

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Alogēnas T šūnas, ģenētiski modificētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka zemas afinitātes nervu augšanas faktora receptora (ΔLNGFR) un Herpes simplex I tipa vīrusa timidīnkināzes (HSV-TK Mut2) saīsināto formu.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs Zalmoxis maiss satur 10-100 ml sasaldētas dispersijas 5-20 x 10⁶ šūnas/ml koncentrācijā. Tās ir cilvēku izcelsmes šūnas, kas ģenētiski modificētas ar replikācijai nederīgu γ-retrovīrusa vektoru, kas kodē HSV-TK un ΔLNGFR gēnus, integrējot šīs secības saimniekšūnu genomā.

Šūnu sastāvs un galīgais šūnu skaits atšķirsies atkarībā no pacienta ķermeņa masas. Papildu T šūnām iespējama arī NK šūnu un neliela monocītu un B šūnu klātbūtne.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs maiss satur aptuveni 13,3 mmol (305,63 mg) nātrija katrā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Necaurspīdīga, gandrīz balta sasaldēta dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zalmoxis ir indicēts papildterapijai, veicot haploidentisku hematopoētisko cilmes šūnu transplantāciju (HSCT) pieaugušiem pacientiem ar augsta riska hematoloģiskām malignitātēm (skatīt 5.1. apakšpunktā)

4.2. Devas un lietošanas veids

Zalmoxis ievadīšana jāuzrauga ārstam ar pieredzi HSCT attiecībā uz hematoloģiskām malignitātēm.

Devas

Ieteicamā deva un lietošanas režīms ir $1 \pm 0,2 \times 10^7$ šūnas/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 21-49 dienas pēc transplantācijas, ja nav konstatēta spontāna imūna atjaunošanās un/vai transplantāta atgrūšanas reakcija (GvHD). Papildu infūzijas ievada ar aptuveni viena mēneša intervālu maksimāli četras reizes, līdz cirkulējošo T limfocītu skaits ir 100 šūnas vienā μl vai lielāks.

Zalmoxis nedrīkst ievadīt, ja cirkulējošo T limfocītu skaits plānotās infūzijas pēc HSCT dienā ir 100 šūnas vienā μl vai lielāks.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tāpēc Zalmoxis nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem.

Lietošanas veids

Zalmoxis ir individuālam pacientam paredzētas zāles, ievadīšanai pēc HSCT intravenozas infūzijas veidā.

Zalmoxis jāievada intravenozas infūzijas veidā 20-60 minūšu laikā. Jāievada viss infūzijas maisa tilpums.

Kad infūzija jāpārtrauc, to nedrīkst atsākt, ja infūzijas maiss uzglabāts istabas temperatūrā (15°C - 30°C) ilgāk par 2 stundām.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Pirms infūzijas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajai unikālajai informācijai uz Zalmoxis maisa marķējuma un attiecīgajā analīzes sertifikātā (*Certificate of Analysis, CoA*).

Infūzijas maiss jāizņem no šķidrā slāpekļa, jāievieto dubultmaissā un jāatkausē iepriekš sasildītā ūdens vannā 37°C temperatūrā. Pēc šūnu dispersijas pilnīgas atkausēšanas maiss ir sauss, dezinficēts un gatavs ievadīšanai tādā ātrumā, kādu noteicis ārsts. Veicot infūziju, maiss tiek 2 līdz 3 reizes izskalots ar nātrija hlorīda šķīdumu, lai pilnībā ievadītu Zalmoxis. Jāievada viss infūzijas maisa tilpums.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Imūna atjaunošanās, definēta kā cirkulējošo T limfocītu skaits ≥ 100 šūnas μl plānotās infūzijas dienā pēc haploidentisku HSCT.

GvHD, kurai nepieciešama sistēmiska imūnsupresīva terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Zalmoxis ir individuālam pacientam pagatavotas zāles un tās nekādos apstākļos nedrīkst lietot citiem pacientiem. Lietošana nav pieļaujama šādos apstākļos:

- a) infekcijas, kuru gadījumā infūzijas laikā nepieciešams lietot ganciklovīru (GCV) vai valganciklovīru (VCV);
- b) GvHD, kurai nepieciešama sistēmiska imūnsupresīva terapija;
- c) sistēmiska imūnsupresīva terapija vai granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-CSF) lietošana pēc haploidentisku HSCT.

Pacienti, uz kuriem attiecas a) punktā minētie apstākļi, var saņemt Zalmoxis 24 stundas pēc pretvīrusu terapijas pārtraukšanas; pacienti, uz kuriem attiecas b) un c) punktos minētie apstākļi, var saņemt Zalmoxis pēc adekvāta zāļu izvadīšanas perioda.

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ šūnas/ml šūnu dispersija infūzijām satur 13,3 mmol (305,63 mg) nātrija vienā devā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Stingri ieteicams Zalmoxis infūzijas beigās noņemt no infūzijas maisa zāļu marķējumu un ielīmēt to pacienta medicīniskajā kartē.

Ārstēšana jāpārtrauc, ja saistībā ar Zalmoxis ievadīšanu attīstīsies kāds 3.-4. pakāpes notikums vai 2. pakāpes nevēlams notikums, kas nav pārveidojies par 1. pakāpes notikumu vai vēl vairāk uzlabojies nākamo 30 dienu laikā.

Zalmoxis iegūst no donora asins šūnām. Pat tādā gadījumā, ja donori ir provizoriski pārbaudīti un transmisīvas infekcijas slimības ir izslēgtas, rīkojoties ar Zalmoxis, ir jāveic piesardzības pasākumi. Tāpēc, lai izvairītos no iespējamām infekcijas slimībām, veselības aprūpes speciālistiem, rīkojoties ar Zalmoxis, ir jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdi un brilles).

Gadījumi, kad Zalmoxis nevar piegādāt / ievadīt

Dažos gadījumos no ražotāja atkarīgu iemeslu dēļ pacients nevar saņemt Zalmoxis.

Iespējami gadījumi, kad ārstējošais ārsts joprojām var uzskatīt, ka priekšroka ir jādod ārstēšanai vai ka ir jāizvēlas alternatīva ārstēšanas iespēja.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Vīrusa izplatīšanās risks vertikālās vīrusa transmisijas ceļā teorētiski ir ļoti niecīgs, tomēr šo iespēju nevar izslēgt. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests (seruma vai urīna) 14 dienu laikā pirms ārstēšanas sākuma. Vīriešiem un sievietēm, kuri ir ārstēti (un kuriem paredzēta ārstēšana) ar Zalmoxis, un viņu partneriem jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas.

Grūtniecība

Dati par Zalmoxis lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Ņemot vērā paredzēto klīnisko lietošanu kontekstā ar haploidentisku kaula smadzeņu transplantāciju, vajadzība pēc ārstēšanas grūtniecības laikā nav gaidāma.

Piesardzības nolūkos Zalmoxis nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus.

Ir konstatēts, ka Zalmoxis šūnas var cirkulēt organismā gadiem ilgi pēc pēdējās lietošanas reizes. Ja pēc Zalmoxis terapijas iestājusies grūtniecība, nav sagaidāma kaitīga ietekme uz grūtniecību un augli, jo limfocīti nešķērso placentu.

Barošana ar krūti

Nav datu par Zalmoxis lietošanu zīdīšanas periodā. Imūnās sistēmas šūnas izdalās cilvēka pienā nelielā daudzumā.

Ieteicams nebarot bērnu ar krūti Zalmoxis terapijas laikā vai pēc tās.

Fertilitāte

Nav datu par Zalmoxis terapijas ietekmi uz fertilitāti. Tomēr mieloablatīvās kondicionēšanas režīmi saistībā ar haploidentisku kaula smadzeņu transplantāciju mēdz izraisīt sterilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zalmoxis neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā zāļu farmakoloģiskās īpašības, nav paredzama kaitīga ietekme uz šādām aktivitātēm. Apsverot pacienta spējas veikt uzdevumus, kas prasa spriešanas spējas, motorās vai kognitīvās prasmes, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un Zalmoxis nevēlamo blakusparādību (*adverse drug reaction*, ADR) profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

TK007 klīniskajā pētījumā 30 pacienti ar augsta riska hematoloģiskām malignitātēm, kuriem veikta HSCT, saņēma Zalmoxis infūziju reizi mēnesī maksimāli četras reizes. Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība, kas ziņota pacientiem pēc Zalmoxis lietošanas TK007 klīniskajā pētījumā, bija akūta GvHD.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas TK007 klīniskajā pētījumā, ir norādītas 1. tabulā saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu.

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas to smaguma samazināšanās secībā.

1. tabula. Zalmoxis nevēlamās blakusparādības TK007 pētījumā

Orgānu sistēma	Blakusparādību biežums	
	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Pēctransplantācijas limfoproliferatīva slimība
Imūnās sistēmas traucējumi	Akūta GvHD (33% pacientu)	Hroniska GvHD
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Zarnu asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu mazspēja
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Febrīlā neutropēnija Samazināts hemoglobīna līmenis Samazināts trombocītu skaits
Infekcijas un infestācijas		Bronhīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pireksija

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Starptautiskā mērogā akūtas GvHD epizodes novēroja 10 pacientiem (33%), un vidējais laiks līdz to sākumam bija 90 dienas pēc GvHD un 42 dienas pēc pēdējās Zalmoxis šūnu infūzijas. GvHD

smaguma 1. pakāpe vienā gadījumā (3%), 2. pakāpe septiņos gadījumos (23%), 3. pakāpe vienā gadījumā (3%) un 4. pakāpe vienā gadījumā (3%). Visi akūtie GvHD notikumi pilnībā atrisinājās vidēji pēc 12 dienām. Tikai vienam pacientam (3%) attīstījās izteikta hroniska GvHD, kas attīstījās 159 dienas pēc HSCT un 129 dienas pēc infūzijas un pilnībā likvidējās pēc 107 dienām. Netika novēroti ar GvHD saistīti nāves gadījumi vai ilgstošas komplikācijas. Gan akūtie, gan hroniskie GvHD notikumi attīstījās tikai pacientiem ar imūnās sistēmas atjaunošanos.

Ārstējot Zalmoxis izraisīto GvHD ar “pašnāvības” gēna aktivāciju, pacienti saņēma GCV intravenozi vai VCV perorāli, pieskaņojoties pacientu ērtībām. Visas 2. līdz 4. pakāpes akūtas un izteiktas hroniskas GvHD pazīmes un simptomi pilnībā likvidējās pēc vidēji 15 ārstēšanas dienām, lietojot GCV vai VCV. Viens pacients ar 1. pakāpes akūtu GvHD nesaņēma ārstēšanu. Septiņiem pacientiem bija nepieciešama papildu imūnsupresīva terapija ar steroīdiem, mikofenolātu un/vai ciklosporīnu.

Pediatriskā populācija

Šobrīd nav pētīta neviena specifiska pediatriskās populācijas grupa. Tikai viens 17 gadus vecs zēns ar T limfoblastisko limfomu saņēma divas Zalmoxis infūzijas TK007 pētījuma laikā. Par šo pacientu netika ziņotas nevēlamas blakusparādības.

Citas īpašās populācijas

TK007 klīniskajā pētījumā tikai viena 66 gadus veca paciente saņēma vienu Zalmoxis infūziju. Pacientei netika novērotas nevēlamas blakusparādības. Nav noteiktu norādījumu par Zalmoxis lietošanu pacientiem no 65 gadu vecuma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi nav zināmi. Pārdozēšanas gadījumā nepieciešams rūpīgi novērot pacientus attiecībā uz nevēlamo blakusparādību pazīmju vai simptomu rašanos un vajadzības gadījumā nekavējoties jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas antineoplastiskās vielas, ATĶ kods: {kods} **vēl nav piešķirts**

Darbības mehānisms

Zalmoxis primārais darbības mehānisms balstās spējā veicināt transplantāta pieņemšanu un imūnās sistēmas atjaunošanos.

Zalmoxis satur donora T limfocītus, kas ir ģenētiski modificēti un ekspresē Herpes simplex vīrusa HSV-TK Mut2, “pašnāvības” gēnu. Tas ļauj selektīvi iznīcināt dalošās šūnas, ievadot pro-zāles GCV, ko HSV-TK enzīmātiski fosforilē par aktīvu trifosfāta analogu. Trifosfāta GCV konkurējoši inhibē dezoksiguanozīna trifosfāta (dGTP) inkorporāciju pagarinātā DNS molekulā, tādējādi iznīcinot proliferējošās šūnas.

GvHD gadījumā tiks lietots GCV/VCV. Aktivētajiem, transducētajiem T limfocītiem, kas izraisa GvHD, vajadzētu pārvērst GCV tā toksiskajā formā un tādējādi uzsākt apoptozi. Šī stratēģija ļauj vērsties tieši pret tiem T limfocītiem, kas izraisa GvHD.

novērtēt drošumu bija ļoti ierobežotas. *In vitro* onkoloģiskā potenciāla novērtējums liecina, ka ļaundabīgās transformācijas risks ir zems.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Cilvēka seruma albumīns
Dimetilsulfoksīds

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši, uzglabājot šķidrā slāpekļa tvaikos.

Zāles jālietot tūlīt pēc atkausēšanas. Uzglabāšanai lietošanas laikā nevajadzētu pārsniegt 2 stundas istabas temperatūrā (15°C - 30°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt šķidrā slāpekļa tvaikos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Viena individuālā ārstēšanas deva - 50-500 ml kriogēnā etilēnvinilacetāta iepakojumā, kas ievietots plastmasas maisā un pēc tam – metāla kastē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Zalmoxis ir individuālam pacientam paredzētas zāles. Pirms infūzijas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajai unikālajai donora informācijai.

Zalmoxis iegūst no donora asins šūnām. Pat tādā gadījumā, ja donori ir provizoriski pārbaudīti un transmisīvas infekcijas slimības ir izslēgtas, rīkojoties ar Zalmoxis, ir jāveic piesardzības pasākumi (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas. Attiecībā uz šādām zālēm jāievēro atbilstošās vietējās bioloģiskā drošuma vadlīnijas par neizmantotām zālēm vai atkritumiem.

Darba virsmas un materiālus, kas iespējams bijuši saskarē ar Zalmoxis jānotīra ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1121/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Zāles vairs nav reģistrētas

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milāna
Itālija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itālija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milāna
Itālija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itālija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Zalmoxis tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par veselības aprūpes speciālistiem (VAS) paredzēto izglītojošo materiālu saturu un formātu.

RAĪ ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Zalmoxis tiek pārdots, visi VAS, kuri varētu parakstīt, izsniegt, un pārvaldīt Zalmoxis, tiek nodrošināti ar vadlīniju dokumentu, kas satur šādus pamatelementus:

1. Būtiska informācija par drošuma bažām saistībā ar transplantāta atgrūšanas reakciju (GvHD)

Ārstēšanas ar Zalmoxis laikā un pēc tam ārstam jebkurā laikā ir jāpatur prātā akūtas un hroniskas GvHD pazīmes un jānodrošina, lai GvHD agrīnai ārstēšanai būtu pieejams ganciklovīrs vai valganciklovīrs.

Ja jebkurā ārstēšanas ar Zalmoxis laikā vai pēc tam attīstās akūta 2. vai augstākas pakāpes GvHD vai hroniska GvHD, pacients ir jāārstē ar ganciklovīru dienas devā 10 mg/kg, kas sadalīta 2 intravenozi ievadāmās devās, vai valganciklovīru 900 mg divas reizes dienā perorāli 14 dienas.

GvHD progresēšanas gadījumā pēc 3 dienu ārstēšanas ar ganciklovīru vai valganciklovīru monoterapijā ir jāpievieno standarta imūnsupresīva terapija.

Zalmoxis jāievada pēc 24 stundu ganciklovīra vai valganciklovīra un imūnsupresīvās terapijas pārtraukšanas perioda.

2. Būtiska informācija par drošuma bažām saistībā ar vienlaicīgu ganciklovīra un valganciklovīra ievadišanu

Ārstējošajam ārstam ir jānodrošina, lai pacienti 24 stundu laikā pirms Zalmoxis ievadīšanas nesaņemtu ganciklovīru vai valganciklovīru. Nieru mazspējas gadījumā šis intervāls varētu būt lielāks.

3. Būtiska informācija par drošuma bažām saistībā ar vienlaikus saņemtu imūnsupresīvo terapiju

Pacienti nedrīkst ievadīt Zalmoxis šādos gadījumos:

- GvDH saasinājuma gadījumā, kad nepieciešama sistēmiska imūnsupresīva terapija;
- pastāvīga sistēmiska imūnsupresīva terapija vai granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (G-CSF) ievades pēc haploidentisku asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

Pacientus var ārstēt ar Zalmoxis 24 stundas pēc pretvīrusu vai imūnsupresīvas terapijas pārtraukšanas.

Zalmoxis nedrīkst ievadīt pacientiem ar vienlaikus veiktu sistēmisko imūnsupresīvo terapiju, jo Zalmoxis efektivitāte imūnās sistēmas atjaunošanās sākumā var būt samazināta. Imūnsupresīvā terapija arī ietekmē imūnkompetentās šūnas, līdzīgi kādas tiek ievadītas Zalmoxis infūzijas gadījumā. Pirms šo zāļu infūzijas ir jāpiemēro atbilstošs izvadīšanas periods.

4. Piezīmes par to, cik svarīgi ziņot par blakusparādībām un mudināt pētījumā TK011 (saistīts ar EBMT reģistru) iekļautos pacientus

Zāles vairs nav reģistrētas

5. Detalizēts Zalmoxis ievadīšanas procedūras apraksts, kas koncentrējas arī uz:

- prasībām telpai, kurā notiek Zalmoxis ievadīšana;
- Zalmoxis maisa uzglabāšanu, pārvadāšanu un atkausēšanu;
- Zalmoxis efektivitātes uzraudzību (imūnsistēmas atjaunošanās - IA).

Lai novērotu IA, kvantitatīvā CD3 + šūnu analīze pirmā mēneša pēc Zalmoxis ievadīšanas laikā jāveic katru nedēļu. Ja IA nav, papildu Zalmoxis deva ir jāievada ar 30 dienu intervālu līdz maksimālajam skaitam - četrām devām. IA sasniegšanas gadījumā, kas dokumentēts ar CD3 + šūnu skaita $\geq 100/\mu\text{l}$ divos novērojumos pēc kārtas, ārstēšana ar Zalmoxis ir jāpārtrauc.

Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Apraksts	Izpildes termiņš
Ne-intervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums: lai izpētītu drošumu un efektivitāti reālajā klīniskajā praksē, kā arī ilgtermiņa drošumu un efektivitāti visiem pacientiem, kuri ārstēti ar Zalmoxis, RAĪ jāveic un jāiesniedz pētījuma TK011 rezultāti, izmantojot EBMT reģistru, iekļaujot visus pacientus, kuri ārstēti ar Zalmoxis. Progresā atjauninājumi jāiesniedz katru gadu kopā ar ikgadējiem atjauninājumiem. Klīniskā pētījuma ziņojums ir jāiesniedz līdz Q4 2022.	Q4 2022

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Šīs zāles ir reģistrētas ar nosacījumiem un saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14(7). pantu, reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Reģistrācijas apliecības īpašnieks noteiktajā laikā posmā veic turpmāk minētos pasākumus: lai apstiprinātu efektivitāti un drošumu, lietojot Zalmoxis kā papildterapiju haploidentisku asinsrades cilmes šūnu transplantācijai pieaugušiem pacientiem ar augsta riska hematoloģiskām ļaundabīgām saslimšanām, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz TK008, randomizēta III fāzes pētījuma par haploidentisku HSCT ar HSV-TK donora limfocītu atpakaļpievienošanas stratēģiju pacientiem ar augsta riska akūtu leukēmiju, rezultāti. Turklāt, PADZ ietvaros ir jāiesniedz atjauninātie dati par iekļaušanu pētījumā. Klīniskā pētījuma ziņojums ir jāiesniedz līdz 2021. gada martam.	2021. gada marts.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām

Alogēnas T šūnas, ģenētiski modificētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka zemas afinitātes nervu augšanas faktora receptora (ΔLNGFR) un Herpes simplex I tipa vīrusa timidīnkināzes (HSV-TK Mut2) saīsināto formu

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Maiss satur 10-100 ml sasaldētas dispersijas 5-20 x 10⁶ šūnas/ml koncentrācija

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cilvēka seruma albumīns, dimetilsulfoksīds, nātrija hlorīds.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Maisa tilpums: _____ ml

Deva: 1 x 10⁷ šūnas /kg

Koncentrācija: _____ x10^x šūnas/ml

Kopējais šūnu skaits: _____ x10^x

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Individuālam pacientam paredzētas zāles; nelietot citiem pacientiem

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (15°C - 30°C)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt šķidrā slāpekļa tvaikos

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas. Attiecībā uz šādām zālēm jāievēro atbilstošās vietējās bioloģiskā drošuma vadlīnijas par neizmantotām zālēm vai atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1121/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
Pacienta kods:
Donora kods:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PLASTMASAS MAISS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ šūnas/ml, dispersija infūzijām

Alogēnas T šūnas, ģenētiski modificētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka zemas afinitātes nervu augšanas faktora receptora (ΔLNGFR) un Herpes simplex I tipa vīrusa timidīnkināzi (HSV-TK Mut2) saīsināto formu

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Maiss satur 10-100 ml sasaldētas dispersijas 5-20 x 10⁶ šūnas/ml koncentrācijā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cilvēka seruma albumīns, dimetilsulfoksīds, nātrija hlorīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Maisa tilpums: _____ ml

Deva: 1 x 10⁷ šūnas /kg

Koncentrācija: _____ x10^x cells/ml

Kopējais šūnu skaits: _____ x10^x

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Individuālam pacientam paredzētas zāles; nelietot citiem pacientiem

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (15°C - 30°C)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt šķidrā slāpekļa tvaikos

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas. Attiecībā uz šādām zālēm jāievēro atbilstošās vietējās bioloģiskā drošuma vadlīnijas par neizmantotām zālēm vai atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1121/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
Pacienta kods:
Donora kods:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Nav piemērojams

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sēr.:
Pacienta kods:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Kopējais šūnu skaits: ____x10^x

6. CITA

MolMed SpA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām

Alogēnas T šūnas, ģenētiski modificētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka zemas afinitātes nervu augšanas faktora receptora (ΔLNGFR) un Herpes simplex I tipa vīrusa timidīnkināzes (HSV-TK Mut2) saīsināto formu

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai speciālistam ar pieredzi asins audzēju ārstēšanā.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai speciālistu ar pieredzi asins audzēju ārstēšanā. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zalmoxis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zalmoxis saņemšanas
3. Kā Jūs saņemsiet Zalmoxis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zalmoxis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR ZALMOXIS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Zalmoxis satur baltās asins šūnas, kuras sauc par T-šūnām un kuras iegūtas no donora. Šīs šūnas tiks ģenētiski modificētas, ievietojot to ģenētiskajā kodā “pašnāvības” gēnu (HSV-TK Mut2), ko vēlāk iespējams aktivēt, ja pacientam attīstās transplantāta atgrūšanas reakcija. Tas nodrošina šūnu iznīcināšanu, pirms tās nodara kaitējumu pacienta šūnām.

Zalmoxis paredzēts lietošanai pieaugušajiem ar noteikta veida asins audzējiem jeb augsta riska hematoloģiskām malignitātēm. To saņem pēc haploidentisku kaula smadzeņu transplantācijas (hematopoētisko šūnu transplantācijas). “Haploidentisks” nozīmē, ka šūnas iegūtas no donora, kura audi daļēji atbilst pacienta audiem. Zalmoxis saņem, lai novērstu neidentiskas transplantācijas komplikāciju, ko dēvē par transplantāta atgrūšanas reakciju un kuras gadījumā donora šūnas kaitē pacienta šūnām.

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS ZALMOXIS SAŅEMŠANAS

Nelietojiet Zalmoxis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu analīzēs CD3⁺ limfocītu skaits pirms infūzijas ir 100 šūnas vienā μl vai vairāk;
- ja Jums ir konstatēta transplantāta atgrūšanas reakcija, kuras gadījumā nepieciešams lietot zāles imūnās sistēmas nomākšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zalmoxis ir individuālam pacientam pagatavotas zāles un tās nekādos apstākļos nedrīkst lietot citiem pacientiem.

Ārsts rūpīgi uzraudzīs ārstēšanas procesu. Pirms Zalmoxis lietošanas pastāstiet ārstam, ja:

- Jums ir infekcija, kas jāārstē ar ganciklovīru (GCV) vai valganciklovīru (VCV) (pretvīrusu terapiju) infūzijas laikā. Šajā gadījumā Zalmoxis ievadīšana jāatliek, līdz pēc pretvīrusu terapijas beigām būs pagājušas 24 stundas.
- Jums konstatēta transplantāta atgrūšanas reakcija, kuras gadījumā jālieto zāles imūnās sistēmas nomākšanai.
- ja Jūs lietojat zāles imūnās sistēmas nomākšanai vai G-CSF (lai stimulētu asins šūnu ražošanu kaula smadzenēs) pēc cilmes šūnu transplantācijas. Šajā gadījumā Zalmoxis var lietot pēc adekvāta zāļu izvadīšanas perioda (laiks, kas nepieciešams zāļu izvadīšanai no organisma);
- ja Jums iepriekš novērotas nevēlamas blakusparādības pēc Zalmoxis lietošanas, kas nav pārgājušas 30 dienu laikā.

Gadījumi, kad Zalmoxis nevar tikt ievadīts

Dažos gadījumos pastāv iespēja, ka Jums netiks veikta plānotā Zalmoxis infūzija. Tas varētu notikt no ražotāja atkarīgu iemeslu dēļ.

Šādos gadījumos ārsts tiks informēts un joprojām var uzskatīt, ka priekšroka ir jādod ārstēšanai vai ka ir jāizvēlas alternatīva ārstēšanas iespēja.

Bērni un pusaudži

Šobrīd nav pieejami dati par šo pacientu grupu. Zalmoxis lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Zalmoxis

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lūdzu, pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Zalmoxis drošums grūtniecības un barošanas ar krūti laikā nav pierādīts.

Zalmoxis nedrīkst lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un līdz 6 nedēļām pēc ārstēšanas beigām, jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zalmoxis nevajadzētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ieteicams ņemt vērā vispārējo veselības stāvokli, veicot uzdevumus, kas prasa spriešanas spējas, motorās vai kognitīvās prasmes.

Zalmoxis satur nātriju

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ šūnas/ml šūnu dispersija infūzijām satur 13,3 mmol (305,63 mg) nātrija vienā devā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

3. KĀ JŪS SAŅMSIET ZALMOXIS

Zalmoxis var izrakstīt un lietot vienīgi slimnīcā, kur šo procesu uzraudzīs ārsts vai medmāsa ar pieredzi šo zāļu ievadīšanā. Praktiska informācija ārstam vai medmācai par Zalmoxis lietošanu un rīkošanos ar to ir atrodama lietošanas instrukcijas beigās.

Zalmoxis izstrādāts tieši Jums un to nevar lietot citiem pacientiem. Ievadāmais šūnu daudzums ir atkarīgs no ķermeņa masas. Deva atbilst $1 \pm 0,2 \times 10^7$ šūnām/kg.

Zalmoxis saņem intravenozi (vēnā) pilienu infūzijas veidā aptuveni 20-60 minūšu laikā 21-49 dienas pēc transplantācijas. Papildu infūzijas veic reizi mēnesī līdz 4 mēnešiem ilgi. Lēmumu uzsākt nākamo kursu pieņem ārsts, un to nosaka Jūsu imūnais stāvoklis.

Ja esat saņēmis Zalmoxis vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles izraksta ārsts, katru devu sagatavo tieši Jums un tikai viena deva vienmēr ir gatava lietošanai, maz ticams, ka Jūs varētu saņemt pārāk lielu devu.

Ja esat aizmirsis lietot Zalmoxis

Šīs zāles izraksta ārsts un lieto slimnīcā stingrā uzraudzībā un pēc noteikta plāna, tāpēc Jums nav iespējams aizmirst par to lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažkārt blakusparādības var būt nopietnas un var būt nepieciešama hospitalizācija.

Ja Jums ir kādi jautājumi par simptomiem un blakusparādībām vai parādās kādi citi simptomi, → nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Akūta transplantāta atgrūšanas reakcija (komplikācija pēc cilmes šūnu vai kaula smadzeņu transplantācijas, kuras gadījumā transplantētās donora šūnas kaitē pacienta ķermeņa šūnām).

Biežas blakusparādības (var rasties retāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Pēctransplantācijas limfoproliferatīva slimība (balto asins šūnu skaita pieaugums asinīs pēc transplantācijas)
- Hroniska transplantāta atgrūšanas reakcija (komplikācija pēc cilmes šūnu vai kaula smadzeņu transplantācijas, kuras gadījumā transplantētās donora šūnas kaitē pacienta ķermeņa šūnām)
- Zarnu asiņošana
- Aknu mazspēja (aknu darbības traucējumi)
- Febrīlā neitropēnija (drudzis, ko izraisa samazināts balto asins šūnu skaits)
- Samazināts hemoglobīna līmenis (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās)
- Samazināts trombocītu skaits
- Bronhīts (plaušu infekcija)
- Pireksija (drudzis)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT ZALMOXIS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz konteinera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt šķidrā slāpekļa tvaikos.

Infūzijas šķīdums jālieto tūlīt pēc atkausēšanas. Maksimālais laika intervāls no atkausēšanas līdz infūzijai ir 2 stundas istabas temperatūrā (15°C - 30°C).

Jāpārbauda, vai nav bojāta ārējā kārbā, un jāpārlicinās par pacienta/donora informācijas atbilstību uz zāļu marķējuma.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina kā bioloģiski bīstams materiāls, kas satur ģenētiski modificētus organismus, un atbilstoši vietējām prasībām.

Slimnīcas personāls atbild par pareizu zāļu uzglabāšanu pirms lietošanas un lietošanas laikā, kā arī par pareizu atkritumu likvidēšanu.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko Zalmoxis satur

Aktīvā viela ir alogēnas T šūnas, ģenētiski modificētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka zemas afinitātes nervu augšanas faktora receptora (ΔLNGFR) un Herpes simplex I tipa vīrusa timidīnkināzes (HSV-TK Mut2) saīsināto formu.

Katrs maiss satur 10-100 ml sasaldētas dispersijas ar $5-20 \times 10^6$ šūnas/ml koncentrāciju.

Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, cilvēka seruma albumīns un dimetilsulfoksīds (skatīt 2. apakšpunktā).

Zalmoxis ārējais izskats un iepakojums

Zalmoxis ir šūnu dispersija infūzijām, kas izskatās kā necaurspīdīga, gandrīz balta sasaldēta šūnu dispersija.

Zalmoxis ir pieejams kā viena individuālā ārstēšanas deva - 50-500 ml kriogēnā etilēnvīnīlacetāta iepakojumā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano

Itālija
Tel.: +39-02-212771
Fakss: +39-02-21277220
info@molmed.com

Ražotāji

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Itālija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas ar "nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Praktiska informācija medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem par Zalmoxis lietošanu un rīkošanos ar to.

Zalmoxis ievadīšana jāuzrauga ārstam ar pieredzi hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijā attiecībā uz hematoloģiskām malignitātēm.

Ļoti svarīgi ir izlasīt visu šīs procedūras saturu pirms Zalmoxis ievadīšanas.

Deva un ārstēšanas kurss

Viens infūzijas maiss satur donora T šūnas, kas ģenētiski modificētas HSV-TK un ΔLNGFR ekspresijai, $5-20 \times 10^6$ šūnas/ml koncentrācijā.

Ārstēšanas kursā ir maksimāli četras infūzijas ar aptuveni viena mēneša intervālu. Lēmums uzsākt jaunu ārstēšanu ir atkarīgs no pacienta imūnās sistēmas atjaunošanās statusa, kas tiek sasniegts, ja cirkulējošo T limfocītu skaits ir 100 šūnas/μl vai lielāks.

Norādījumi par rīkošanos

Pirms Zalmoxis lietošanas vai rīkošanās ar to

- Zalmoxis piegādā tieši uz medicīnas iestādi, kur paredzēts veikt infūziju. Piegādes laikā zāles uzglabā šķidrā slāpekļa tvaikos. Infūzijas maiss ir ievietots otrā maisā (starpiepakojums), kas savukārt ievietots alumīnija kastē (ārējais iepakojums). Viss iepakojums tiek droši uzglabāts šķidrā slāpekļa konteinerā, kas paredzēts atbilstošas temperatūras uzturēšanai transportēšanas un uzglabāšanas laikā līdz infūzijas veikšanai. Ja zāles netiek tūlīt sagatavotas infūzijai, uzglabājiet maisu šķidrā slāpekļa tvaikos. Neapstarot.
- Zalmoxis ir pagatavots no specifiska cilvēka donora asinīm un sastāv no ģenētiski modificētām šūnām. Donori tiek pārbaudīti attiecībā uz pārnēsājamu infekciju ierosinātāju esamību saskaņā ar vietējām prasībām. Tomēr nevar pilnībā izslēgt infekciozu vīrusu pārnesšanas risku veselības aprūpes speciālistiem. Šī iemesla dēļ veselības aprūpes speciālistiem jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (piemēram, jāvalkā cimdi un brilles), rīkojoties ar Zalmoxis.
- Jāpārbauda ārējais un starpiepakojums – zāles un marķējums ar individuālā pacienta informāciju uz kastes un starpiepakojuma.

Kas jāpārbauda pirms infūzijas

- Pārbaudiet analīzes sertifikātu, kas satur pacienta identifikāciju, derīguma termiņu un infūzijas apstiprinājumu no reģistrācijas apliecības īpašnieka.
- Pārbaudiet, vai pacienta identitāte atbilst būtiskajai unikālajai informācijai uz Zalmoxis maisa marķējuma un attiecīgajā analīzes sertifikātā.
- Kad pacients ir gatavs infūzijai, pārbaudiet Zalmoxis maisa veselumu. Maisa saturam jāizskatās kā necaurspīdīgai, gandrīz baltai sasaldētu šūnu dispersijai. Ja redzami nepārprotami maisa bojājumi vai tas nav hermētisks, nelietojiet šīs zāles.
- Ievietojiet maisu divos plastmasas apvalkos (dubultais apvalks), lai nepieļautu tiešu saskarsmi ar ūdeni.
- Turot apvalka augšējo daļu ārpus ūdens, ievietojiet to $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ ūdens vannā, raugoties, lai ūdens neieklātu hermētiskajā iepakojumā. Ja atkausēšanas laikā notiek noplūde, nelietojiet šīs zāles.

Ievadīšana

- Kad Zalmoxis maiss pilnībā atkausēts, izņemiet to no dubultā apvalka, nožāvējiet un dezinficējiet no ārpus.
- Veiciet infūziju, cik ātri vien iespējams, izvairoties no maisa turēšanas ūdens vannā pēc atkausēšanas.
- Infūzijas laikā jāievada viss maisa tilpums. Ieteicamais infūzijas laiks ir aptuveni 20-60 minūtes.

Pēc infūzijas

- Infūzijas beigās izskalojiet maisu 2 vai 3 reizes ar fizioloģisko šķīdumu sterilos apstākļos, lai pilnībā ievadītu Zalmoxis.
- Pēc izskalošanas maisa marķējums ar pacienta specifisko informāciju jānoņem un jāievieto pacienta medicīniskajā kartē.
- Kriogēnais iepakojums un neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli satur ģenētiski modificētus organismus un tie jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Neveiciet Zalmoxis infūziju, ja

- Neesat saņēmis analīzes sertifikātu.
- Analīzes sertifikāts marķēts kā noraidīts.
- Derīguma termiņš ir beidzies.
- Unikālā pacienta informācija uz infūzijas maisa neatbilst pacienta datiem.
- Jebkādā veidā izjaukts zāļu veselums.

Uzglabāšanas laiks un īpaši uzglabāšanas nosacījumi

- Zalmoxis uzglabāšanas laiks ir 18 mēneši, uzglabājot šķidrā slāpekļa tvaikos.
- Zalmoxis jālieto tūlīt pēc izņemšanas no transportēšanas konteinerā. Ja zāles nelieto tūlīt, pārvietojiet Zalmoxis maisu no transportēšanas konteinerā šķidrā slāpekļa tvaikos.

- Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas ir 2 stundas

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS

**SECINĀJUMI, KO SNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA, PAR ZĀĻU APLIECĪBAS
REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM UN LĪDZĪBU**

Secinājumi, ko sniegusi Eiropas Zāļu aģentūra, par:

- **Reģistrācijas apliecību ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvumu un riska attiecība rekomendētajai reģistrācijai ar nosacījumiem ir labvēlīga, kā turpmāk izskaidrots Eiropas publiskajā novērtējuma ziņojumā.

Zāles vairs nav reģistrētas