

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ ċellula/mL dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Ċelluli T alloġeniċi modifikati ġenetikament b'vettur retrovirali b'kord għal forma mqassra tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tan-nervituri uman ta' affinità baxxa (Δ LNGFR - *human low affinity nerve growth factor receptor*) u thymidine kinase tal-virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2 - *herpes simplex I virus thymidine kinase*).

2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża ta' Zalmoxis fiha volum ta' 10-100 mL ta' dispersjoni iffriżata f'koncentrazzjoni ta' 5-20 x 10⁶ ċellula/mL. Iċ-ċelluli huma ta' oriġini umana u huma modifikati ġenetikament b'vettur γ -retrovirali b'difett fir-replikazzjoni b'kord għall-ġeni HSV-TK u Δ LNGFR sabiex dawn is-sekwenzi jiġu integrati fil-ġenoma taċ-ċelluli ospiti.

Il-kompożizzjoni ċellulari u l-għadd finali ta' ċelluli jvarjaw skont il-piż tal-pazjent. Minbarra ċelluli T, jistgħu jkunu preżenti ċelluli NK u livelli ta' residwu ta' monoċiti u ta' ċelluli B.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull borża fiha madwar 13.3 mmol (305.63 mg) ta' sodium f'kull doża.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

Dispersjoni iffriżata opaka, ta' lewn abjad mahmuġ.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zalmoxis huwa indikat bħala trattament agġuntiv fi trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi u aploidentici (HSCT - *haploidentical haematopoietic stem cell transplantation*) ta' pazjenti adulti b'tumuri malinni ematoloġiċi ta' riskju għoli (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zalmoxis għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza f'HSCT għal tumuri malinni ematoloġiċi.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata u l-iskeda hija $1 \pm 0.2 \times 10^7$ ċellula/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini f'intervall ta' hin ta' 21-49 jum wara t-trapjant, fin-nuqqas ta' rikostituzzjoni immuni spontanja u/jew żvilupp ta' marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD - *graft-versus-host disease*) Infużjonijiet addizzjonali jingħataw f'intervalli ta' madwar xahar għal massimu ta' erba' darbiet, sakemm l-għadd ta' limfoċiti T fiċ-ċirkolazzjoni jkun daqs jew aktar minn 100 f'kull μL .

Zalmoxis m'għandux jingħata jekk il-limfoċiti T fiċ-ċirkolazzjoni jkun ≥ 100 f'kull μL fil-jum tal-infużjoni ippanata wara HSCT aploidentiku.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal u l-adolesxenti (inqas minn 18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Zalmoxis għalhekk mhux rakkomandat għall-użu fi tfal u adolesxenti ta' inqas minn 18-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zalmoxis huwa biss għall-użu bħala prodott mediċinali speċifiku għall-pazjent li għandu jingħata wara HSCT u huwa amministrat permezz ta' infużjoni fil-vini.

Zalmoxis għandu jiġi infuż fil-vini fuq perjodu ta' 20-60 minuta. Għandu jiġi infuż il-volum kollu tal-borża.

Jekk l-infużjoni jkollha tiġi interrotta, m'għandhiex tinbeda' mill-ġdid jekk il-borża tal-infużjoni kienet miżmuma f'temperatura ambjentali ($15\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) għal aktar minn sagħtejn.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Qabel l-infużjoni għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika essenzjali rappurtata fuq it-tikketta tal-borża ta' Zalmoxis u fuq iċ-Ċertifikat ta' Analizi (CoA - Certificate of Analysis) relatat.

Il-borża għandha titneħħa min-nitroġenu likwidu, titqiegħed f'kontenitur b'borża doppja u għandha tinhall f'kontenitur b'ilma msahhan minn qabel għal $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Meta d-dispersjoni ta' ċelluli tinhall għal kollox, il-borża titnixxef, tiġi diżinfettata u titlesta biex tiġi nfuża b'rata preskritta mit-tabib. Ladarba l-borża tiġi nfuża, din tiġi mlaħħa 2 sa 3 darbiet b'soluzzjoni ta' sodium chloride sabiex Zalmoxis jingħata kompletament. Għandu jiġi infuż il-volum kollu tal-borża.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Rikostituzzjoni immuni definita bħala limfoċiti T fiċ-ċirkolazzjoni ta' ≥ 100 f'kull μL fil-jum tal-infużjoni ppanata wara trapjant ta' HSCT aploidentiku.

GvHD li teħtieġ terapija immunosoppressiva sistemika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Generali

Zalmoxis huwa prodott speċifiku għall-pazjent u qatt m'għandu jinghata lill-pazjenti oħra. M'għandux jinghata jekk isehhu l-kondizzjonijiet li ġejjin:

- a) infezzjonijiet li jehtiegu għoti ta' ganciclovir (GCV) jew valganciclovir (VCV) fil-hin tal-infuzjoni;
- b) GvHD li tehtieg terapija immunosoppressiva sistemika;
- c) terapija immunosoppressiva sistemika li tibqa' tittiehed jew għoti ta' fattur li jistimula l-kolonji ta' granulociti (G-CSF - *granulocyte colony stimulating factor*) wara trapjant ta' HSCT aploidentiku.

Pazjenti li għandhom kondizzjoni a) jistgħu jinghataw Zalmoxis 24 siegħa wara li titwaqqaf it-terapija antivirali; pazjenti li għandhom kondizzjonijiet b) u c) jistgħu jinghataw Zalmoxis wara perjodu adegwata ta' *wash out*.

Zalmoxis $5-20 \times 10^6$ ċellula/mL dispersjoni ta' ċelluli għall-infuzjoni fiha 13.3 mmol (305.63 mg) ta' sodium f'kull doża. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti fuq dieta ta' sodium ikkontrollat.

Huwa rakkomandat hafna li fl-aħħar tal-infuzjoni ta' Zalmoxis, it-tikketta tal-prodott titneħħa minn mal-borża u titqiegħed fil-fuljett ta' noti tal-pazjent.

It-trattament għandu jitwaqqaf f'każ ta' kwalunkwe avveniment ta' grad 3-4 relatat mal-għoti ta' Zalmoxis jew avveniment avvers ta' grad 2 li ma jitjiebx għal grad 1 jew inqas fit-30 jum li jmiss.

Zalmoxis jinkiseb minn ċelluli tad-demem ta' donatur. Anki jekk id-donaturi jkunu ttestjati b'mod preliminari u jinstabu negattivi għal mard infettiv li jittiehed, għandhom jittiehdu prekawzjonijiet meta jiġi mmaniġġjat Zalmoxis.

Professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Zalmoxis għalhekk għandhom jiehdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u nuċċalijiet) sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Każijiet fejn Zalmoxis ma jistax jiġi pprovdut / infuż

F'xi każijiet, il-pazjent jista' ma jkunx jista' jirċievi Zalmoxis minhabba problemi tal-manifattura.

Jista' jkun hemm każijiet fejn it-tabib li qed jikkura xorta jikkunsidra li huwa preferibbli li jagħti t-trattament jew jagħzel trattament alternattiv.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Ir-riskju ta' trasmissjoni vertikali tal-virus bi tfarfir tal-virus teoretikament huwa negligibbli madankollu mhux eskluż. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jipprovdu test tat-tqala negattiv (serum jew awrina) fi żmien 14-il ġurnata qabel ma' jinbeda t-trattament. Pazjenti rġiel u nisa (li ser jiġu) ittrattati b'Zalmoxis kif ukoll s-sieħba tagħhom jehtiegu jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u sa 6 xhur wara trattament b'Zalmoxis.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Zalmoxis f'nisa tqal.

Ma twettqux studji fuq l-annimali. Minhabba l-użu kliniku maħsub fil-kuntest ta' trapjant aploidentiku tal-mudullun, mhux mistennija htieġa ta' trattament waqt it-tqala.

Bhala mizura ta' prekawzjoni, Zalmoxis m'ghandux jinghata waqt it-tqala u lil nisa li jistghu johorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni.

Ġie muri li ċelluli ta' Zalmoxis jistghu jiċċirkolaw għal snin wara l-aħħar għoti. F'każ ta' tqala wara trattament b'Zalmoxis mhux mistenni effett avvers fuq it-tqala u l-fetu li qed jiżviluppa peress li limfociti ma jghaddux mill-plaċenta.

Treddigh

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Zalmoxis waqt it-treddigh. Ċelluli immuni huma eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħir.

Huwa rakkomandat li ma treddax waqt jew wara trattament b'terapija ta' Zalmoxis.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effett ta' trattament b'Zalmoxis fuq il-fertilità. Madankollu korsijiet ta' kondizzjonar majeloablattiv imwettqa fil-kuntest ta' trapjant aploidentiku tal-mudullun huma assoċjati ma' sterilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zalmoxis m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Mhux imbassra effetti hżiena fuq attivitajiet bħal dawn mill-farmakologija tal-prodott mediċinali. Għandhom jitqiesu l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil ta' ADR ta' Zalmoxis meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq xogħolijiet li jehtieġu abbiltà ta' ġudizzju, motorja jew konokxittiva.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-istudju kliniku TK007, 30 pazjent b'tumuri malinni ematoloġiċi ta' riskju għoli li kienu qed jirċievu HSCT rċewew Zalmoxis kull xahar sa massimu ta' erba' infużjonijiet.

L-aktar reazzjoni avversa komuni rapportata minn pazjenti ttrattati b'Zalmoxis fil-prova klinika TK007 kienet marda akuta ta' GvHD.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Effetti mhux mixtieqa rreġistrati fl-istudju kliniku TK007 huma elenkati fit-Tabella 1 skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza tal-okkorrenza.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi ta' Zalmoxis rreġistrati fi studju TK007

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza u Reazzjonijiet avversi	
	Komuni hafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant
Disturbi fis-Sistema Immuni	GvHD akuta (33% tal-pazjenti)	GvHD kronika
Disturbi gastro-intestinali		Emorragija intestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtopenija bid-deni Tnaqqis fl-emoglobina

		Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Bronkite
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Deni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Globalment, episodji akuti ta' GvHD sehhew f' 10 pazjenti (33%) bi żmien medjan sa bidu ta' 90 jum wara HSCT u 42 jum wara l-aħħar infużjoni ta' ċelluli ta' Zalmoxis. Is-severità ta' GvHD akuta kienet ta' grad 1 f'każ wiehed (3%), grad 2 f'seba' każijiet (23%), grad 3 f'każ wiehed (3%) u grad 4 f'każ wiehed (3%). L-avvenimenti kollha ta' GvHD akuta għaddew għal kollox wara tul medjan ta' 12-il ġurnata. Pazjent wiehed biss (3%) żviluppa GvHD kronika estensiva li sehhiet 159 jum u 129 jum wara HSCT u l-aħħar infużjoni, rispettivament, u għaddiet kompletament wara 107 ijiem. Ma kienx hemm imwiet jew kumplikazzjonijiet fit-tul marbuta ma' GvHD. Avvenimenti ta' GvHD akuti u kroniċi żviluppaw biss f'pazjenti li kienu kisbu rikostituzzjoni immuni.

Għat-trattament ta' GvHD relatata ma' Zalmoxis permezz ta' attivazzjoni tal-gene suwiċida, il-pazjenti rċewew GCV fil-vini jew VCV mill-halq, għall-konvenjenza aħjar tal-pazjent. Is-sinjali u s-sintomi kollha ta' GvHD akuta u kronika estensiva ta' grad 2 sa 4 għaddew għal kollox wara tul medjan ta' trattament b'GCV jew VCV ta' 15-il jum. Pazjent wiehed b'GvHD akuta ta' grad 1 ma rċieva l-ebda trattament. Seba' pazjenti kellhom bżonn iżżidu trattament immunosoppressiv li jikkonsisti minn steroidi, mycophenolate u/jew cyclosporine.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-preżent ma ġie studjat l-ebda grupp pedjatriku speċifiku. Pazjent maskili ta' 17-il sena wiehed biss, affettwat minn limfoma limfoblastika T, kien ittrattat fil-prova TK007 b'żewġ infużjonijiet ta' Zalmoxis. Ma kinux irrappurtati reazzjonijiet avversi għal dan il-pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Fl-istudju kliniku TK007 mara ta' 66 sena waħda biss kienet ittrattata b'infużjoni waħda ta' Zalmoxis. Il-pazjenta ma kellhiex reazzjonijiet avversi. Ma kinux stabbiliti mplikazzjonijiet dwar l-użu ta' Zalmoxis f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Mhux magħrufa sintomi ta' doża eċċessiva. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku addattat immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: mhux assenjat

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu primarju ta' azzjoni ta' Zalmoxis jiddependi fuq il-ħila tiegħu li jistabilizza u jistimula rikostituzzjoni immuni.

Zalmoxis huwa maghmula minn limfoċiti T tad-donatur modifikati ġenetikament biex ikollhom HSV-TK Mut2, bħala ġene suwiċida. Dan jippermetti l-qtil selettiv ta' ċelluli li qed jiddividu wara għoti tal-pro-droga GCV, li huwa fosforilat enzimatikament għal analogu triphosphate attiv permezz ta' HSV-TK. Triphosphate GCV b'mod kompetittiv, jinibixxi l-inkorporazzjoni ta' deoxyguanosine triphosphate (dGTP) f'DNA li qed titwal, u b'hekk joqtol iċ-ċelluli li qed jipproliferaw. Jekk issehh GvHD, ser jingħata GCV/VCV. Il-limfoċiti T mibdula u attivati li qed jikkawżaw GvHD għandhom ibiddlu GCV għall-forma tossika tiegħu u b'hekk jgħaddu minn apoptożi. Din l-istrategija tippermetti l-mira diretta ta' dawg il-limfoċiti T li qed jibdwew ir-rispons tal-GvHD.

Effetti farmakodinamiċi

B'mod globali, fl-istudju kliniku TK007, it-30 pazjent ittrattat irċevew l-ewwel infużjoni tagħhom ta' ċelluli Zalmoxis f'hin medjan ta' 43 jum mid-data ta' HSCT. L-intervall medjan bejn l-ewwel infużjoni ta' ċelluli Zalmoxis u infużjonijiet sussegwenti kien 30 jum.

Pazjenti b'rikostituzzjoni immuni laħqu għadd ta' ċelluli CD3⁺ ta' $\geq 100/\mu\text{L}$ f' medjan ta' 77 jum wara HSCT.

B'mod partikolari, meta tinkiseb rikostituzzjoni immuni Zalmoxis jirrappreżenta proporzjon għoli tal-limfoċiti fiċ-ċirkolazzjoni, filwaqt li f'punti ta' żmien aktar tard il-proporzjon ta' Zalmoxis jonqos b'mod progressiv u limfoċiti mhux mibdula jespandu minn prekursori derivati mid-donatur. Sena wara l-għoti ta' Zalmoxis r-repurtorju ta' ċelluli T li għadu kif ġie rikostitwit huwa dominat minn ċelluli mhux mibdula li originaw mid-donatur li wrew disinn poliklonali komparabbli għal individwi f'saħħithom.

Effikaċja klinika u sigurtà

Zalmoxis kien evalwat fi studju kliniku ta' fażi I/II (TK007) f'pazjenti adulti b'tumuri malinni ematoloġiċi li għandhom riskju għoli ta' rkadar li rċevew trapijant ta' ċelluli staminali minn donatur b'antigen tal-lewkoċiti umani (HLA – *human leukocyte antigen*) mhux imqabbel (aploidentiku).

Tumuri malinni ematoloġiċi ta' riskju għoli ttrattati b'Zalmoxis jinkludu lewkimja majelojde akuta (AML - *acute myeloid leukaemia*), AML sekondarja, lewkimja limfoblastika akuta, sindrome majelodisplastika u limfoma mhux ta' Hodgkin.

Il-pjan ta' trattament kien jikkonsisti minn għoti ta' limfoċiti T tad-donatur modifikati ġenetikament (firxa minn 1×10^6 sa 1×10^7 ċellula/kg ta' piz tal-ġisem). L-għanijiet ewlenin tal-istudju

TK007 kienu li jiġu evalwati l-inċidenza u l-hin sa rikostituzzjoni immuni, definiti min-numru ta' CD3⁺ $\geq 100/\mu\text{L}$ fiċ-ċirkolazzjoni għal żewġ osservazzjonijiet konsekuttivi, u l-inċidenza ta' GvHD u r-rispons għal GCV. Kriterji biex jingħataw infużjonijiet ta' Zalmoxis kienu jinkludu nuqqas kemm ta' rikostituzzjoni immuni kif ukoll ta' GvHD.

Minn 30 pazjent li rċevew Zalmoxis, 23 pazjent (77%) kisbu rikostituzzjoni immuni, bi żmien medjan ta' 31 jum wara l-ewwel infużjoni. Għall-pazjenti li kisbu rikostituzzjoni immuni, kienet irrappurtata mortalità mhux ikkawżata minn rikaduta (NRM - *non-relapse mortality*) ta' 17%, b'35% ta' dawn il-pazjenti jkun hielsa mill-marda wara 5 snin u 34% hajjin wara 10 snin.

Riżultati minn analiżi ta' par imqabbel li kien jinkludi 36 pazjent fuq Zalmoxis (22 mill-prova TK007 u 14 mill-prova TK008 ta' fażi III li għadha għaddeja) u 127 pazjent ta' kontroll, urew li pazjenti ttrattati b'Zalmoxis li baqgħu hajjin matul l-ewwel 3 ġimghat wara t-trapijant mingħajr ma rkadew ibbenefikaw f'termini ta' sopravivenza globali (OS – *overall survival*) (40% kontra 51% ($p=0.03$)) ta' sena u NRM (42% kontra 23% ($p=0.04$)) ta' sena. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti rigward sopravivenza mingħajr lewkimja u ċ-ċans ta' rikaduta.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Zalmoxis f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kondizzjoni li ġejja: trattament aġġuntiv fi trapijant ta' ċelluli ematopoetiċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni għda dwar dan il-prodott mediċinali għall inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif mehtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

In-natura u l-użu intenzjonat tal-prodott huma tali li studji konvenzjonali dwar il-farmakokinetika inkluż assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu u eliminazzjoni mhumiex applikabbli.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji konvenzjonali dwar l-effett tossiku, riskju ta' kanċer, mutageniċità u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva.

Dejta mhux klinika dwar is-sigurtà miksuba f'żewġ mudelli ta' annimali immunodeficijenti differenti għal GvHD ma indikatx perikli speċjali għall-bnedmin, iżda ippermettiet biss valutazzjoni limitata hafna tas-sigurtà. Evalwazzjoni *in vitro* tal-potenzjal onkoloġiku tindika li r-riskju ta' trasformazzjoni malinna huwa baxx.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride

Albumina tas-serum tal-bniedem

Dimethyl sulfoxide

6.2 Inkompattibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar meta jinħażen fi fwar ta' nitroġenu likwidu.

Il-prodott għandu jingħata immedjatament wara li jinħall. It-tul u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu m'għandhomx jaqbuż sagħtejn f'temperatura ambjentali (15 °C – 30 °C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi fwar ta' nitroġenu likwidu.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Doża wahda ta' trattament individwali f'boroż cryo ta' 50-500 mL magħmula minn ethylene-vinyl-acetate, ġewwa borża tal-plastik u mbagħad impoġġija ġewwa kaxxa tal-metall.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar iehor

Zalmoxis huwa prodott mediċinali speċifiku għall-pazjent. L-identità tal-pazjent għandha tiġi mqabbla mal-informazzjoni essenzjali unika dwar id-donatur qabel l-infuzzjoni.

Zalmoxis jinkiseb minn ċelluli tad-demm ta' donatur. Anki jekk id-donaturi jkunu ttestjati b' mod preliminari u jinstabu negattivi għal mard infettiv li jittiehed, għandhom jittiehdu prekawzjonijiet meta jiġi mmaniġġjat Zalmoxis (ara sezzjoni 4.4).

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli modifikati ġenetikament. Linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għal prodotti bħal dawn għandhom jiġu segwiti għall-prodott mediċinali mhux użat jew skart.

Uċuħ fejn jiġi mhallat u materjal li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Zalmoxis għandhom jiġu dekontaminati b' diziinfettant xieraq.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1121/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
L-Italja

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
L-Italja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
L-Italja

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
L-Italja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR

U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tqeghid fis-suq ta' Zalmoxis f'kull Stat Membru id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH - *Marketing Authorisation Holder*) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (HCPs - *Health Care Professionals*), mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Zalmoxis jitqiegħed fis-suq, l-HCPs kollha li huma mistennija li jippreskrivu, jiddispensaw, u jamministraw Zalmoxis huma pprovduti b'dokument ta' gwida li jkun fih l-elementi prinċipali li ġejjin:

1. Informazzjoni rilevanti dwar thassib ta' sigurtà rigward il-Marda tat-Trapjant kontra l-Ospitant (GvHD - *graft-versus-host disease*)

Matul u wara t-trattament b'Zalmoxis it-tabib għandu jkun konxju ta' sinjali u sintomi akuti u kroniċi ta' GvHD f'kull hin u għandu jiżgura li ganciclovir jew valganciclovir huwa disponibbli fis-sala għal trattament bikri ta' GvHD.

Jekk fi kwalunkwe hin matul jew wara t-trattament b'Zalmoxis tiżviluppa GvHD akuta ta' grad daqs jew akbar minn 2 jew GvHD kronika, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b'ganciclovir b'doża ta' 10 mg/kg/jum maqsuma f'2 amministrazzjonijiet fil-vini, jew valganciclovir 900 mg darbtejn kuljum mill-halq għal 14-il ġurnata.

F'każ ta' progressjoni ta' GvHD wara 3 ijiem ta' trattament b'ganciclovir jew valganciclovir wahdu, għandha tiġi miżjuda terapija immunosoppressiva standard.

Zalmoxis għandu jingħata wara perjodu ta' 24 siegħa ta' waqfien ta' ganciclovir jew valganciclovir u tat-terapija immunosoppressiva.

2. Informazzjoni rilevanti dwar thassib ta' sigurtà ta' għoti ta' Ganciclovir u Valganciclovir fl-Istess Waqt

It-tabib li qed jikkura irid jiżgura li l-pazjenti ma jirċivux ganciclovir jew valganciclovir fi żmien 24 siegħa qabel l-għoti ta' Zalmoxis. Intervall itwal jista' jiġi applikat f'każ ta' falliment renali.

3. Informazzjoni rilevanti dwar thassib ta' sigurtà ta' terapija immunosoppressiva fl-Istess Waqt

Il-pazjenti m'għandhomx jingħataw Zalmoxis f'każ ta':

- Bidu ta' GVHD li tehtieġ terapija immunosoppressiva sistemika

- Terapija immunosoppressiva sistemika jew għoti ta' fattur li jstimula l-kolonji ta' granulociti (G-CSF - *granulocyte colony stimulating factor*) li tibqa tinghata wara trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi aploidentiċi

Il-pazjenti jistgħu jiġu ttrattati b'Zalmoxis 24 siegħa wara t-twaqqif ta' terapija antivirali jew immunosoppressiva.

Zalmoxis m'għandux jingħata lill-pazjenti b'terapija immunosoppressiva sistemika fl-istess waqt peress li tista' titnaqqas l-effikaċja tat-trattament ta' Zalmoxis fir-rikostituzzjoni immuni bikrija. Terapija immunosoppressiva taffettwa wkoll ċelluli immunokompetenti bħal daww infużi b'Zalmoxis. Perjodu adegwat ta' tindif mill-medicini għandu jiġi applikat qabel l-infuzjoni ta' dan il-prodott medicinali.

4. Rimarki dwar l-importanza ta' rappurtar ta' ADRs u inkoraġġiment tal-pazjenti biex jiġu rreġistrati fl-istudju TK011 (marbuta mar-Registru EBMT)

5. Deskrizzjoni dettaljata pass pass tal-proċedura ta' għoti ta' Zalmoxis, li tiffoka wkoll fuq:

- Htiġijiet tal-kamra għall-għoti ta' Zalmoxis
- Hażna, trasport u kif il-borża ta' Zalmoxis tithalla tilhaq temperatura tal-kamra
- Sorveljanza tal-effikaċja ta' Zalmoxis (Rikostituzzjoni immuni – IR [*Immune reconstitution*])

Biex tiġi immonitorjata IR, għandha titwettag analiżi ta' kwantifikazzjoni ta' ċelluli CD3+ kull ġimgħa matul l-ewwel xahar wara l-għoti ta' Zalmoxis. Fl-assenza ta' IR, għandha tinghata doża addizzjonali ta' Zalmoxis b'intervall ta' 30 ġurnata sa numru massimu ta' erba' dożi. F'każ li tintlahaq IR, iddokumentata minn żewġ għadd ta' ċelluli CD3+ konsekuttivi ta' $\geq 100/\mu\text{ml}$, it-trattament b'Zalmoxis għandu jitwaqqaf.

Obbligu biex jiġu kompluti miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Deskrizzjoni	Data mistennija
PASS mhux intervenzjonali: Sabiex jiġu nvestigati s-sigurtà u l-effikaċja fil-prattika klinika reali kif ukoll is-sigurtà u l-effettività fit-tul fil-pazjenti kollha ttrattati b'Zalmoxis, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju TK011 bl-użu tar-registru EBMT inklużi l-pazjenti kollha ttrattati b'Zalmoxis.	Q4 2022
Agġornamenti dwar il-progress għandhom jiġu sottomessi kull sena mat-tiġdid annwali.	
Ir-rapport tal-istudju kliniku għandu jiġi sottomess sa Q4 2022.	

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
L-MAH għandu jlesti, fiż-żmien definit, il-miżuri ta' hawn taht:	Marzu 2021
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Zalmoxis bħala trattament agġuntiv fi trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi aploidentiċi f'pazjenti adulti b'tumuri malinni ematologiċi ta' riskju għoli, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju TK008, prova randomised ta' fażi III ta' HCT aploidentiku bi strateġija li jerġghu jizdiedu limfoċiti donaturi HSV-TK f'pazjenti b'lewkimja akuta ta' riskju għoli.	

Deskrizzjoni	Data mistennija
Barra minn hekk aġġornamenti dwar ir-reklutaġġ għandhom jitressqu fil-PSURs.	
Ir-rapport tal-istudju kliniku għandu jiġi sottomess sa Marzu 2021.	

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ ċellula/mL
dispersjoni għall-infużjoni

Ċelluli T alloġeniċi modifikati ġenetikament b'vettur retrovirali b'kord għal forma mqassra tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tan-nervituri uman ta' affinità baxxa (Δ LNCFR) u thymidine kinase tal-virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Il-borża fiha volum ta' 10-100 mL ta dispersjoni iffriżata f'konċentrazzjoni ta' 5-20 x 10⁶ ċellula/mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Albumina tas-serum tal-bniedem, dimethyl sulphoxide, sodium chloride.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni
Volum tal-borża: _____ mL
Doża: 1x10⁷ ċellula /kg
Konċentrazzjoni: _____ x10^x ċellula/mL
Għadd ta' ċelluli totali: _____ x10^x

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Prodott speċifiku għall-pazjent li m'għandux jinghata lil pazjenti ohra

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinħall: sagħtejn f' temperatura ambjentali (15 °C – 30 °C)

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi fwar ta' nitroġenu likwidu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli modifikati ġenetikament. Linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għal prodotti bħal dawn għandhom jiġu segwiti għall-prodott mediċinali mhux użat jew skart.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milano
L-Italja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1121/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott:

Kowd tal-pazjent:

Kowd tad-donatur:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
BORŻA TAL-PLASTIK

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ ċellula/mL
dispersjoni għall-infużjoni

Ċelluli T alloġeniċi modifikati ġenetikament b'vettur retrovirali b'kord għal forma mqassra tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tan-nervituri uman ta' affinità baxxa (Δ LNFR) u thymidine kinase tal-virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Il-borża fiha volum ta' 10-100 mL ta dispersjoni iffriżata f'konċentrazzjoni ta' 5-20 x 10⁶ ċellula/mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Albumina tas-serum tal-bniedem, dimethyl sulphoxide, sodium chloride.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni
Volum tal-borża: _____ mL
Doża: 1x10⁷ ċellula/kg
Konċentrazzjoni: _____ x10^x ċellula/mL
Għadd ta' ċelluli totali: _____ x10^x

5. MOD TA' KIF UMNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Prodott speċifiku għall-pazjent li m'għandux jinghata lil pazjenti ohra

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

Żmien kemm idum tajjeb wara li jinhall: sagħtejn f' temperatura ambjentali (15 °C – 30 °C)

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi fwar ta' nitroġenu likwidu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli modifikati ġenetikament. Linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għal prodotti bħal dawn għandhom jiġu segwiti għall-prodott mediċinali mhux użat jew skart.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milano
L-Italja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1121/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott:
Kowd tal-pazjent:
Kowd tad-donatur:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Mhux applikabbli

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
BORŻA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zalmoxis 5-20x10⁶ ċellula/mL dispersjoni għall-infużjoni
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

Data ta' skadenza:
Żmien kemm idum tajjeb wara li jinħall: sagħtejn

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott:
Kowd tal-pazjent:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Għadd ta' ċelluli totali: _____ x10^x

6. OHRAJN

MolMed SpA

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghaduk awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ ċellula/mL dispersjoni għall-infużjoni

Ċelluli T alloġeniċi modifikati ġenetikament b'vettur retrovirali b'kord għal forma mqassra tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tan-nervituri uman ta' affinità baxxa (Δ LNGFR) u thymidine kinase tal-virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek jew tabib li għandu esperjenza fit-trattament mediku ta' kanċer tad-demm.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek, jew tabib li għandu esperjenza fit-trattament mediku ta' kanċer tad-demm. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Zalmoxis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zalmoxis
3. Kif jinghatalek Zalmoxis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zalmoxis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'INHU ZALMOXIS U GĦALXIEX JINTUŻA

Zalmoxis jikkonsisti minn ċelluli bojod tad-demm imsejha ċelluli T li huma miksuba mid-donatur. Dawn iċ-ċelluli ser jiġu modifikati ġenetikament permezz tal-introduzzjoni tal-ġene "suwiċida" (HSV-TK Mut2) fil-kord ġenetika tagħhom li tista' tiġi attivata aktar tard f'każ ta' marda tat-trapjant kontra l-ospitant. Dan ser jiżgura li iċ-ċelluli jistgħu jiġu eliminati qabel ma jkunu jistgħu jikkawżaw ħsara li iċ-ċelluli tal-pazjent.

Zalmoxis huwa maħsub għall-użu fl-adulti b'ċerti tumuri tad-demm magħrufa bħala tumuri ematoloġiċi malinni ta' riskju għoli. Huwa jinghata wara trapjant aploidentiku tal-mudullun (trapjant ta' ċelluli ematopoetiċi). Aploidentiku jfisser li iċ-ċelluli jkunu nkisbu minn donatur li t-tessuti tiegħu jaqblu parzjalment mat-tessut tal-pazjent. Zalmoxis jinghata biex jipprevjeni komplikazzjoni ta' trapjanti li ma jkunux imqabbli b'mod komplut magħrufa bħala 'marda tat-trapjant kontra l-ospitant' fejn iċ-ċelluli tad-donatur jattakkaw iċ-ċelluli tal-pazjent innifsu.

2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TINGHATA ZALMOXIS

Tużax Zalmoxis:

- Jekk inti allergiku għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

- Jekk, qabel l-infuzjoni, il-valur ta' limfociti CD3⁺ fit-testijiet tieghek huwa daqs jew aktar minn 100 f'kull µL.
- Jekk tbat mill-marda tat-trapjant kontra l-ospitant li tehtieg l-użu ta' medicini biex irazznu s-sistema immuni tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Zalmoxis huwa prodott speċifiku għall-pazjent u qatt m'għandu jingħata lill-pazjenti oħra. It-tabib tieghek ser jissorvelja t-terapija tat-trattament mill-qrib. Għandek tgħid lit-tabib tieghek qabel ma tuża Zalmoxis jekk:

- Tbat minn infezzjonijiet li jehtiegu l-ghoti ta' ganciclovir (GCV) jew valganciclovir (VCV) (antivirali) meta tkun ser tingħata l-infuzjoni. F'dan il-każ it-trattament b'Zalmoxis għandu jiġi ttardjata sa 24 siegħa wara t-tmiem tat-terapija antivirali.
- Tbat mill-marda tat-trapjant kontra l-ospitant li tehtieg l-użu ta' medicini biex irazznu s-sistema immuni tieghek.
- Jekk qed tiehu medicini biex trazzan is-sistema immuni tieghek jew qed tiehu G-CSF (li jstimula l-mudullun biex jipproduċi ċelluli tad-demem) wara li tirċievi trapjant ta' ċelluli staminali. F'dan il-każ Zalmoxis jista' jingħata wara perjodu adegwat ta' *wash out* (il-hin mehtieg biex medicina titneħħa mill-ġisem tieghek).
- Jekk kellek xi reazzjoni avversa wara l-ghoti preċedenti ta' Zalmoxis u din m'ghaddietx fi żmien 30 jum wara li sehhet.

Meta Zalmoxis ma jkunx jista' jingħata

F'xi każijiet, jista' jkun li ma tkunx tista' tirċievi infuzjoni skedata ta' Zalmoxis. Dan jista' jkun minhabba problemi fil-manifattura.

F'każijiet bħal dawn it-tabib tieghek ser jiġi nfunnat u xorta jista' jikkunsidra li huwa preferibbli li jagħti t-trattament jew jista' jagħzel trattament alternattiv għalik.

Tfal u adolexxenti

Bhalissa, mhux disponibbli dejta għal dawn il-pazjenti. L-użu ta' Zalmoxis mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena.

Medicini oħra u Zalmoxis

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

L-użu sikur ta' Zalmoxis ma ntweriex waqt it-tqala u t-treddigh.

Zalmoxis m'għandux jintuża f'nisa tqal jew li qed irreddghu.

Nisa li jistghu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u sa 6 xhur wara t-trattament b'Zalmoxis.

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zalmoxis m'għandux ikollu effetti fuq il-hila tieghek biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għandek toqgħoq attent għall-istat generali tieghek meta tikkunsidra li twettaq xogħolijiet li jehtiegu hila ta' ġudizzju, motorja jew konoxxittiva.

Zalmoxis fih sodium

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ ċellula/mL dispersjoni ta' ċelluli għall-infużjoni fiha 13.3 mmol (305.63 mg) ta' sodium f'kull doża. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti fuq dieta ta' sodium ikkontrollat.

3. KIF JINGHATALEK ZALMOXIS

Zalmoxis jista' jiġi preskritt u jinghata biss fi sptar minn tabib jew infermier li huwa mharreġ fl-ghoti ta' din il-medicina. Informazzjoni Prattika għall-immaniġġjar u l-ghoti ta' Zalmoxis għat-tabib jew infermier tinstab fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Zalmoxis ġie manifatturat speċifikament għalik u ma jistax jinghata lill-ebda pazjent ieħor. L-ammont ta' ċelluli li għandu jinghata jiddependi fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. Id-doża tikkorrispondi għal $1 \pm 0.2 \times 10^7$ ċellula/kg.

Zalmoxis jinghata fil-vini (ġewwa vina) bħala infużjoni permezz ta' dripp fuq madwar 20-60 minuta f'intervall ta' hin ta' 21-49 gurnata wara t-trapjant. Infużjonijiet addizzjonali jinghataw darba fix-xahar, sa 4 xhur. Id-deċiżjoni biex tipproċedi bit-trattament li jmiss hija determinata mit-tabib tiegħek u hija relatata mal-istat immuni tiegħek.

Jekk tirċievi Zalmoxis aktar milli suppost

Peress li din il-medicina hija preskritta minn tabib, kull doża hija ppreparata għalik biss u kull preparazzjoni tikkonsisti minn doża waħda. Huwa improbabli li tinghata aktar milli suppost.

Jekk tinsa tuża Zalmoxis

Din il-medicina hija preskritta minn tabib u tinghata fi sptar taħt sorveljanza stretta u skeda determinata minn qabel sabiex inti ma tkunx tista' tinsa d-doża tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Xi whud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għal dħul l-isptar.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar sintomi jew effetti sekondarji, jew jekk xi sintomi qed jinkwetawk → Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni)

Marda akuta tat-trapjant kontra l-ospitant (komplikazzjoni li tista' ssehh wara trapjant ta' ċelluli staminali jew tal-mudullun fejn ċ-ċelluli tad-donatur li għadhom kif ġew trapjantati jattakkaw il-ġisem tal-pazjent).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)

- Disturb limfoproliferattiv wara t-trapjant (żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm fid-demmm wara trapjant)

- Marda kronika tat-trapjant kontra l-ospitant (komplikazzjoni li tista' ssehh wara trapjant ta' ċelluli staminali jew tal-mudullun fejn ċ-ċelluli tad-donatur li għadhom kif ġew trapjantati jattakkaw il-ġisem tal-pazjent)
- Emorraġġja intestinali (fsada fil-musrana)
- Insuffiċjenza tal-fwied (funzjoni ħażina tal-fwied)
- Newtrogenija bid-deni (deni assoċjat ma' tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- Tnaqqis fl-emoglobina (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm)
- Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demmm)
- Bronkite (infezzjoni fil-pulmun)
- Deni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. KIF TAĦZEN ZALMOXIS

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kontenitur. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi fwar ta' nitroġenu likwidu.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża immedjatament wara li tinhall. Il-ħin massimu li jgħaddi minn meta tinhall sal-infużjoni huwa sagħtejn f'temperatura ambjentali (15 °C – 30 °C).

Il-pakkett huwa ċċekkjat għall-preżenza ta' kwalunkwe anormalità fil-kaxxa ta' barra u t-tikketta hija ċċekkjata li taqbel mal-pazjent/donatur.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema bħala materjal ta' periklu bijoloġiku u kif jitolbu l-ligijiet lokali.

L-impjegati tal-isptar huma responsabbli għall-ħażna korretta tal-prodott kemm qabel kif ukoll waqt l-użu tiegħu, kif ukoll għar-rimi korrett.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

X'fih Zalmoxis

Is-**sustanza attiva** tikkonsisti minn ċelluli T alloġeniċi modifikati ġenetikament b'vettur retrovirali b'kord għal forma mqassra tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tan-nervituri uman ta' affinità baxxa (Δ LNGBF - *human low affinity nerve growth factor receptor*) u thymidine kinase tal-virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2 - *herpes simplex I virus thymidine kinase*).

Kull borża fiha volum ta' 10-100 mL ta' dispersjoni ffrizata f'koncentrazzjoni ta' 5-20 x 10⁶ ċellula/mL.

Is-**sustanzi l-oħra** huma sodium chloride, albumina tas-serum tal-bniedem u dimethyl sulfoxide (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Zalmoxis u l-kontenut tal-pakkett

Zalmoxis huwa dispersjoni għall-infuzjoni ta' ċelluli li jidher bħala dispersjoni ffrizata ta' ċelluli, opaka, ta' lewn abjad mahmuġ.

Zalmoxis huwa fornut bħala doża waħda ta' trattament individwali f'boroż *cryo* ta' 50-500 mL magħmula minn ethylene-vinyl-acetate

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq -

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

Manifatturi

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
L-Italja

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tinghata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taggorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Itt-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Informazzjoni Prattika għall-professjonisti fil-qasam mediku jew fil-kura tas-saħħa dwar l-immaniġġjar u l-ghoti ta' Zalmoxis.

Zalmoxis għandu jinghata taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fi trapjant ta' ċelluli staminali ematopoietici għal tumuri malinni ematologici.

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel ma' taghti Zalmoxis.

Doża u kors tat-trattament

Borża waħda fiha ċelluli T tad-donatur modifikati ġenetikament biex jesprimu HSV-TK u Δ LNGFR f'konċentrazzjoni ta' $5-20 \times 10^6$ ċellula/mL.

Il-kors tat-trattament huwa massimu ta' erba' infużjonijiet b'intervalli ta' madwar xahar. Id-deċiżjoni biex tipproċedi bi trattament għdid tiddependi fuq l-istat ta' rikostituzzjoni immuni tal-pazjent li tinkiseb meta l-għadd ta' limfoċiti T fiċ-ċirkolazzjoni huwa daqs jew aktar minn 100 f'kull μ L.

Istruzzjonijiet għall-immaniġġjar

Qabel ma tmiss jew taghti Zalmoxis

- Zalmoxis jintbagħat direttament fil-faċilità medika fejn ser tinghata l-infużjoni. Il-garr isir fi fwar ta' nitroġenu likwidu. Il-borża titpoġġa f'borża oħra (kontenitur intermedju) u din titpoġġa f'kaxxa tal-aluminju (kontenitur ta' barra). Il-pakkett kollu jitpoġġa f'kontenitur ta' nitroġenu likwidu maħsub biex iżomm temperatura xierqa għal waqt it-trasport u l-hażna sal-hin tal-infużjoni. Jekk il-prodott mediċinali ma jigi ippreparat għall-infużjoni immedjatement, ittrasferixxi l-borża fi fwar ta' nitroġenu likwidu. T'irradjax.
- Zalmoxis huwa ppreparat minn demm uman ta' donatur speċifiku u jikkonsisti minn ċelluli modifikati ġenetikament. Id-donaturi huma ttestjati għal aġenti infettivi li jistgħu jiġu trasmessi skont il-ligijiet lokali applikabbli. Madankollu, ir-riskju ta' trasmissjoni ta' vajrusis infettivi lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa ma jistax jiġi eskluż għal kollox. Għaldaqstant, il-professjonisti fil-kura tas-saħħa għandhom jiehdu l-prekawżjonijiet xierqa (eż. jilbsu ingwanti u nuċċalijiet) meta jimmaniġġjaw Zalmoxis.
- Il-pakkett ta' barra u dak intermedju għandhom jiġu ċċekkjati biex jiġu verifikati l-prodott u t-tikketta speċifika għall-pazjent li tinsab fin-naha ta' fuq tal-kaxxa u fuq il-borża intermedja.

X'għandek tiċċekkja qabel l-infużjoni

- Iċċekkja li ċ-Certifikat ta' Analizi li fih l-identifikaturi tal-pazjent, id-data ta' skadenza u l-approvazzjoni għall-infużjoni jkun gie riċevut minn għand id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.
- Iċċekkja li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni essenzjali u unika tal-pazjent irrappurtata fuq il-borża ta' Zalmoxis u fuq iċ-Certifikat ta' Analizi.
- Ladarba l-pazjent jiġi ppreparat għall-infużjoni, spezzjona l-borża ta' Zalmoxis għall-integrità. Il-borża għandha tidher b'haġġa dispersjoni ffrizata ta' ċelluli, opaka, ta' lewn abjad maħmuġ. Jekk il-borża tidher li għandha qatgħat ċari jew jidher li mhux intatta, tużax il-prodott.
- Poġġi l-borża f'żewġ involukri tal-plastik (tgeżwir doppju) biex jiġi evitat kuntatt dirett mal-ilma.
- Filwaqt li żżomm il-parti ta' fuq tal-borża mgeżwra barra mill-ilma, poġġiha f'banju ta' ilma b'temperatura ta' 37 ± 1 °C waqt li toqgħod attent li ma jhallix ilma jidhol mis-sigill. Jekk ikun hemm tnixxija waqt li jinhall, tużax il-prodott.

Għoti

- Meta jinhall kompletament, nehhi l-borża ta' Zalmoxis mit-tgeżwir doppju, nixxfu u ddiżinfetta l-parti ta' barra.
- Ipproċedi bl-infużjoni malajr kemm jista' jkun, u evita li żżomm il-borża fil-banju bl-ilma wara li jinhall.
- Għandu jiġi infuż il-volum kollu tal-borża. Il-hin rakkomandat għall-infużjoni huwa madwar 20-60 minuta

Wara l-infużjoni

- Fl-aħħar tal-infużjoni, aħsel il-borża 2 jew 3 darbiet b'soluzzjoni fiżjoloġika permezz ta' teknika sterili, sabiex Zalmoxis jinghata kompletament.

- Meta jitlesta l-hasil, it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq il-borża għandha jitnehha u titwajhal fil-fajl speċifiku tal-pazjent.
- Il-cryobag u kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott fihom organiżmi modifikati ġenetikament u għandhom jintremew kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Zalmoxis m'għadux jiġi infuż jekk

- Ma rċevjtx iċ-Ċertifikat ta' Analizi.
- Iċ-Ċertifikat ta' Analizi huwa mmarkat bħala li ġie miċhud.
- Id-data ta' skadenza tkun għaddiet.
- L-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni ma taqbilx ma' dik tal-pazjent skedat.
- L-integrità tal-prodott ġiet miksura b'xi mod.

Żmien kemm idum tajjeb u prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

- Zalmoxis jibqa' tajjeb għal 18-il xahar meta jinħażen f' fwar ta' nitroġenu likwidu.
- Zalmoxis għandu jintuża immedjatament wara li jitnehha mill-kontenitur li ġie trasportat fih. Jekk ma jintużax immedjatament, ittrasferixxi l-borża ta' Zalmoxis mill-kontenitur li ġie trasportat fih għall-fwar ta' nitroġenu likwidu.
- Wara li jinħall idum tajjeb għal sagħtejn.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNEX IV

**Konkluzjonijiet dwar l-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kondizzjonali u similarità
ppreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini**

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni ta' kummerċjalizzazzjoni kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wiehed favorevoli biex jirrakkomanda l-ġoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati