maišelį išimkite iš dvigubo voko, išdžiovinkite ir dezinfekuokite išorę.
- Kuo greičiau pradėkite infuziją, stengdamiesi po atšildymo maišelio nelaikyti vandens vonelėje.

- Būtina suleisti visą maišelio tūrį. Rekomenduojamas infuzijos laikas yra apie 20–60 minučių.

Po infuzijos

- Infuzijos pabaigoje maišelį 2 ar 3 kartus steriliai praplaukite fiziologiniu tirpalu, kad suleistumėte visą Zalmoxis.
- Baigę plauti, paciento etiketę nuo maišelio nuimkite ir įklijuokite į paciento bylą.
- Šaldymo maišelį ir nesuvertotą preparatą ar atliekas, kuriose yra genetiškai modifikuotų organizmų, reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

Zalmoxis neleiskite, jeigu

- negavote analizės pažymėjimo;
- analizės pažymėjimas pažymėtas kaip netinkamas;
- baigėsi tinkamumo laikas;
- unikali paciento informacija ant infuzijos maišelio neatitinka numatyto paciento informacijos;
- kaip nors pažeistas preparato vientisumas.

Tinkamumo laikas ir specialios laikymo atsargumo priemonės

- Zalmoxis tinkamumo laikas yra 18 mėnesių laikant skysto azoto garuose.
- Išėmus iš siuntimo talpyklės, Zalmoxis būtina suvartoti nedelsiant. Jei nesuvartojate iškart, Zalmoxis maišelį perkelti iš siuntimo talpyklės į skysto azoto garus.
- Tinkamumo laikas atšildžius yra 2 valandos.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DEL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS IR
PANAŠUMO

Europos vaistų agentūros išvados dėl:

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką CHMP nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.

Neberegistruotas vaistinis preparatas