

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Allogene T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor een getrunceerde vorm van de humane zenuwgroeifactorreceptor met geringe affiniteit (Δ LNGFR) en het herpes simplex I-virus thymidinekinase (HSV-TK Mut2).

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke zak Zalmoxis bevat een volume van 10-100 ml bevroren dispersie bij de concentratie van 5-20 x 10⁶ cellen/ml. De cellen zijn van menselijke oorsprong en genetisch gemodificeerd met een replicatiedefectieve retrovirale vector van de γ -keten die codeert voor het HSV-TK- en Δ LNGFR-gen, zodat deze sequenties worden geïntegreerd in het genoom van de gastheercellen.

De cellulaire samenstelling en het uiteindelijke aantal cellen zullen variëren naargelang het gewicht van de patiënt. Behalve T-cellen kunnen ook NK-cellen en residuele gehalten van monocysten en B-cellen aanwezig zijn.

Hulpstof met bekend effect

Elke zak bevat ongeveer 13,3 mmol (305,63 mg) natrium per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Ondoorzichtige, gebroken witte, bevroren dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zalmoxis is geïndiceerd als aanvullende behandeling bij haplo-identieke hemopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) van volwassen patiënten met een groot risico op hematologische maligniteiten (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zalmoxis moet worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in HSCT voor hematologische maligniteiten.

Dosering

De aanbevolen dosis en het aanbevolen schema zijn $1 \pm 0,2 \times 10^7$ cellen/kg, toegediend als een intraveneuze infusie bij een tijdsinterval van 21-49 dagen na de transplantatie, bij afwezigheid van spontane immuunreconstitutie en/of ontwikkeling van graft-versus-host-ziekte (GvHD). Bijkomende infusies worden maximaal vier keer toegediend met een tussenperiode van ongeveer één maand, totdat een circulerend aantal T-lymfocyten gelijk is aan of meer is dan 100 per μl .

Zalmoxis mag niet worden toegediend als de circulerende T-lymfocyten ≥ 100 per μl zijn op de dag van de geplande infusie na haplo-identieke HSCT.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt Zalmoxis niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Zalmoxis is uitsluitend bedoeld voor gebruik als patiëntspecifiek geneesmiddel dat moet worden toegediend na HSCT en wordt met een intraveneuze infusie toegediend.

Zalmoxis moet intraveneus worden geïnfundeerd over een periode van 20-60 minuten. Het volledige volume van de zak moet worden geïnfundeerd.

Indien de infusie moet worden onderbroken, mag deze niet worden hervat indien de infusiezak gedurende meer dan 2 uur bij kamertemperatuur (15 °C-30 °C) werd bewaard.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Voorafgaand aan de infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenstemt met de essentiële, unieke informatie die op het etiket van de Zalmoxis-zak en op het bijhorende analysecertificaat wordt vermeld.

De zak moet uit de vloeibare stikstof worden verwijderd, in een container met dubbele zak worden geplaatst en ontdooid in een voorverwarmd waterbad bij 37 °C. Wanneer de dispersie van cellen volledig is ontdooid, wordt de zak drooggemaakt, gedesinfecteerd en is deze klaar voor infusie bij een snelheid die door de arts is voorgeschreven. Wanneer de zak is geïnfundeerd, wordt deze 2 tot 3 keer doorgespoeld met natriumchlorideoplossing zodat Zalmoxis volledig wordt toegediend. Het volledige volume van de zak moet worden geïnfundeerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Immuunreconstitutie, gedefinieerd als ≥ 100 circulerende T-lymfocyten per μl op de dag van de geplande infusie na haplo-identieke HSCT.

GvHD die systemische immunosuppressieve therapie vereist.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Zalmoxis is een patiëntspecifiek product en mag onder geen beding worden toegediend aan andere patiënten. Het mag niet worden toegediend als de volgende situaties zich voordoen:

- a) infecties die toediening van ganciclovir (GCV) of valganciclovir (VCV) vereisen op het moment van de infusie;
- b) GvHD die systemische immunosuppressieve therapie vereist;

c) huidige systemische immunosuppressieve therapie of toediening van granulocyten-koloniestimulerende factor (G-CSF) na haplo-identieke HSCT.

Patiënten die worden gekenmerkt door situatie a) kunnen 24 uur na stopzetting van de antivirale therapie Zalmoxis toegediend krijgen; patiënten die worden gekenmerkt door situatie b) en c) kunnen Zalmoxis toegediend krijgen na een geschikte uitwasperiode.

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellen/ml dispersie van cellen voor infusie bevat 13,3 mmol (305,63 mg) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

Het wordt ten eerste aanbevolen dat, aan het einde van de infusie van Zalmoxis, het productetiket van de zak wordt verwijderd en in de status van de patiënt wordt aangebracht.

Behandeling moet worden gestaakt bij elk voorval van graad 3-4 dat verband houdt met toediening van Zalmoxis of elke bijwerking van graad 2 die in de volgende 30 dagen niet herstelt tot graad 1 of lager.

Zalmoxis wordt verkregen uit bloedcellen van een donor. Zelfs indien donoren voorafgaand worden getest en negatief testen voor overdraagbare infectieziekten, moeten voorzorgen worden genomen bij het hanteren van Zalmoxis. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zalmoxis hanteren, moeten daarom de nodige voorzorgen nemen (handschoenen en een bril dragen) om mogelijk overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Gevalen waarbij Zalmoxis niet kan worden geleverd/geïnfundeerd

In sommige gevallen is het mogelijk dat de patiënt Zalmoxis niet kan ontvangen vanwege productieproblemen.

Er kunnen gevallen zijn waarbij de behandelend arts er nog steeds de voorkeur aan geeft de behandeling te geven of een alternatieve behandeling te kiezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Het risico dat het virus zich verspreidt door verticale virale transmissie is theoretisch gezien verwaarloosbaar, maar kan niet worden uitgesloten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten binnen de 14 dagen voordat de behandeling start een negatieve zwangerschapstest (serum of urine) hebben. Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die behandeld (gaan) worden met Zalmoxis en hun partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met Zalmoxis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Zalmoxis bij zwangere vrouwen.

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd. Vanwege het beoogde klinische gebruik binnen het kader van een haplo-identieke beenmergtransplantatie wordt de noodzaak van behandeling tijdens de zwangerschap niet verwacht.

Uit voorzorg mag Zalmoxis niet worden toegediend tijdens de zwangerschap en evenmin bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Het is aangetoond dat Zalmoxis-cellen nog jaren na de laatste toediening kunnen circuleren. In geval van zwangerschap na behandeling met Zalmoxis worden geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de zich ontwikkelende foetus verwacht, aangezien lymfocyten de placenta niet passeren.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Zalmoxis tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Immuncellen worden in geringe hoeveelheid in de moedermelk uitgescheiden. Het wordt aanbevolen om geen borstvoeding te geven tijdens of na behandeling met Zalmoxis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van de behandeling met Zalmoxis op de vruchtbaarheid. Myeloablatieve conditioneringsschema's die zijn uitgevoerd binnen het kader van een haplo-identieke beenmergtransplantatie worden echter in verband gebracht met steriliteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zalmoxis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Op basis van de farmacologie van het geneesmiddel worden geen nadelige effecten verwacht op dergelijke activiteiten. Er moet rekening worden gehouden met de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Zalmoxis wanneer de patiënt wordt beoordeeld op het vermogen van uitvoering van taken waarbij beoordelings-, motorische of cognitieve vaardigheden vereist zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het klinische onderzoek TK007 kregen 30 patiënten met een groot risico op hematologische maligniteiten die HSCT ondergingen elke maand Zalmoxis toegediend tot maximaal vier infusies. De vaakst gemelde bijwerking door patiënten die werden behandeld met Zalmoxis in klinisch onderzoek TK007 was acute GvHD.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen genoteerd in het klinische onderzoek TK007 worden vermeld in tabel 1 volgens systeem/orgaanklasse en volgens frequentie van optreden. Binnen elke frequentie categorie worden bijwerkingen gepresenteerd in afnemende volgorde van ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen van Zalmoxis genoteerd in het TK007-onderzoek

Systeem/orgaanklasse	Frequentie en bijwerkingen	
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Posttransplantie lymfoproliferatieve stoornis
Immuunsysteemaandoeningen	Acute GvHD (33% van de patiënten)	Chronische GvHD
Maagdarmsstelselaandoeningen		Intestinale bloeding
Lever- en galaandoeningen		Leverfalen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Febriele neutropenie Hemoglobine verlaagd Aantal bloedplaatjes verlaagd

Infecties en parasitaire aandoeningen		Bronchitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wereldwijd kwamen acute episoden van GvHD voor bij 10 patiënten (33%) met een mediane tijd tot optreden van 90 dagen na HSCT en 42 dagen na de laatste infusie van Zalmoxis-cellen. De ernst van acute GvHD was graad 1 in één geval (3%), graad 2 in zeven gevallen (23%), graad 3 in één geval (3%) en graad 4 in één geval (3%). Alle voorvallen van acute GvHD herstelden volledig na een mediane duur van 12 dagen. Slechts één patiënt (3%) ontwikkelde een uitgebreide chronische GvHD die 159 dagen en 129 dagen na respectievelijk HSCT en de laatste infusie voorkwam, en die volledig herstelde na 107 dagen. Er waren geen gevallen van overlijden als gevolg van GvHD of langdurige complicaties. Zowel acute als chronische gevallen van GvHD ontwikkelden zich alleen bij patiënten die immuunrestitutie hadden bereikt.

Voor behandeling van GvHD als gevolg van Zalmoxis door activering van het zelfmoordgen kregen patiënten GCV intraveneus of VCV oraal toegediend ten behoeve van het comfort van de patiënt. Alle tekenen en symptomen van acute en uitgebreide chronische GvHD van graad 2 tot 4 verdwenen volledig na een mediane behandelingsduur van 15 dagen met GCV of VCV. Eén patiënt met acute GvHD graad 1 kreeg geen enkele behandeling. Bij zeven patiënten moest een immunosuppressieve behandeling worden toegevoegd die bestond uit steroiden, mycofenolaat en/of cyclosporine.

Pediatrische patiënten

Tot op heden is geen specifieke pediatrische groep onderzocht. Slechts één 17-jarige jongen, getroffen door T-lymfoblastair lymfoom, werd behandeld in het TK007-onderzoek met twee infusies van Zalmoxis. Voor deze patiënt werden geen bijwerkingen gemeld.

Andere speciale populaties

In het klinische onderzoek TK007 werd slechts één 66-jarige vrouw behandeld met één infusie van Zalmoxis. De patiënt had geen bijwerkingen. Van het gebruik van Zalmoxis bij patiënten van 65 jaar en ouder zijn geen implicaties vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn niet bekend. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden opgevolgd voor tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk de aangewezen symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische middelen, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Het primaire werkingsmechanisme van Zalmoxis houdt verband met het vermogen ervan tot *engraftment* en stimulatie van immuunrestitutie.

Zalmoxis bestaat uit T-lymfocyten van een donor die genetisch gemodificeerd zijn om het HSV-TK Mut2, als zelfmoordgen, tot expressie te brengen. Hierdoor kunnen delende cellen selectief worden gedood bij toediening van de prodrug GCV, dat op enzymatische wijze door HSV-TK wordt gefosforyleerd tot een actief trifosfaatanaloog. Trifosfaat-GCV remt op competitieve wijze de opname van deoxyguanosinetrifosfaat (dGTP) tot verlenging van het DNA, waardoor de prolifererende cellen worden gedood.

Indien GvHD voorkomt, wordt GCV/VCV toegediend. De geactiveerde, getransduceerde T-lymfocyten die de GvHD veroorzaken, moeten GCV omzetten in zijn toxische vorm en ondergaan daardoor apoptose. Dankzij deze strategie kan rechtstreeks op die T-lymfocyten worden gericht die de respons van GvHD starten.

Farmacodynamische effecten

In totaal kregen 30 behandelde patiënten in het klinische onderzoek TK007 hun eerste infusie met Zalmoxis-cellen na een mediane tijd van 43 dagen na de datum van HSCT. De mediane tussenperiode tussen de eerste en de daaropvolgende infusies met Zalmoxis-cellen bedroeg 30 dagen. Immuungereconstitueerde patiënten bereikten een CD3⁺-celaantal van $\geq 100/\mu\text{l}$ bij een mediaan van 77 dagen na HSCT.

Bij immuunrestitutie vertegenwoordigt Zalmoxis met name een groot aantal van de circulerende lymfocyten, terwijl op latere tijdstippen het aantal van Zalmoxis geleidelijk aan afneemt en niet-getransduceerde lymfocyten zich uitbreiden door precursoren die van de donor afkomstig zijn. Eén jaar na toediening van Zalmoxis wordt het nieuwe gereconstitueerde T-celrepertoire gedomineerd door niet-getransduceerde cellen die van de donor afkomstig zijn, hetgeen een polykloonaal patroon vertoonde dat vergelijkbaar is met dat van gezonde personen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zalmoxis werd geëvalueerd in een klinisch fase I/II-onderzoek (TK007) bij volwassen patiënten met hematologische maligniteiten die een groot risico lopen op recidief en die een stamceltransplantatie ondergingen van een (haplo-identieke) donor met mismatch van een humaan leukocytenantigeen (HLA). Risicovolle hematologische maligniteiten die zijn behandeld met Zalmoxis omvatten acute myeloïde leukemie (AML), secundaire AML, acute lymfoblastaire leukemie, myelodysplastisch syndroom en non-hodgkinlymfoom.

Het behandelingsplan bestond uit de toediening van genetisch gemodificeerde T-lymfocyten van een donor (variërend van 1×10^6 tot 1×10^7 cellen/kg lichaamsgewicht). De primaire doelstellingen van het TK007-onderzoek waren de evaluatie van de incidentie en tijd tot immuunrestitutie, gedefinieerd aan de hand van het aantal circulerende CD3⁺-cellen $\geq 100/\mu\text{l}$ bij twee opeenvolgende waarnemingen, en de incidentie van GvHD en reactie op GCV. Criteria voor het krijgen van infusies met Zalmoxis bestonden uit de afwezigheid van zowel immuunrestitutie als GvHD.

Van de 30 patiënten die Zalmoxis kregen, verwierven 23 patiënten (77%) immuunrestitutie, met een mediane tijd van 31 dagen na de eerste infusie. Voor de patiënten die immuunrestitutie bereikten, werd een *non-relapse* mortaliteit (NRM) van 17% gemeld, waarbij 35% van deze patiënten ziektevrij was na 5 jaar en 34% nog steeds in leven was na 10 jaar.

Resultaten van een analyse met overeenstemmende paren met daarin 36 Zalmoxis-patiënten (22 van onderzoek TK007 en 14 van het lopende fase III-onderzoek TK008) en 127 controlepatiënten, toonden aan dat de met Zalmoxis behandelde patiënten die de eerste 3 weken na de transplantatie hadden overleefd zonder recidief voordeel haalden voor wat betreft 1 jaar totale overleving (OS) (40% tegenover 51% ($p=0,03$)) en 1 jaar NRM (42% tegenover 23% ($p=0,04$)). Er was geen significant verschil met betrekking tot leukemievrije overleving en de kans op recidief.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zalmoxis in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten in de volgende situatie: aanvullende behandeling bij hemopoëtische celtransplantatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De aard en het beoogde gebruik van het product zijn zodanig dat conventionele onderzoeken naar de farmacokinetiek, waaronder absorptie, distributie, metabolisme en excretie, niet van toepassing zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventioneel onderzoek op het gebied van toxicologie, carcinogeniteit, mutageniteit en reproductietoxicologie zijn niet uitgevoerd.

Niet-klinische veiligheidsgegevens verkregen bij twee verschillende immunodeficiënte diersoorten voor GvHD duiden niet op een speciaal risico voor mensen, maar lieten slechts een zeer beperkte veiligheidsevaluatie toe. In-vitro-evaluatie van het oncologische potentieel duidt erop dat het risico van maligne transformatie gering is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Humaan serumalbumine
Dimethylsulfoxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden wanneer bewaard in vloeibare stikstofdamp.

Het product moet onmiddellijk na het ontdooien worden toegediend. Bewaartijden en -condities tijdens gebruik mogen niet langer zijn dan 2 uur bij kamertemperatuur (15 °C-30 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in vloeibare stikstofdamp.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

Eén afzonderlijke behandelingsdosis in een cryozak van ethyleenvinylacetaat van 50-500 ml, in een plastic zak en dan een metalen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zalmoxis is een patiëntspecifiek geneesmiddel. Voorafgaand aan de infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenstemt met de essentiële, unieke donorinformatie.

Zalmoxis wordt verkregen uit bloedcellen van donoren. Zelfs indien donoren voorafgaand worden getest en negatief testen voor overdraagbare infectieziekten, moeten voorzorgen worden genomen bij het hanteren van Zalmoxis (zie rubriek 4.4).

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Lokale voorschriften voor bioveiligheid die van toepassing zijn op dergelijke producten moeten worden nageleefd voor ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal.

Werkoppervlakken die en materiaal dat mogelijk in aanraking zijn/is gekomen met Zalmoxis moet(en) worden ontsmet met een geschikt desinfectiemiddel.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milaan
Italië
+39-02-212771
+39-02-21277220
E-mail: info@molmed.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1121/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE
VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milaan
Italië

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italië

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milaan
Italië

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voordat Zalmoxis in elke lidstaat wordt gelanceerd, dient de vergunninghouder de inhoud en lay-out van het voorlichtingsmateriaal voor de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder dient te garanderen dat in elke lidstaat waar Zalmoxis in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Zalmoxis voorschrijven, uitreiken en toedienen een document met richtlijnen krijgen met daarin de volgende belangrijke elementen:

1. Relevante informatie over de veiligheidskwesties betreffende graft-versus-host-ziekte (GvHD)

Tijdens en na behandeling met Zalmoxis moet de arts op elk moment alert zijn op acute en chronische tekenen en symptomen van GvHD en ervoor zorgen dat op de afdeling ofwel ganciclovir ofwel valganciclovir beschikbaar is voor vroege behandeling van GvHD.

Indien zich op een moment tijdens of na behandeling met Zalmoxis een acute GvHD van een graad gelijk aan of groter dan 2 of een chronische GvHD ontwikkelt, moet de patiënt worden behandeld met een dosis ganciclovir van 10 mg/kg/dag, verdeeld over 2 intraveneuze toedieningen, of met 900 mg valganciclovir tweemaal daags oraal gedurende 14 dagen.

In geval van progressie van GvHD na een behandeling van 3 dagen met alleen ganciclovir of valganciclovir, moet een standaard immunosuppressieve therapie worden toegevoegd.

Na een stopzettingsperiode van 24 uur van ganciclovir of valganciclovir en immunosuppressieve therapie moet Zalmoxis worden toegediend.

2. Relevante informatie over de veiligheidskwestie van gelijktijdige toediening van ganciclovir en valganciclovir

De behandelend arts moet ervoor zorgen dat patiënten geen ganciclovir of valganciclovir krijgen in de 24 uur vóór de toediening van Zalmoxis. Een langer tijdsinterval kan van toepassing zijn in geval van nierfalen.

3. Relevante informatie over de veiligheidskwestie van gelijktijdige immunosuppressieve therapie

Patiënten mogen Zalmoxis niet toegediend krijgen in geval van:

- optreden van GvHD die systemische immunosuppressieve therapie vereist
- huidige systemische immunosuppressieve therapie of toediening van granulocyten-koloniestimulerende factor (G-CSF) na haplo-identieke hemopoëtische stamceltransplantatie

Vierentwintig uur na stopzetting van de antivirale of immunosuppressieve therapie kunnen patiënten worden behandeld met Zalmoxis.

Zalmoxis mag niet worden toegediend aan patiënten die tegelijkertijd systemische immunosuppressieve therapie krijgen, aangezien de werkzaamheid van de behandeling met Zalmoxis bij vroege immuunrestitutie verminderd kan zijn. Immunosuppressieve therapie beïnvloedt ook immunocompetente cellen zoals de cellen die met Zalmoxis worden geïnfundeerd. Een geschikte uitwasperiode moet worden toegepast voordat dit geneesmiddel wordt geïnfundeerd.

- 4. Vermeldingen over het belang van het melden van bijwerkingen en het aanmoedigen van patiënten om deel te nemen aan onderzoek TK011 (gekoppeld aan het EBMT-register)**
- 5. Een gedetailleerde stapsgewijze beschrijving van de toedieningsprocedure van Zalmoxis, met bovendien speciale aandacht voor:**
 - de vereisten met betrekking tot de ruimte waar toediening van Zalmoxis plaatsvindt
 - het bewaren, vervoeren en ontdooien van de Zalmoxis-zak
 - de bewaking van de werkzaamheid van Zalmoxis (immuunrestitutie – IR)

Voor opvolging van de IR moeten tijdens de eerste maand na toediening van Zalmoxis wekelijks kwantificatieanalyses van CD3⁺-cellen worden uitgevoerd. In afwezigheid van IR moet met een tijdsinterval van 30 dagen een bijkomende dosis Zalmoxis worden toegediend tot een maximum aantal van vier doses. Ingeval IR wordt bereikt, gedocumenteerd op basis van twee opeenvolgende CD3⁺-celaantallen $\geq 100/\mu\text{l}$, moet de behandeling met Zalmoxis worden gestaakt.

- **Verplichting tot het voldoen aan maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Beschrijving	Uiterste datum
Non-interventional PASS: Om de veiligheid en doeltreffendheid in de echte klinische praktijk alsook de veiligheid en doeltreffendheid op lange termijn te onderzoeken bij alle patiënten die met Zalmoxis worden behandeld, moet de vergunninghouder de resultaten van onderzoek TK011 uitvoeren en indienen met gebruikmaking van het EBMT-register waarin alle patiënten die met Zalmoxis zijn behandeld worden opgenomen. Een overzicht met de meest recente gegevens omtrent de voortgang moet jaarlijks met de jaarlijkse verlenging worden ingediend. Het rapport van het klinische onderzoek moet tegen het vierde kwartaal van 2022 worden ingediend.	4 ^e kwartaal 2022

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen: Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van Zalmoxis als aanvullende behandeling bij haplo-identieke hemopoëtische stamceltransplantatie van volwassen patiënten met een groot risico op hematologische maligniteiten moet de vergunninghouder de resultaten indienen van onderzoek TK008, een gerandomiseerd fase III-onderzoek naar haplo-identieke HSCT met een strategie van opnieuw toevoegen van HSV-Tk-donorlymfocyten bij patiënten met een groot risico op acute leukemie. Bovendien moeten aanpassingen over rekrutering worden ingediend met de PSUR's. Het rapport van het klinische onderzoek moet tegen maart 2021 worden ingediend.	Maart 2021

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie

Allogene T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor een getrunceerde vorm van de humane zenuwgroeifactorreceptor met geringe affiniteit (Δ LNGFR) en het herpes simplex I-virus thymidinekinase (HSV-TK Mut2)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De zak bevat een volume van 10-100 ml bevroren dispersie bij een concentratie van 5-20 x 10⁶ cellen/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan serumalbumine, dimethylsulfoxide, natriumchloride.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

Volume van de zak: _____ ml

Dosis: 1 x 10⁷ cellen/kg

Concentratie: _____ x 10^x cellen/ml

Totaal aantal cellen: _____ x 10^x

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Patiëntspecifiek product dat niet bij andere patiënten mag worden toegediend

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Houdbaarheid na ontdooien: 2 uur bij kamertemperatuur (15 °C-30 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in vloeibare stikstofdamp.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Lokale voorschriften voor bioveiligheid die van toepassing zijn op dergelijke producten moeten worden nageleefd voor ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milaan
Italië

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1121/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot:
Patiëntcode:
Donorcode:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**PLASTIC ZAK****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie

Allogene T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor een getrunceerde vorm van de humane zenuwgroeifactorreceptor met geringe affiniteit (Δ LNFR) en het herpes simplex I-virus thymidinekinase (HSV-TK Mut2)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De zak bevat een volume van 10-100 ml bevroren dispersie bij een concentratie van 5-20 x 10⁶ cellen/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan serumalbumine, dimethylsulfoxide, natriumchloride.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

Volume van de zak: _____ ml

Dosis: 1 x 10⁷ cellen/kg

Concentratie: _____ x 10^x cellen/ml

Totaal aantal cellen: _____ x 10^x

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Patiëntspecifiek product dat niet bij andere patiënten mag worden toegediend

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Houdbaarheid na ontdooien: 2 uur bij kamertemperatuur (15 °C-30 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in vloeibare stikstofdamp.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde cellen. Lokale voorschriften voor bioveiligheid die van toepassing zijn op dergelijke producten moeten worden nageleefd voor ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milaan
Italië

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1121/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot:
Patiëntcode:
Donorcode:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Niet van toepassing

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Uiterste gebruiksdatum:
Houdbaarheid na ontdooien: 2 uur

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot:
Patiëntcode:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Totaal aantal cellen: ____ x 10^x

6. OVERIGE

MolMed SpA

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie

Allogene T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor een getrunceerde vorm van de humane zenuwgroefactorreceptor met geringe affiniteit (Δ LNGFR) en het herpes simplex I-virus thymidinekinase (HSV-TK Mut2)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of een arts met ervaring in de medische behandeling van bloedkanker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of een arts met ervaring in de medische behandeling van bloedkanker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zalmoxis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zalmoxis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zalmoxis bestaat uit witte bloedcellen die T-cellen worden genoemd en van de donor worden verkregen. Deze cellen worden genetisch gemodificeerd door een 'zelfmoordgen' (HSV-TK Mut2) toe te voegen aan hun genetische code die later kan worden geactiveerd in geval van graft-versus-host-ziekte. Hierdoor wordt ervoor gezorgd dat de cellen kunnen worden uitgeschakeld voordat ze de cellen van de patiënt kunnen beschadigen.

Zalmoxis is bedoeld voor gebruik bij volwassenen met bepaalde tumoren van het bloed, die men risicovolle hematologische maligniteiten noemt. Het wordt gegeven na haplo-identieke beenmergtransplantatie (hemopoëtische celtransplantatie). Haplo-identiek wil zeggen dat de cellen zijn verkregen van een donor wiens weefsels voor een deel overeenstemmen met het weefsel van de patiënt. Zalmoxis wordt gegeven om een complicatie te voorkomen bij een transplantatie die niet volledig overeenstemt en die 'graft-versus-host-ziekte' wordt genoemd, waarbij de cellen van de donor de eigen cellen van de patiënt aanvallen.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- De waarde van CD3⁺-lymfocyten vóór de infusie in uw testen is gelijk aan, of meer dan, 100 per µl.
- U heeft graft-versus-host-ziekte waardoor geneesmiddelen moeten worden gebruikt om uw immuunsysteem te onderdrukken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Zalmoxis is een patiëntspecifiek product en mag onder geen beding worden toegediend aan andere patiënten.

Uw arts zal nauwlettend toezicht uitvoeren op de behandeling. Vertel het uw arts voordat u dit middel gebruikt als:

- U infecties heeft die toediening van ganciclovir (GCV) of valganciclovir (VCV) (antiviraal middelen) vereisen op het moment van de infusie. In dit geval moet behandeling met Zalmoxis worden uitgesteld tot 24 uur na het einde van de antivirale therapie.
- U heeft graft-versus-host-ziekte waardoor geneesmiddelen moeten worden gebruikt om uw immuunsysteem te onderdrukken.
- U neemt geneesmiddelen in om uw immuunsysteem te onderdrukken of u neemt G-CSF in (een middel dat het beenmerg stimuleert om bloedcellen te produceren) nadat u een stamceltransplantatie heeft gekregen. In dit geval kan Zalmoxis worden toegediend na een geschikte uitwasperiode (de tijd die nodig is om een geneesmiddel uit uw lichaam te verwijderen).
- U heeft eerder een bijwerking ondervonden na toediening van Zalmoxis en die is niet verdwenen binnen de 30 dagen nadat die is opgetreden.

Wanneer kan dit middel niet worden gegeven?

In sommige gevallen is het mogelijk dat u een geplande infusie van Zalmoxis niet kunt krijgen. Dit kan zijn vanwege productieproblemen.

In die gevallen zal uw arts worden geïnformeerd en is het mogelijk dat uw arts er nog steeds de voorkeur aan geeft de behandeling te geven of een alternatieve behandeling te kiezen voor u.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Op dit moment zijn er geen gegevens beschikbaar voor deze patiënten. Het gebruik van Zalmoxis wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Er is geen onderzoek naar wisselwerkingen uitgevoerd.

Gebruikt u naast Zalmoxis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Het veilige gebruik van Zalmoxis is niet aangetoond tijdens zwangerschap en borstvoeding. Zalmoxis mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn en die borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na de behandeling met Zalmoxis.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zalmoxis zou geen invloed mogen hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. U moet echter letten op uw algemene toestand wanneer u overweegt taken uit te voeren waarbij beoordelings-, motorische of cognitieve vaardigheden vereist zijn.

Zalmoxis bevat natrium

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ cellen/ml dispersie van cellen voor infusie bevat 13,3 mmol (305,63 mg) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Zalmoxis kan alleen worden voorgeschreven en toegediend in een ziekenhuis door een arts of een verpleegkundige die opgeleid is in de toediening van dit geneesmiddel. Praktische informatie voor het hanteren en toedienen van Zalmoxis voor de arts of verpleegkundige is te vinden aan het einde van deze bijsluiter.

Zalmoxis is specifiek voor u geproduceerd en kan niet aan een andere patiënt worden toegediend. Het aantal cellen dat moet worden toegediend, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. De dosering stemt overeen met $1 \pm 0,2 \times 10^7$ cellen/kg.

Zalmoxis wordt intraveneus (in een ader) gegeven in de vorm van een druppelinfuus over een periode van ongeveer 20-60 minuten en met een tussenperiode van 21-49 dagen vanaf de transplantatie. Bijkomende infusies worden eenmaal per maand gegeven, gedurende maximaal 4 maanden. De beslissing om door te gaan met de volgende behandeling wordt genomen door uw arts en hangt samen met uw immuunstatus.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Aangezien dit geneesmiddel wordt voorgeschreven door een arts, wordt elke dosis uitsluitend voor u bereid en bestaat elk preparaat uit een enkele dosis. Het is onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Dit geneesmiddel wordt voorgeschreven door een arts en wordt in een ziekenhuis gegeven onder streng toezicht en met een vooraf bepaald schema zodat u uw dosis niet kunt vergeten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Enkele van deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn en kunnen leiden tot een ziekenhuisopname.

Als u vragen heeft over symptomen of bijwerkingen, of als u zich zorgen maakt om symptomen → neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen)

Acute graft-versus-host-ziekte (een complicatie die kan voorkomen na een stamcel- of beenmergtransplantatie, waarbij de pas getransplanteerde donorcellen het lichaam van de patiënt aanvallen).

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen)

- Posttransplantatie lymfoproliferatieve stoornis (stijging van het aantal witte bloedcellen in het bloed na een transplantatie)
- Chronische graft-versus-host-ziekte (een complicatie die kan voorkomen na een stamcel- of beenmergtransplantatie, waarbij de pas getransplanteerde donorcellen het lichaam van de patiënt aanvallen)
- Bloeding in de dunne darm
- Leverfalen (functiestoornis van de lever)
- Febriele neutropenie (koorts die gepaard gaat met een daling van het aantal witte bloedcellen)
- Verlaagde hemoglobinewaarde (daling van het aantal rode bloedcellen)
- Verlaagd aantal bloedplaatjes (daling van het aantal bloedplaatjes in het bloed)
- Bronchitis (longinfectie)
- Pyrexie (koorts)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de container. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in vloeibare stikstofdamp.

De oplossing voor infusie moet onmiddellijk na het ontdooien worden gebruikt. De tijd tussen ontdooien en de infusie is maximaal 2 uur bij kamertemperatuur (15 °C-30 °C).

De verpakking wordt gecontroleerd op de aanwezigheid van enige afwijkingen van de buitenverpakking en het etiket wordt gecontroleerd op overeenstemming tussen patiënt en donor.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd als biologisch gevaarlijk materiaal dat genetisch gemodificeerde organismen bevat en overeenkomstig lokale voorschriften.

Het ziekenhuispersoneel is verantwoordelijk voor de correcte opslag van het product zowel vóór als tijdens gebruik ervan alsook voor de correcte vernietiging.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame stof** in dit middel bestaat uit allogene T-cellen die genetisch gemodificeerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor een getrunceerde vorm van de humane zenuwgroefactorreceptor met geringe affiniteit (Δ LNGBR) en het herpes simplex I-virus thymidinekinase (HSV-TK Mut2).

Elke zak bevat een volume van 10-100 ml bevroren dispersie bij een concentratie van $5-20 \times 10^6$ cellen/ml.

De **andere stoffen** in dit middel zijn natriumchloride, humaan serumalbumine en dimethylsulfoxide (zie rubriek 2).

Hoe ziet Zalmoxis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zalmoxis is een dispersie voor infusie die bestaat uit cellen en ziet eruit als een ondoorzichtige, gebroken witte, bevroren dispersie van cellen.

Zalmoxis wordt geleverd als één afzonderlijke behandelingsdosis in cryozakken van ethyleenvinylacetaat van 50-500 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milaan
Italië
Tel. +39-02-212771
Fax +39-02-21277220
info@molmed.com

Fabrikanten

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milaan
Italië

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Praktische informatie voor beroepsbeoefenaren in de medische sector of gezondheidszorg over het hanteren en toedienen van Zalmoxis.

Zalmoxis moet worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in hemopoëtische stamceltransplantatie voor hematologische maligniteiten.

Het is belangrijk dat u deze procedure helemaal doorleest voordat u Zalmoxis toedient.

Dosering en behandelingskuur

Eén zak bevat T-cellen van een donor die genetisch gemodificeerd zijn om HSV-TK en Δ LNFR tot expressie te brengen bij de concentratie van $5-20 \times 10^6$ cellen/ml.

De behandelingskuur omvat maximaal vier infusies met telkens een interval van ongeveer één maand. De beslissing om door te gaan met een nieuwe behandeling hangt af van de door de patiënt bereikte immuunreconstitutiestatus wanneer het aantal circulerende T-lymfocyten gelijk is aan of meer is dan 100 per μ l.

Instructies voor hantering

Voorafgaand aan hantering of toediening van Zalmoxis

- Zalmoxis wordt rechtstreeks verzonden naar de medische instelling waar de infusie zal worden toegediend. De verzending vindt plaats in vloeibare stikstofdamp. De zak wordt in een tweede zak (secundaire container) geplaatst en die zak wordt in een aluminium doos (buitenste container) geplaatst. De volledige verpakking wordt afgesloten in een container met vloeibare stikstof die bedoeld is om de aangewezen transport- en bewaar temperatuur te handhaven tot het tijdstip van infusie. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt klaargemaakt voor infusie, moet de zak in vloeibare stikstofdamp worden overgeplaatst. Niet bestralen.
- Zalmoxis wordt bereid uit menselijk bloed van een specifieke donor en bestaat uit genetisch gemodificeerde cellen. Donoren worden getest op overdraagbare infectieuze stoffen overeenkomstig de van toepassing zijnde lokale voorschriften. Het risico van overdracht van infectieuze virussen op beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kan echter niet volledig worden uitgesloten. Daarom moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de nodige voorzorgen nemen (bijv. handschoenen en een bril dragen) wanneer ze Zalmoxis hanteren.
- De buitenverpakking en secundaire verpakking moeten worden gecontroleerd ter verificatie van het product etiket en het patiëntspecifieke etiket bovenaan op de doos en op de secundaire zak.

Wat moet worden gecontroleerd voorafgaand aan de infusie?

- Controleer of het analysecertificaat met de identificatiekenmerken van de patiënt, uiterste gebruiksdatum en goedkeuring voor infusie is ontvangen van de vergunninghouder.
- Controleer of de identiteit van de patiënt overeenstemt met de essentiële en unieke informatie over de patiënt die op de Zalmoxis-zak en op het analysecertificaat wordt vermeld.
- Wanneer de patiënt is klaargemaakt voor de infusie, controleert u of de Zalmoxis-zak intact is. De zak moet eruit zien als een ondoorzichtige, gebroken witte, bevroren dispersie van cellen. Indien de zak duidelijke barsten vertoont of niet intact blijkt te zijn, mag het product niet worden gebruikt.
- Plaats de zak in twee plastic enveloppen (dubbele omhulling) om te vermijden dat hij rechtstreeks in aanraking komt met water.
- Terwijl u de bovenkant van de omhullende zak uit het water houdt, plaatst u hem in een waterbad van 37 ± 1 °C en zorgt u ervoor dat er geen water door de afsluiting kan sijpelen. Als er lekken ontstaan tijdens het ontdooien, gebruik het product dan niet.

Toediening

- Wanneer Zalmoxis volledig is ontdooid, neemt u de Zalmoxis-zak uit de dubbele omhulling, droogt u die af en desinfecteert u de buitenkant.
- Ga zo snel mogelijk door met de infusie, waarbij u vermijdt dat u de zak na het ontdooien in het waterbad houdt.
- Het volledige volume van de zak moet worden geïnfundeerd. De aanbevolen infusietijd is ongeveer 20-60 minuten.

Na de infusie

- Spoel aan het einde van de infusie de zak op steriele wijze 2 of 3 keer door met een fysiologische zoutoplossing, zodat Zalmoxis volledig wordt toegediend.
- Wanneer het doorspoelen voltooid is, moet het patiëntspecifieke etiket van de zak worden verwijderd en aangebracht in de status van de patiënt.
- De cryozak en al het ongebruikte product of afvalmateriaal bevatten genetisch gemodificeerde organismen en moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Infundeer Zalmoxis niet als

- U het analysecertificaat niet heeft ontvangen.
- Het analysecertificaat werd gemarkeerd als afgewezen.
- De uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- De unieke patiëntinformatie op de infusiezak niet overeenstemt met die van de geplande patiënt.
- Het product op de een of andere manier niet meer intact is.

Houdbaarheid en speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- Zalmoxis heeft een houdbaarheid van 18 maanden wanneer het wordt bewaard in vloeibare stikstofdamp.
- Zalmoxis moet onmiddellijk worden gebruikt nadat het uit de verzendcontainer is verwijderd. Als Zalmoxis niet onmiddellijk wordt gebruikt, breng de Zalmoxis-zak dan van de verzendcontainer over in vloeibare stikstofdamp.
- De houdbaarheid na ontdooien is 2 uur.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN EN GELIJKWAARDIGHEID**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is voor het aanbevelen van het verlenen van de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd