

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Allogene T-celler genetisk modifisert med retrovirusvektor som koder for en modifisert form av lavaffinitet human nervevektfaktorreseptor og tymidinkinase fra herpes simplex I-viruset (HSV-TK Mut2).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pose med Zalmoxis inneholder et volum på 10–100 ml frossen dispersjon med konsentrasjonen 5–20 x 10⁶ celler/ml. Cellene er av humant opprinnelse og genetisk modifisert med replikasjonsdefekt γ -retrovirusvektorkoding for HSV-TK- og Δ LNFR-gener, slik at disse sekvensene integreres i genomet til vertscellene.

Cellesammensetningen og det endelige antallet celler vil variere ut fra pasientens vekt. I tillegg til T-celler kan det finnes NK-celler og restnivåer av monocytter og B-celler.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver pose inneholder ca. 13,3 mmol (305,63 mg) natrium pr. dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Ugjennomsiktig, gråhvit, frossen dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zalmoxis er indisert som en adjuvant behandling ved haploidentisk hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) av voksne pasienter med hematologiske maligniteter med høy risiko (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zalmoxis må administreres under tilsyn av en lege med erfaring innen HSCT for hematologiske maligniteter.

Dosering

Den anbefalte dosen og planen er $1 \pm 0,2 \times 10^7$ celler/kg gitt som en intravenøs infusjon ved et tidsintervall på 21–49 dager fra transplantasjonen, ved manglende immunrekonstitusjon og/eller utvikling av transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD). Ytterligere infusjoner administreres ved omtrent én måneds mellomrom, høyst fire ganger, til antallet sirkulerende T-lymfocytter er minst 100 pr. μl .

Zalmoxis bør ikke gis dersom de sirkulerende T-lymfocytter er ≥ 100 per μl på dagen for planlagte infusjon etter haploidentisk HSCT.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom (under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Zalmoxis er derfor ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Zalmoxis skal utelukkende brukes som et pasientspesifikt legemiddel som skal administreres etter HSCT, og administreres via intravenøs infusjon.

Zalmoxis skal infunderes intravenøst over en periode på 20–60 minutter. Hele volumet i posen skal infunderes.

Hvis infusjonen må avbrytes, skal den ikke gjenopptas hvis infusjonsposen har vært oppbevart i romtemperatur (15–30 °C) i over 2 timer.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet.

Før infusjon må det bekreftes at pasientens identitet stemmer overens med den essensielle unike informasjonen som er angitt på etiketten på Zalmoxis-posen og på det relaterte analysesertifikatet (CoA).

Posen skal fjernes fra det flytende nitrogenet, plasseres i en beholder bestående av to poser og tines i et forhåndsvarmet vannbad på 37 °C. Etter fullstendig opptining av celledispersjonen, tørkes og desinfiseres posen. Deretter er den klar til å infunderes med en hastighet som foreskrevet av lege. Etter at posens innhold er infundert, skylles den 2 til 3 ganger med natriumkloridløsning for fullstendig administrasjon av Zalmoxis. Hele posens innhold infunderes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Immunrekonstitusjon definert som sirkulerende T-lymfocytter ≥ 100 pr. μl på dagen for planlagt infusjon etter haploidentisk HSCT.

GvHD som krever systemisk immunsuppressiv behandling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Zalmoxis er et pasientspesifikt produkt, og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Det må ikke administreres under følgende forhold:

- infeksjoner som krever administrering av ganiciklovir (GCV) eller valganciklovir (VCV) på infusjonstidspunktet;
- GvHD som krever systemisk immunsuppressiv behandling;
- pågående systemisk immunsuppressiv behandling eller administrering av granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) etter haploidentisk HSCT;

Pasienter som karakteriseres av tilstand a) kan administreres Zalmoxis 24 timer etter seponering av antivirusbehandlingen; pasienter karakterisert av tilstand b) og c) kan administreres Zalmoxis etter en tilstrekkelig utvaskingsperiode.

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ celler/ml celledispersjon for infusjon inneholder 13,3 mmol (305,63 mg) natrium pr. dose. Dette må tas i betraktning av pasienter på en kontrollert natriumdiett.

Ved slutten av en Zalmoxis-infusjon anbefales på det sterkeste å fjerne produktetiketten fra posen og plassere den i pasientjournalen.

Behandlingen bør seponeres ved en eventuell 3-4 klasse hendelse relatert til Zalmoxis-administrasjon eller grad 2 bivirkningen som ikke går over til en klasse 1 eller mindre i løpet av de neste 30 døgn.

Zalmoxis fremstilles fra donorblodlegemer. Selv om givere er testet på forhånd og funnet negative for smittsomme infeksjonssykdommer, skal man ta forholdsregler ved håndtering av Zalmoxis. Helsepersonell som håndterer Zalmoxis skal derfor ta nødvendige forholdsregler (hansker og vernebriller) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

Tilfeller der Zalmoxis ikke kan gis/infunderes

I enkelte tilfeller vil pasienten ikke kunne få Zalmoxis på grunn av produksjonsproblemer.

Det kan forekomme tilfeller der behandlende lege likevel kan foretrekke å gi behandling eller velge en alternativ behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Risikoen for virusavgivende vertikal virusoverføring er teoretisk ubetydelig, men kan ikke utelukkes. Kvinner i fertil alder må avgi en negativ graviditetstest (serum eller urin) innen 14 dager før starten av behandlingen. Både menn og kvinner (som skal bli) behandlet med Zalmoxis og partnerne deres må bruke effektiv prevensjon under, og opptil 6 måneder etter, behandling med Zalmoxis.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Zalmoxis hos gravide kvinner.

Studier på dyr er ikke utført. Tatt i betraktning det tiltenkte kliniske bruksområdet i sammenheng med en haploidentisk benmargstransplantasjon, forventes ikke behov for behandling under graviditet.

Som et forebyggende tiltak må ikke Zalmoxis administreres under graviditet og til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Zalmoxis-celler er påvist å sirkulere i flere år etter siste administrering. Ved graviditet etter Zalmoxis-behandling forventes ikke en negativ effekt på svangerskapet og det utviklende fosteret, siden lymfocytter ikke passerer placenta.

Amming

Det er ingen data på bruk av Zalmoxis under amming. Immunceller skilles ut i morsmelk hos mennesker i små mengder.

Det anbefales å avstå fra amming under eller etter behandling med Zalmoxis.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av Zalmoxis-behandling på fertilitet. Myeloablative kondisjoneringsregimer utført i sammenheng med en haploidentisk benmargstransplantasjon er imidlertid forbundet med sterilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zalmoxis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Legemidlets farmakologi forventes ikke å medføre negative effekter på slike aktiviteter. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen til Zalmoxis skal tas i betraktning når man overveier pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft og motoriske eller kognitive ferdigheter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I den kliniske studien TK007 fikk 30 pasienter med hematologiske maligniteter med høy risiko som mottok HSCT Zalmoxis månedlig i opptil fire infusjoner.

Den vanligste bivirkningen rapportert av pasienter behandlet med Zalmoxis i den kliniske studien TK007 var akutt GvHD.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble registrert i den kliniske studien TK007 er oppført i tabell 1 etter organklassesystem og frekvens.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Zalmoxis-relaterte bivirkninger registrert i TK007-studien

Organklasse	Frekvens og bivirkninger	
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Lymfoproliferative sykdommer etter transplantasjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Akutt GvHD (33 % av pasientene)	Kronisk GvHD
Gastrointestinale sykdommer		Blødning i tarmene
Sykdommer i lever og galleveier		Leversvikt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Febril nøytropeni Redusert hemoglobin Redusert antall trombocytter
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Globale, akutte episoder av GvHD forekom hos 10 pasienter (33 %) med en median tid til symptomstart på 90 dager etter HSCT og 42 dager etter siste infusjon av Zalmoxis-celler.

Alvorlighetsgraden av akutt GvHD var grad 1 i ett tilfelle (3 %), grad 2 i syv (23 %), grad 3 i ett (3 %) og grad 4 i ett (3 %). Alle akutte GvHD-hendelser opphørte fullstendig etter en median varighet på 12 dager. Kun én pasient (3 %) utviklet omfattende kronisk GvHD som oppsto 159 dager og 129 dager fra henholdsvis HSCT og siste infusjon, og opphørte fullstendig etter 107 dager. Det forekom ingen

GvHD-relaterte dødsfall eller langsiktige komplikasjoner. Både akutte og kroniske GvHD-hendelser forekom kun hos pasienter som hadde oppnådd immunrekonstitusjon. For behandling av Zalmoxis-relatert GvHD via aktivering av "selvmordsgenet", fikk pasienter GCV intravenøst eller VCV oralt for å lette pasientens ubehag. Alle tegn og symptomer på akutt og omfattende kronisk GvHD av grad 2 til 4 opphørte fullstendig etter en median behandlingsvarighet av GCV eller VCV på 15 dager. Én pasient med akutt GvHD av grad 1 fikk ingen behandling i det hele tatt. Hos syv pasienter måtte det tilføyes en immunsuppressiv behandling bestående av steroider, mykofenolat og/eller cyklosporin.

Pediatrik populasjon

Ingen spesifikk pediatrik gruppe er studert hittil. Kun én 17-årig mann, påvirket av T-lymfoblastisk lymfom, ble behandlet i K007-studien med to infusjoner av Zalmoxis. Ingen bivirkninger ble rapportert for denne pasienten.

Andre spesielle populasjoner

I den kliniske studien TK007 ble kun én 66-årig kvinne behandlet med én infusjon av Zalmoxis. Pasienten opplevde ingen bivirkninger. Ingen konklusjoner kan gis på bruken av Zalmoxis hos pasienter fra 65 år eller eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er ikke kjent. Ved overdosering skal pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling må iverksettes umiddelbart

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Den primære virkningsmekanismen til Zalmoxis avhenger av dets evne til å pøde og stimulere immunrekonstitusjon.

Zalmoxis består av donorens T-lymfocytter som er genetisk modifisert til å uttrykke tymidinkinase fra HSV-TK Mut2, som "selvmordsgen". Dette muliggjør selektivt drap av delende celler ved administrasjon av prodruget GCV, som fosforyleres enzymatisk til en aktiv trifosfat analog av HSV-TK. Trifosfat-GCV hemmer kompetitivt inkorporering av deoksyguanosintrifosfat (dGTP) inn i forlengende DNA, hvilket dreper de prolifererende cellene.

Hvis GvHD oppstår, vil GCV/VCV administreres. De aktiverte, transduerte T-lymfocytene som forårsaker GvHD skal konvertere GCV til dets giftige form og dermed gjennomgå apoptose. Denne strategien muliggjør et direkte og målrettet angrep mot T-lymfocytene som initierer GvHD-responsen.

Farmakodynamiske effekter

Totalt, i den kliniske studien TK007, fikk de 30 behandlede pasientene sin første infusjon av Zalmoxis-celler ved en median tid på 43 dager fra datoen for HSCT. Median intervalltid mellom første og følgende infusjoner av Zalmoxis-celler var 30 dager.

Immunrekonstituerte pasienter oppnådde en CD3⁺-celletelling $\geq 100/\mu\text{l}$ ved en median på 77 dager etter HSCT.

Ved immunrekonstitusjon representerer Zalmoxis spesielt en høy andel av det sirkulerende lymfocytter, mens andelen av Zalmoxis på senere tidspunkt reduseres progressivt og ikke-transduserte lymfocytter ekspanderer fra donorekstraherte forløpere. Ett år etter administrasjon av Zalmoxis er det nylig rekonstituerte T-cellerepertoaret dominert av ikke-transduserte celler med donoropprinnelse som viste et polyklonalt mønster sammenlignet med friske personer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Zalmoxis ble evaluert i en fase I/II klinisk studie (TK007) hos voksne pasienter med hematologiske maligniteter med høy risiko for tilbakefall som har fått en stamcelletransplantasjon fra en human leukocyt-antigen (HLA)-uoverensstemmende (haploidentisk donor). Høyrisiko hematologiske maligniteter som ble behandlet med Zalmoxis omfattet akutt myelogen leukemi (AML), sekundær AML, akutt lymfatisk leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkin lymfom.

Behandlingsplanen besto av administrasjon av genetisk modifiserte T-lymfocytter fra donor (fra 1×10^6 til 1×10^7 celler/kg kroppsvekt). De primære målene med TK007-studien var å evaluere insidens og tid til immunrekonstitusjon, definert av antallet sirkulerende CD3⁺ $\geq 100/\mu\text{l}$ i to etterfølgende observasjoner, og insidens av GvHD og respons på GCV. Kriterier for å motta Zalmoxis-infusjoner inkluderte mangelen på både immunrekonstitusjon og GvHD.

Av 30 pasienter som fikk Zalmoxis, oppnådde 23 pasienter (77 %) immunrekonstitusjon, med en median tid på 31 dager etter første infusjon. For pasientene som oppnådde immunrekonstitusjon, ble en mortalitet urelatert til tilbakefall (NRM) på 17 % rapportert. 35 % av disse pasientene var sykdomsfrie ved 5 år, og 34 % var fremdeles i live ved 10 år.

Resultater fra en matched pair analyser som inkluderte 36 Zalmoxis-pasienter (22 fra TK007 studien og 14 fra den pågående fase III TK008 studien) og 127 kontrollpasienter, viste at Zalmoxis-behandlede pasienter som hadde overlevd de første 3 ukene etter transplantasjonen uten tilbakefall, dro nytte av 1 års total overlevelse (OS) (40 % vs. 51 % ($p=0,03$)) og 1-års NRM (42 % vs. 23 % ($p=0,04$)). Det var ingen signifikant forskjell mht. leukemi fri overlevelse og muligheten for tilbakefall.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zalmoxis i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved følgende tilstand: adjunktiv behandling ved hematopoietisk celletransport (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Legemidlets natur og bruksområde gjør at konvensjonelle studier av farmakokinetikk, inkludert absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon, ikke er relevante.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av toksikologi, karsinogenitet, mutagenitet og reproduksjonstoksisitet er ikke utført.

Ikke-kliniske data oppnådd i to ulike immunsvikt-dyremodeller for GvHD indikerte ingen spesielle farer for mennesker, men tillater kun en svært begrenset sikkerhetsevaluering. *In vitro*-evaluering av onkologisk potensiale indikerte lav risiko for malign transformasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Humant serumalbumin
Dimetylsulfoksid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder ved oppbevaring i flytende nitrogendamp.

Produktet skal administreres øyeblikkelig etter opptining. Oppbevaringstider og -betingelser i bruk skal ikke overskride 2 timer i romtemperatur (15 °C – 30 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar i flytende nitrogendamp.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

En enkelt behandlingsdose i 50–500 ml etylenvinylacetat-frysepose, lagt i plastpose og deretter en metallboks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Zalmoxis er en pasientspesifikt legemiddel. Identiteten til pasienten må samsvare med den essensielle unike donorinformasjonen før infusjon.

Zalmoxis fremstilles fra donorblodlegemer. Selv om givere er foreløpige testet og funnet negative for smittsomme infeksjonssykdommer, skal man ta forholdsregler ved håndtering av Zalmoxis (se pkt. 4.4).

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhet som gjelder for slike produkter skal følges for ikke-anvendt legemiddel, samt for avfall.

Arbeidsflater og materiale som potensielt har vært i kontakt med Zalmoxis må dekontamineres med et egnet desinfeksjonsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58

20132 Milano
Italia
+39-02-212771
+39-02-21277220
e-post: info@molmed.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1121/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Zalmoxis i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen få godkjent innholdet og formatet til opplæringsmateriell for helsepersonell hos nasjonal, kompetente myndigheter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell som forventes å forskrive, dispensere og administrere Zalmoxis i hvert medlemsland hvor Zalmoxis blir markedsført, får tildelt opplæringsmateriell som inneholder følgende hovedelementer:

1. Relevant informasjon om sikkerhetsrisikoene ved transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD)

Under og etter behandling med Zalmoxis må legen til enhver tid være oppmerksom på akutte og kroniske tegn og symptomer på GvHD og påse at enten ganciklovir eller valganciklovir er tilgjengelig på avdelingen for tidlig behandling av GvHD.

Dersom det under eller etter behandling med Zalmoxis oppstår akutt GvHD av grad 2 eller høyere eller kronisk GvHD, skal pasienten behandles med ganciklovir, dose på 10 mg/kg/dag fordelt på to administrasjoner intravenøst eller valganciklovir, 900 mg to ganger daglig peroralt i 14 dager.

Ved GVHD-progresjon etter tre dagers behandling med ganciklovir eller valganciklovir alene, skal det iverksettes immunsuppressiv behandling i tillegg.

Zalmoxis skal administreres etter en seponeringsperiode på 24 timer av ganciklovir eller valganciklovir og immunsuppressiv behandling.

2. Relevant informasjon om sikkerhetsrisikoene ved samtidig administrering av ganciklovir og valganciklovir

Behandelnde lege må påse at pasienten ikke får ganciklovir eller valganciklovir i løpet av 24 timer før administrering av Zalmoxis. Et lengre tidrom kan være aktuelt ved nyresvikt.

3. Relevant informasjon om sikkerhetsrisikoene ved samtidig immunsuppressiv behandling

Zalmoxis må ikke administreres under følgende forhold:

- Debut av GvHD som krever immunsuppressiv behandling
- Pågående systemisk immunsuppressiv behandling eller administrering av granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF) etter haploidentisk HSCT

Pasienten kan behandles med Zalmoxis 24 timer etter seponering av antiviral behandlingen eller immunsuppressive behandling.

Zalmoxis skal ikke administreres til pasienter med samtidig systemisk immunsuppressiv behandling da effekten av Zalmoxis-behandlingen ved tidlig immunrekonstitusjon kan være redusert.

Immunsuppressiv behandling påvirker også immunkompetente celler som infunderes med Zalmoxis. Dette legemidlet skal ikke infunderes før etter en tilstrekkelig utvaskingsperiode.

4. Merknader om betydningen av å rapportere bivirkninger og oppfordre pasienter til å registrere seg i studien (i forbindelse med EBMT-registreringen)

5. En detaljert, trinnvis beskrivelse av Zalmoxis-prosedyren, som også fokuserer på:

- Krav til behandlingsrommet ved administrering av Zalmoxis
- Oppbevaring, transport og tining av Zalmoxis-posen
- Overvåking av effekten til Zalmoxis (immunrekonstitusjon - IR)

For å kontrollere IR bør de utføres kvantifiseringsanalyser på CD3+ celler ukentlig i den første måneden etter administrering av Zalmoxis. Ved manglende IR må det administreres en ekstra Zalmoxis-dose med 30 dagers mellomrom opp til maksimalt fire doser. Ved IR-resultat, dokumentert ved to etterfølgende CD3+-celletellinger på $\geq 100/\mu\text{l}$, må Zalmoxis-behandlingen seponeres.

Forpliktelse til å gjennomføre tiltak etter autorisasjon

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å undersøke sikkerheten og effekten i virkelig klinisk praksis samt langvarig sikkerhet og effekt hos alle pasienter behandlet med Zalmoxis, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene fra studien TK011 ved hjelp av EBMT-registeret som omfatter alle pasienter behandlet med Zalmoxis. Progresjonsoppdateringer sendes inn årlig i forbindelse med årlig fornyelse. Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen 4. kvartal 2022.	4. kv. 2022

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer: For å kunne bekrefte sikkerhet og effekt av Zalmoxis som tilleggsbehandling ved haploidentisk hematopoietisk celletransplantasjon hos voksne pasienter med høy risiko for hematologiske maligniteter, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studien TK008, en randomisert fase III-studie av haploidentisk hematopoietisk celletransplantasjon med en tilleggsstrategi med HSV-Tk donorlymfocytter hos pasienter med høy risiko for akutt leukemi. I tillegg skal det sendes inn oppdateringer av rekruttering i de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSURs). Den kliniske studierapporten skal fremlegges innen mars 2021.	Mars 2021

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon

Allogene T-celler genetisk modifisert med retrovirusvektor som koder for en modifisert form av en lavaffinitet humane nervevekstfaktorreseptor og tymidinkinase fra herpes simplex I-viruset (HSV-TK Mut2)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Posen inneholder et volum på 10–100 ml frossen dispersjon med en konsentrasjon på 5-20 x 10⁶ celler/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant serum, dimetylsulfoksid, natriumklorid.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon
Posevolum: _____ ml
Dose: 1 x 10⁷ celler/kg
Konsentrasjon: ____ x10^x celler/ml
Totalt antall celler: ____ x10^x

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Pasientspesifikt produkt skal ikke administreres til andre pasienter

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Holdbarhet etter opptining: 2 timer i romtemperatur (15 °C –30 °C)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar i flytende nitrogendamp.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhet som gjelder for slike produkter skal følges for ikke-anvendt legemiddel, samt for avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1121/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Batch:
Pasientkode:
Donorkode:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**PLASTPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon

Allogene T-celler genetisk modifisert med retrovirusvektor som koder for en modifisert form av alavaffinitet humane nervevekstfaktorreseptor og tymidinkinase fra herpes simplex I-viruset (HSV-TK Mut2)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Posen inneholder et volum på 10–100 ml frossen dispersjon med en konsentrasjon på 5-20 x 10⁶celler/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant serumalbumin, dimetylsulfoksid, natriumklorid.
(Se pakningsvedlegget for mer informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon
Posevolum: _____ ml
Dose: 1 x 10⁷ celler/kg
Konsentrasjon: ____ x10^x celler/ml
Totalt antall celler: ____ x10^x

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Pasientspesifikt produkt som ikke skal administreres til andre pasienter

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Holdbarhet etter opptining: 2 timer i romtemperatur (15 °C –30 °C)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar i flytende nitrogendamp

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhet som gjelder for slike produkter skal følges for ikke-anvendt legemiddel, samt for avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1121/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Batch:
Pasientkode:
Donorkode:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Ikke relevant

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Holdbarhet etter opptining: 2 timer

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Batch:
Pasientkode:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Totalt antall celler: ____ x10^x

6. ANNET

MolMed SpA

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

Allogene T-celler genetisk modifisert med retrovirusvektor som koder for en modifisert form av lavaffinitet humane nervevektsfaktorreseptor og tymidinkinase fra herpes simplex I-viruset (HSV-TK Mut2)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege din eller en lege med erfaring i medisinsk behandling av blodkreft.
- Kontakt legen din eller en lege med erfaring i medisinsk behandling av blodkreft dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zalmoxis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Zalmoxis
3. Hvordan Zalmoxis gis til deg
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zalmoxis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. HVA ZALMOXIS ER OG HVA DET BRUKES MOT

Zalmoxis består av hvite blodceller kalt T-celler, som samles inn fra donoren. Disse cellene vil bli genetisk modifisert ved å introdusere et "selvmordsgen" (HSV-TK Mut2) i deres genetiske kode, som kan aktiveres senere dersom det oppstår transplantat-mot-vert-sykdom. Dette vil påse at cellene kan elimineres før de kan skade pasientens celler.

Zalmoxis er beregnet til bruk hos voksne med bestemte svulster i blodet kalt hematologiske maligniteter med høy risiko. Det gis etter haploidentisk benmargstransplantasjon (hematopoietisk celletransplantasjon). Haploidentisk betyr at cellene er samlet inn fra en donor der vevene delvis stemmer overens med pasientens vev. Zalmoxis gis for å forhindre en komplikasjon fra transplantasjonene som ikke stemmer fullstendig overens, kjent som "transplantat-mot-vert-sykdom", der cellene fra donoren angriper pasientens egne celler.

2. HVA DU MÅ VITE FØR DU FÅR ZALMOXIS

Bruk ikke Zalmoxis:

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).-
- Dersom, før infusjon, verdien av CD3+-lymfocytter i prøven din er minst 100 µl eller mer.
- Du lider av transplantat-mot-vert-sykdom som krever bruk av legemidler for å undertrykke immunsystemet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Zalmoxis er et pasientspesifikt produkt, og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter.

Legen din vil overvåke behandlingen nøye. Du må fortelle legen før du bruker Zalmoxis:

- dersom du lider av infeksjoner som krever administrering av ganiciklovir (GCV) eller valganciklovir (VCV) (antiviral terapi) på infusjonstidspunktet. I dette tilfellet skal behandling med Zalmoxis utsettes til 24 timer etter slutten av den antivirale behandlingen.
- dersom du lider av transplantat-mot-vert-sykdom som krever bruk av legemidler for å undertrykke immunsystemet.
- dersom du tar legemidler for å undertrykke immunsystemet eller du tar G-CSF (som stimulerer produksjon av blodceller i benmargen) etter å ha fått en stamcelletransplantasjon. I dette tilfellet kan Zalmoxis administreres etter en tilstrekkelig utvaskingsperiode (tiden som kreves for å fjerne et legemiddel fra kroppen).
- dersom du tidligere har opplevd bivirkninger etter administrasjon av Zalmoxis som ikke ble korrigert innen 30 dager etter at de oppsto.

Når Zalmoxis ikke kan gis

I enkelte tilfeller kan det hende at du ikke kan få en planlagt infusjon med Zalmoxis. Dette kan skyldes produksjonsproblemer.

I slike tilfeller vil legen din bli informert. Legen din kan likevel foretrekke å gi deg behandling eller velge en alternativ behandling.

Barn og ungdom

Ingen data er tilgjengelige for disse pasientene for øyeblikket. Bruken av Zalmoxis er ikke anbefalt for barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Zalmoxis

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Sikker bruk av Zalmoxis er ikke påvist under graviditet og amming.

Zalmoxis skal ikke brukes hos gravide og ammende kvinner.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under, og opp til 6 måneder etter, behandling med Zalmoxis.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Zalmoxis skal ikke ha noen effekt på din evne til å kjøre og bruke maskiner. Du bør imidlertid ta i betraktning din allmenntilstand når du vurderer å utføre oppgaver som krever dømmekraft eller motoriske eller kognitive ferdigheter.

Zalmoxis inneholder natrium

Zalmoxis 5–20 x 10⁶ celler/ml celledispersjon for infusjon inneholder 13,3 mmol (305,63 mg) natrium pr. dose. Dette må tas i betraktning av pasienter på en kontrollert natriumdiett.

3. HVORDAN ZALMOXIS GIS TIL DEG

Zalmoxis kan kun foreskrives og administreres i et sykehus av en lege eller sykepleier med opplæring innen administrering av dette legemidlet. Praktisk informasjon om håndtering og administrering av Zalmoxis for legen eller sykepleieren finnes i slutten av dette pakningsvedlegget.

Zalmoxis er tilvirket spesifikt for deg, og kan ikke administreres til en annen pasient. Mengden celler som skal administreres avhenger av kroppsvekten din. Dosen tilsvarer $1 \pm 0,2 \times 10^7$ celler/kg.

Zalmoxis gis intravenøst (i en vene) over omtrent 20–60 minutter som en kontinuerlig infusjon med et tidsintervall på 21–49 dager fra transplantasjonen. Ytterligere infusjoner gis én gang i måneden, i opptil 4 måneder. Beslutningen om å fortsette med den neste behandlingen tas av legen din, og er forbundet med din immunstatus.

Dersom du får for mye av Zalmoxis

Siden dette legemidlet foreskrives av en lege, er hver dose tilberedt kun til deg, og hver tilberedning består av en enkeltdose. Det er usannsynlig at du vil få for mye.

Dersom du har glemt å bruke Zalmoxis

Dette legemidlet foreskrives av en lege og gis i et sykehus under strengt tilsyn og med et forhåndsbestemt regime, slik at du ikke glemmer dosen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige, og kan føre til sykehusinnleggelse.

Hvis du har spørsmål om symptomer eller bivirkninger, eller hvis noen symptomer gjelder deg → Snakk umiddelbart med legen din.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Akutt transplantat-mot-vert-sykdom (en komplikasjon som kan oppstå etter en stamcelle- eller benmargstransplantasjon der de nylig transplanterte donorcellene angriper pasientens kropp).

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

-
- Lymfoproliferativ sykdom etter transplantasjon (økning av antallet hvite blodceller i blodet etter en transplantasjon)
- Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (en komplikasjon som kan oppstå etter en stamcelle- eller benmargstransplantasjon der de nylig transplanterte donorcellene angriper pasientens kropp)
- Intestinal blødning (blødning i tarmen)
- Leversvikt
- Febril nøytropeni (feber forbundet med en reduksjon av antallet hvite blodceller)
- Redusert hemoglobin (reduksjon av antallet røde blodceller)

- Redusert trombocytting (reduksjon av antallet blodplater i blodet)
- Bronkitt (betennelse i bronkiens slimhinner)
- Pyreksi (feber)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER ZALMOXIS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar i flytende nitrogendamp.

Infusjonsløsningen skal brukes umiddelbart etter opptining. Maksimal tid fra opptining og infusjon er 2 timer i romtemperatur (15 °C –30 °C).

Pakningen undersøkes for eventuelle avvik i ytteremballasjen og etiketten undersøkes for pasient-/donorkorrespondanse.

Ikke anvendt medisin samt avfall bør destrueres som biologisk farlig materiale som inneholder genetisk modifiserte organismer og i overensstemmelse med lokale krav.

Sykehusets personell er ansvarlige for riktig oppbevaring av produktet både før og under bruk, samt for korrekt destruksjon.

6. INNHOLDET I PAKNINGEN OG YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Zalmoxis

Virkestoffet består av allogene T-celler genetisk modifisert med retrovirusvektor som koder for en modifisert form av lavaffinitet humane nervevekstfaktorreseptoren og tymidinkinase fra herpes simplex I-viruset (HSV-TK Mut2)

Hver pose inneholder et volum på 10–100 ml frossen dispersjon med en konsentrasjon på $5 \cdot 10^6$ celler/ml.

Andre innholdsstoffer er natriumklorid, humant serumalbumin og dimetylsulfoksid (se avsnitt 2).

Hvordan Zalmoxis ser ut og innholdet i pakningen

Zalmoxis er en infusjonsvæske, dispersjon i form av en ugjennomsiktig, gråhvit, frossen celledispersjon.

Zalmoxis leveres som én enkelt behandlingsdose i 50–500 ml etylenvinylacetat-fryseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italia
Tlf. +39-02-212771
Faks +39-02-21277220
info@molmed.com

Tilvirkere

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Praktisk informasjon for medisinsk personell eller helsepersonell angående håndtering og administrering av Zalmoxis.

Zalmoxis må administreres under tilsyn av en lege med erfaring innen hematopoetisk stamcelletransplantasjon for hematologisk malignitet.

Det er viktig at du leser alt innholdet om denne prosedyren før du administrerer Zalmoxis.

Dose og behandlingsregime

Én pose inneholder donor-T-celler som er genetisk modifisert til å uttrykke HSV-TK and Δ LNFR med en konsentrasjon på $5-20 \times 10^6$ celler/ml.

Behandlingsregimet er maksimalt fire infusjoner med omtrent én måneds mellomrom. Beslutningen om å fortsette med en ny behandling avhenger av pasientens oppnådde immunrekonstitusjonsstatus når antallet sirkulerende T-lymfocytter er minst 100 pr. μ l.

Håndteringsinstruksjoner

Før håndtering og administrering av Zalmoxis

- Zalmoxis sendes direkte til den medisinske institusjonen der infusjonen vil bli administrert. Forsendelsen utføres i flytende nitrogendamp. Posen plasseres i en ekstra pose (midtre beholder) denne plasseres igjen i en aluminiumsboks (ytre beholder). Hele boksen plasseres i en beholder med flytende nitrogen som er laget for å sikre sikker transport og oppbevaringstemperatur frem til infusjonstidspunktet. Hvis legemidlet ikke tilberedes til infusjon umiddelbart, må posen overføres til flytende nitrogendamp. Skal ikke bestråles.
- Zalmoxis tilberedes fra humant blod fra en spesifikk donor, og består av genetisk modifiserte celler. Donorer testes for smittestoffer i samsvar med gjeldende lokale krav. Risikoen for å overføre smittefarlig virus til helsepersonell kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig. Helsepersonell skal derfor ta egnede forsiktighetsregler (f.eks. bruke hansker og vernebriller) ved håndtering av Zalmoxis.
- Den ytre og midtre pakningen skal undersøkes for å verifisere produktet og den pasientspesifikke etiketten øverst på esken og på den midtre posen.

Hva som må undersøkes før infusjon

- Undersøk at analysesertifikatet som inneholder pasientidentifikatorene, utløpsdatoene og infusjonsgodkjenningen er mottatt fra innehaveren av markedsføringstillatelsen.
- Undersøk at pasientens identitet stemmer overens med den viktige og unike pasientinformasjonen beskrevet på Zalmoxis-posen og analysesertifikatet.
- Når pasienten er tilberedt for infusjon, må du undersøke Zalmoxis-posens tilstand. Posen skal inneholde en ugjennomsiktig, gråhvit, frossen celledispersjon. Hvis posen er tydelig anbrutt eller ikke intakt, må produktet ikke brukes.
- Plasser posen i to «plastkonvolutter» («dobbel konvolutt») for å unngå direkte kontakt med vann.
- Mens du holder toppen av «konvoluttposen» utenfor vannet, plasser den i et vannbad på 37 ± 1 °C, og pass på at vann ikke trenger gjennom forseglingen. Produktet skal ikke brukes dersom det oppstår lekkasje under opptining.

Administrasjon

- Når Zalmoxis-posen er helt opptint, tas den ut av den «doble konvolutt», tørke den og desinfisere utsiden.
- Infusjonen utføres så raskt som mulig. Hold ikke posen i vannbadet etter opptining.
- Hele posens innhold infunderes. Den anbefalte infusjonstiden er omtrent 20–60 minutter.

Etter infusjonen

- Ved infusjonsslutt må posen spyles 2 eller 3 ganger med en fysiologisk saltløsning. Dette gjøres med bruk av sterile teknikker for å sørge for en fullstendig administrasjon av Zalmoxis.
- Når spylingen er fullført, skal den pasientspesifikke etiketten på posen fjernes og festes til pasientprotokollen.
- Fryseposen og ikke anvendt legemiddel samt avfall inneholder genetisk modifiserte organismer og bør destrueres i samsvar med lokale krav.

Infunder ikke Zalmoxis dersom

- Du ikke har mottatt analysesertifikatet.
- Analysesertifikatet er merket som avvist.
- Utløpsdatoen er utgått.
- Den unike pasientinformasjonen på infusjonsposen stemmer ikke overens med den til den planlagte pasienten.

- Produktets tilstand er blitt skadet på noen måte.

Holdbarhet og spesielle forsiktighetsregler for oppbevaring

- Zalmoxis har en holdbarhet på 18 måneder ved oppbevaring i flytende nitrogendamp.
- Zalmoxis må brukes umiddelbart etter fjerning fra forsendelsesboksen. Dersom Zalmoxis ikke brukes umiddelbart, må Zalmoxis-posen overføres fra forsendelsesbeholderen til flytende nitrogendamp.
- Holdbarhet etter opptining er 2 timer.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE OG LIKHET FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Utgått markedsføringstillatelse

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).

Utgått markedsføringstillatelse