

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (Δ LNGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek produktu Zalmoxis zawiera 10-100 ml zamrożonej dyspersji o stężeniu 5-20 x 10⁶ komórek/ml. Komórki te są pochodzenia ludzkiego i zostały genetycznie zmodyfikowane za pomocą kodowania wektora γ -retrowirusowego z defektem replikacji do genów HSV-TK i Δ LNGFR tak, aby sekwencje te zostały zintegrowane z genomem komórek gospodarza.

Skład komórkowy oraz ostateczna liczba komórek jest różna i zależy od masy ciała pacjenta. Ponadto, oprócz komórek T, w skład produktu mogą wchodzić komórki NK oraz szczątkowe ilości monocytów i komórek B.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy worek produktu leczniczego zawiera dawkę około 13,3 mmol (305,63 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Nieprzezroczysta, biaława zamrożona dyspersja.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zalmoxis jest wskazany do stosowania jako lek wspomagający podczas przeszczepienia haploidentycznych krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) u dorosłych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka występowania chorób rozrostowych układu krwiotwórczego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zalmoxis musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w zabiegach HSCT w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych.

Dawkowanie

Zalecana dawka i schemat leczenia to $1 \pm 0,2 \times 10^7$ komórek/kg mc. podawana w postaci wlewu dożylnego w przedziale czasu 21 - 49 dni od przeszczepienia, w przypadku braku spontanicznej odbudowy immunologicznej i (lub) rozwoju choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). Dodatkowe wlewy są podawane w odstępach około 1 miesiąca maksymalnie cztery razy, aż do uzyskania liczby krążących limfocytów T równej lub większej niż 100/ μ l.

Nie należy podawać produktu Zalmoxis, jeśli w dniu planowanej infuzji po HSCT liczba krążących limfocytów T wynosi $\geq 100/\mu$ l.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Zalmoxis u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt Zalmoxis jest przeznaczony wyłącznie do użytku jako swoisty produkt leczniczy stosowany po HSCT i jest podawany we wlewie dożylnym.

Produkt Zalmoxis należy podawać dożylnie przez okres 20 - 60 minut. Podczas infuzji należy podać całą objętość worka.

Jeśli infuzja musi zostać przerwana, podawania produktu nie należy wznowiać, jeśli worek infuzyjny znajdował się w temperaturze pokojowej (15°C - 30°C) przez dłużej niż 2 godziny.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przed infuzją należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta zgadza się z podstawowymi i unikalnymi informacjami znajdującym się na etykiecie worka Zalmoxis oraz dołączonym Certyfikacie Analizy (CoA).

Worek należy wyjąć z ciekłego azotu, umieścić w opakowaniu z podwójnym workiem i rozmrozić w łaźni wodnej wcześniej podgrzanej do temp. 37°C. Po całkowitym rozmrożeniu dyspersji komórek worek należy osuszyć, zdezynfekować i przygotować do infuzji w sposób określony przez lekarza. Po zakończeniu infuzji dyspersji worek należy 2-krotnie lub 3-krotnie przepłukać roztworem chlorku sodu, aby upewnić się, że cały produkt Zalmoxis został podany. Podczas infuzji należy podać całą zawartość worka.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Odbudowa immunologiczna zdefiniowana jako krążące limfocyty T w liczbie ≥ 100 na μ l w dniu planowanej infuzji po HSCT.

Występowanie choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (GvHD) wymagającej zastosowania ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Zalmoxis jest produktem swoistym przeznaczonym dla konkretnego pacjenta i w żadnym przypadku nie może być podawany innym pacjentom. Tego produktu nie wolno podawać w przypadku:

- a) występowania u pacjenta zakażeń wymagających podawania gancyklowiru (GCV) lub walgancyklowiru (VCV) w czasie przeprowadzania infuzji;
- b) występowania GvHD wymagającej zastosowania ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego;
- c) trwającego układowego leczenia immunosupresyjnego lub podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) po HSCT.

W przypadku pacjentów, których dotyczy punkt a) produkt Zalmoxis może zostać podany w odstępie 24 godzin po zaprzestaniu terapii przeciwwirusowej; w przypadku pacjentów, których dotyczą punkty b) i c) produkt Zalmoxis może zostać podany po odpowiednim okresie wypłukiwania.

Produkt Zalmoxis $5-20 \times 10^6$ komórek/ml to dyspersja do infuzji, która zawiera w jednej dawce 13,3 mmol (305,63 mg) sodu. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy są na kontrolowanej diecie niskosodowej.

Pod koniec infuzji produktu Zalmoxis należy usunąć z worka etykietę i umieścić ją na karcie dokumentacji medycznej pacjenta.

Leczenie należy przerwać w razie wystawienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z podaniem produktu Zalmoxis stopnia 3.-4., lub zdarzenia niepożądanego stopnia 2., które nie ustąpi do stopnia 1. lub mniejszego w ciągu 30 dni od wystąpienia.

Produkt Zalmoxis uzyskuje się z komórek pobranych z krwi dawcy. Dawcy zostali wstępnie przebadani i nie wykryto u nich żadnej choroby zakaźnej, jednakże należy zachować odpowiednie środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem. W związku z tym personel medyczny obchodzący się z produktem Zalmoxis powinien stosować odpowiednie środki ostrożności (rękawiczki i okulary ochronne) w celu uniknięcia przeniesienia ewentualnej choroby zakaźnej.

Przypadki, w których lek Zalmoxis nie może być dostarczany/podawany we wlewie

W niektórych przypadkach podanie produktu Zalmoxis może być niemożliwe z powodu problemów podczas wytwarzania produktu.

W pewnych przypadkach lekarz dalej może uznać za właściwe podanie leczenia lub wybierze alternatywną metodę leczenia pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ryzyko wirusowego zakażenia wertykalnego jest teoretycznie nieznaczne, jednakże nie może być wykluczone. Kobiety w wieku rozrodczym muszą przedstawić negatywny wynik testu ciążowego (z próbki surowicy krwi lub moczu) w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni produktem Zalmoxis i ich partnerzy muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Zalmoxis.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Zalmoxis u kobiet w okresie ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach. Biorąc pod uwagę zamierzone zastosowanie kliniczne w kontekście transplantacji haploidentycznego szpiku kostnego, nie przewiduje się leczenia kobiet w ciąży.

W ramach działań zapobiegawczych produktu Zalmoxis nie wolno podawać kobietom w ciąży oraz kobietom w wieku rozrodczym niestosującym żadnych metod antykoncepcji.

Wykazano, że komórki znajdujące się w produkcie leczniczym Zalmoxis mogą krążyć w organizmie pacjenta jeszcze przez wiele lat po podaniu. W przypadku zajścia w ciążę po zakończeniu leczenia produktem Zalmoxis nie oczekuje się niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży i rozwój płodu, ponieważ limfocyty nie przenikają przez łożysko.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Zalmoxis u kobiet w okresie karmienia piersią. Komórki odpornościowe przenikają do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia ani po zakończeniu leczenia produktem Zalmoxis.

Płodność

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu produktu Zalmoxis na płodność. Jednakże mieloablacyjne schematy kondycjonowania przeprowadzane w kontekście transplantacji haploidentycznego szpiku kostnego związane są z bezpłodnością.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zalmoxis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z farmakologicznego punktu widzenia nie przewiduje się szkodliwego wpływu tego produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas oceniania zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają podejmowania decyzji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil niepożądanego działania leku Zalmoxis.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu klinicznym TK007 trzydziestu (30) pacjentów z grupy wysokiego ryzyka występowania chorób rozrostowych układu krwiotwórczego poddanych zabiegowi HSCT otrzymywało miesięcznie do czterech wlewów produktu leczniczego Zalmoxis.

Najczęstszym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem Zalmoxis w badaniu klinicznym TK007 była ostra choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (GvHD).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane w badaniu klinicznym TK007 zostały umieszczone w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zalmoxis odnotowane w badaniu TK007

Grupa układowo-narządowa	Częstość i działania niepożądane	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (łącznie z torbielami i polipami)		Potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny
Zaburzenia układu immunologicznego	Ostra choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD) (33% pacjentów)	Przewlekła GvHD
Zaburzenia żołądka i jelit		Krwotok jelitowy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Niewydolność wątroby
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Gorączka neutropeniczna Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zmniejszenie liczby płytek
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie oskrzeli
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

Na całym świecie ostre epizody choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (GvHD) wystąpiły u 10 pacjentów (33%), gdzie mediana czasu do wystąpienia choroby wynosiła 90 dni po przeszczepieniu szpiku kostnego i 42 dni po ostatnim wlewie komórek Zalmoxis. Nasilenie ostrej choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi zostało zaklasyfikowane jako stopnia 1. w jednym przypadku (3%), stopnia 2. w siedmiu przypadkach (23%), stopnia 3. w jednym przypadku (3%) i stopnia 4. w jednym przypadku (3%). Wszystkie przypadki występowania ciężkiej choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi ustąpiły średnio po okresie 12 dni. Tylko u jednego pacjenta (3%) rozwinęła się rozległa przewlekła choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi, która wystąpiła 159 dni po przeszczepieniu szpiku kostnego i 129 dni od ostatniej infuzji. Objawy w pełni ustąpiły po 107 dniach. Nie odnotowano zgonów związanych z chorobą przeszczep-przeciw-gospodarzowi ani też długotrwałych powikłań. Zarówno ostra, jak i przewlekła postać choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi rozwinęły się jedynie u pacjentów, u których wystąpiła odbudowa immunologiczna. W ramach leczenia choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi związanej z podawaniem produktu Zalmoxis poprzez aktywację genu samobójczego pacjenci otrzymywali GCV dożylnie lub VCV doustnie w celu zwiększenia wygody pacjenta. Wszystkie objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej i rozległej chronicznej choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi w stopnia od 2. do 4. w pełni ustąpiły po około 15 dniach leczenia GCV lub VCV. Jeden pacjent z ostrą chorobą przeszczep-przeciw-gospodarzowi stopnia 1. nie został poddany żadnemu leczeniu. W przypadku siedmiu pacjentów wymagane było zastosowanie dodatkowego leczenia immunosupresyjnego składającego się ze steroidów, mykofenolanu i (lub) cyklosporyny.

Dzieci i młodzież

Aktualnie nie zostały przeprowadzone badania na żadnej określonej grupie z populacji pediatricznej. Podczas badania klinicznego TK007 tylko jednemu 17-letniemu pacjentowi z chłoniakiem limfoblastycznym z komórek T podano dwa wlewy produktu Zalmoxis. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych u tego pacjenta.

Inne szczególne populacje

W badaniu klinicznym TK007 tylko jednej 66-letniej pacjentce podano jeden wlew produktu Zalmoxis. U pacjentki tej nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Nie zaobserwowano żadnych implikacji związanych ze stosowaniem produktu Zalmoxis u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania są nieznane. W razie przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych i natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: **jeszcze nieprzydzielony**

Mechanizm działania

Główny mechanizm działania produktu Zalmoxis polega na jego zdolności do wszczęcia i stymulowania odbudowy immunologicznej.

Produkt Zalmoxis składa się z limfocytów T dawcy zmodyfikowanych genetycznie do ekspresji HSV-TK Mut2 jako genu samobójczego. Pozwala to na selektywne niszczenie komórek ulegających podziałowi po podaniu prekursora leku - GCV, który jest enzymatycznie fosforylowany do czynnego analogu trifosforanu poprzez HSV-TK. Trifosforan gancyklowiru konkurencyjnie hamuje włączanie trifosforanu deoksyguanozyny (dGTP) do nici DNA, co powoduje ograniczenie jej dalszego wydłużania, niszcząc komórki ulegające proliferacji.

W razie wystąpienia choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (GvHD) zostanie podany GCV lub VCV. Aktywowane, transdukowane limfocyty T, które przyczyniają się do występowania GvHD powinny przekształcić gancyklowir (GCV) do jego toksycznej formy i w ten sposób ulec apoptozie. Strategia ta pozwala na bezpośrednie oddziaływanie na te limfocyty T, które inicjują odpowiedź na leczenie GvHD.

Działanie farmakodynamiczne

Ogólnie w badaniu klinicznym TK007 trzydziestu (30) leczonych pacjentów otrzymało swój pierwszy wlew komórek produktu Zalmoxis w średnim czasie 43 dni, licząc od daty przeszczepienia szpiku kostnego. Średni odstęp czasu między pierwszą i kolejnymi infuzjami produktu Zalmoxis wynosił 30 dni.

Odbudowę immunologiczną na poziomie liczby komórek $CD3^+ \geq 100/\mu l$ pacjenci uzyskali w medianie wynoszącej 77 dni, licząc od daty przeszczepienia szpiku kostnego.

Szczególnie duże stężenie krążących limfocytów w produkcie Zalmoxis podaje się w czasie odbudowy immunologicznej, natomiast w późniejszych okresach stężenie produktu Zalmoxis stopniowo jest zmniejszane, a liczba limfocytów, które nie uległy transdukcji, pochodzących od komórek prekursorowych dawców zwiększa się. Rok po podaniu produktu Zalmoxis w nowo odbudowanym repertuarze komórek T przeważają komórki pochodzące od dawcy, które nie uległy transdukcji i wykazywały cechy poliklonalne, podobne do komórek osób zdrowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt Zalmoxis oceniano w fazie I/II badania klinicznego (TK007) u dorosłych pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, którzy otrzymali przeszczep komórek macierzystych od niedopasowanego pod względem antygenu ludzkich leukocytów (HLA) (haploidentycznego) dawcy. Złośliwe nowotwory hematologiczne wysokiego ryzyka leczone produktem Zalmoxis obejmowały ostrą białaczkę szpikową (AML), wtórną AML, ostrą białaczkę limfoblastyczną, zespół mielodysplastyczny oraz chłoniaka nieziarnicznego (niehodgkinowskiego).

Plan leczenia polegał na podawaniu genetycznie zmodyfikowanych limfocytów T dawcy (w zakresie od 1×10^6 do 1×10^7 komórek/kg masy ciała). Głównymi celami badania TK007 były: ocena częstości występowania i czasu odbudowy immunologicznej zdefiniowanej poprzez liczbę krążących komórek $CD3^+ \geq 100/\mu l$ w ramach dwóch kolejnych obserwacji, jak również ocena częstości występowania choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (GvHD) i reakcja na podawanie GCV. Kryteria dotyczące otrzymywania infuzji produktu Zalmoxis obejmowały brak odbudowy immunologicznej oraz brak występowania choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (GvHD).

Dwudziestu trzech (23) z 30 pacjentów (77%) otrzymujących produkt Zalmoxis uzyskało odbudowę immunologiczną w medianie czasu 31 dni, licząc od pierwszej infuzji. U pacjentów, którzy osiągnęli odbudowę immunologiczną, odnotowano śmiertelność bez nawrotów choroby (NRM) na poziomie 17%, gdzie 35% z tych pacjentów nie miało nawrotów choroby po 5 latach, a 34% przeżyło okres 10 lat.

Wyniki analizy dobranych par obejmującej 36 pacjentów leczonych produktem Zalmoxis (22 z badania TK007 i 14 z trwającego badania fazy III TK008) oraz 127 pacjentów stanowiących grupę kontrolną wykazała, że pacjenci leczeni produktem Zalmoxis, u których nie doszło do wznowy w ciągu pierwszych 3 tygodni po przeszczepieniu, odnieśli korzyść w zakresie jednorocznego przeżycia (OS) (40% wobec 51% ($p=0,03$)) i jednorocznej NRM (42% wobec 23% ($p=0,04$)). Nie stwierdzono znamiennej różnicy w zakresie okresu przeżycia bez białaczki ani ryzyka wznowy.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zalmoxis w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w następujących warunkach: leczenie wspomagające podczas przeszczepienia komórek macierzystych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości oraz zamierzone zastosowanie tego produktu nie wymagają przeprowadzania konwencjonalnych badań farmakokinetycznych, w tym wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksykologicznych ani też badań dotyczących rakotwórczości, mutagenności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję.

Niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niniejszego produktu leczniczego uzyskane na podstawie dwóch różnych modeli zwierząt z niedoborem odporności w celu wykrycia GvHD nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Badania te umożliwiły jednak przeprowadzenie bardzo ograniczonych ocen bezpieczeństwa stosowania. Na podstawie oceny potencjału rakotwórczego przeprowadzonej w środowisku *in vitro* ustalono, że ryzyko transformacji nowotworowej jest niskie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Albumina surowicy ludzkiej
Dimetylosulfotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy przechowywania w oparach ciekłego azotu.

Produkt należy podać natychmiast po rozmrożeniu. Niniejszy produkt leczniczy nie powinien być używany lub przechowywany dłużej niż 2 godziny w temperaturze pokojowej (15°C - 30°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oparach ciekłego azotu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Jedna indywidualna dawka leku w worku o pojemności 50 - 500 ml z etylenooctanu winylu do zamrażania, zamkniętym w plastikowym worku, a następnie w metalowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalmoxis jest produktem leczniczym swoistym dla konkretnego pacjenta. Przed infuzją należy sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z podstawowymi, unikalnymi informacjami na temat dawcy.

Produkt Zalmoxis uzyskuje się z komórek pobranych z krwi dawcy. Dawcy zostali wstępnie przebadani i nie wykryto u nich żadnej choroby zakaźnej, jednakże należy zachować odpowiednie środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem (patrz punkt 4.4).

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie modyfikowane komórki. W odniesieniu do niez użytego produktu leczniczego lub pochodzących z niego odpadów należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego mających zastosowanie do takich produktów.

Powierzchnie robocze i materiały, które mogły wejść w kontakt z produktem Zalmoxis muszą być odfekowane odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1121/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Włochy

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Włochy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Włochy

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Włochy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego z właściwymi krajowymi władzami przed wprowadzeniem produktu Zalmoxis do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Zalmoxis jest dopuszczony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy, jak można oczekiwać, będą przepisywać, wydawać i podawać produkt Zalmoxis, otrzymają dokument z wytycznymi zawierający następujące istotne elementy:

1. **Istotne informacje na temat bezpieczeństwa dotyczące choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD)**

Podczas leczenia produktem Zalmoxis i po jego zakończeniu lekarz musi przez cały czas zwracać szczególną uwagę na ostre i przewlekłe przedmiotowe i podmiotowe objawy GvHD i zapewnić dostępność gancyklowiru lub walgancyklowiru na oddziale w celu jak najszybszego leczenia GvHD.

Jeżeli w dowolnym momencie leczenia produktem Zalmoxis i po jego zakończeniu u pacjenta wystąpi ostra GvHD stopnia 2. lub większego lub przewlekła GvHD, pacjent taki musi być leczony gancyklowirem w dawce 10 mg/kg m.c./dobę podawanym dożylnie w dwóch dawkach podzielonych lub walgancyklowirem w dawce 900 mg dwa razy na dobę doustnie przez 14 dni.

W razie wystąpienia progresji GvHD po 3 dniach leczenia gancyklowirem lub walgancyklowirem w monoterapii, należy włączyć standardowe leczenie immunosupresyjne.

Produkt Zalmoxis należy podawać po 24-godzinnej przerwie po odstawieniu gancyklowiru lub walgancyklowiru i leczenia immunosupresyjnego.

2. **Istotne informacje na temat bezpieczeństwa dotyczące jednoczesnego podawania gancyklowiru lub walgancyklowiru**

Lekarz prowadzący leczenie musi zapewnić, że żaden pacjent nie otrzyma gancyklowiru ani walgancyklowiru w ciągu 24 godzin przed podaniem produktu Zalmoxis. W razie zaburzeń czynności nerek może być konieczny dłuższy odstęp.

3. **Istotne informacje na temat bezpieczeństwa dotyczące jednoczesnego podawania leczenia immunosupresyjnego**

Pacjentom nie należy podawać produktu Zalmoxis w przypadku:

- wystąpienia GvHD, gdy konieczne jest zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego;

- trwającego ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego lub podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) po przeszczepieniu haploidentycznych krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Pacjentom należy podawać produkt Zalmoxis 24 godziny po odstawieniu leczenia przeciwwirusowego i immunosupresyjnego.

Nie należy podawać produktu Zalmoxis pacjentom otrzymującym jednocześnie ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne, bowiem wczesna odbudowa immunologiczna może zmniejszyć skuteczność produktu Zalmoxis. Leczenie immunosupresyjne wpływa też na komórki kompetentne immunologicznie, takie jak podane w infuzji produktu Zalmoxis. Po infuzji tego produktu leczniczego należy zastosować odpowiedni okres wypłukiwania.

4. Uwagi na temat zgłaszania ADR i zachęcania pacjentów do włączenia do badania TK011 (połączonego z rejestrem EBMT)

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

5. Szczegółowy opis wszystkich etapów procedury podawania produktu Zalmoxis, obejmujący także:

- Wymagania dotyczące pomieszczenia, w którym podawany jest produkt Zalmoxis
- Przechowywanie, transport i rozmrażanie worków z produktem Zalmoxis
- Kontrolę skuteczności produktu Zalmoxis (odbudowa immunologiczna - IR)

Monitorowanie IR wymaga przeprowadzania oznaczania liczby komórek CD3+ co tydzień przez pierwszy miesiąc po podaniu produktu Zalmoxis. W razie braku IR można podać kolejną dawkę produktu Zalmoxis w odstępie 30 dni, ale nie więcej niż łącznie cztery dawki. W razie osiągnięcia IR, udokumentowanej przez liczbę CD3+ ≥ 100 / w dwóch kolejnych oznaczeniach, należy przerwać leczenie produktem Zalmoxis.

Zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): W celu zbadania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, jak również długookresowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u wszystkich pacjentów leczonych produktem Zalmoxis, podmiot odpowiedzialny ma przeprowadzić badanie TK011 w oparciu o rejestr EBMT obejmujący wszystkich pacjentów leczonych produktem Zalmoxis, przedłożyć wyniki tego badania. Aktualizacje z postępów badania należy przedkładać raz do roku, razem z corocznym wnioskiem o przedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Końcowy raport z badania klinicznego powinien być przedłożony do 4. kwartału 2022 r.	4. kw. 2022 r.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: W celu potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Zalmoxis jako leczenia uzupełniającego przeszczepienie haploidentycznych krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) u dorosłych pacjentów z dużym ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania TK008, badania fazy III z randomizacją, obejmującego HSCT z leczeniem uzupełniającym w postaci podania limfocytów HSV-Tk pobranych od dawców u pacjentów z dużym ryzykiem ostrej białaczki. Ponadto aktualizacje dotyczące tempa rekrutacji do badania należy składać razem z PSUR. Końcowy raport z badania klinicznego powinien być przedłożony do marca 2021 r.	Marzec 2021 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (ΔLNGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Worek zawiera 10-100 ml zamrożonej dyspersji o stężeniu 5-20 x 10⁶ komórek/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina surowicy ludzkiej, dimetylosulfotlenek, chlorek sodu.
Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Objętość worka: _____ ml

Dawka: 1 x 10⁷ komórek/kg m. c.

Stężenie: _____ x 10^x komórek/ml

Całkowita liczba komórek: _____ x 10^x

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt ściśle określony dla danego pacjenta. Nie wolno podawać innym pacjentom.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Okres ważności po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (15°C - 30°C)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oparach ciekłego azotu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie modyfikowane komórki. W odniesieniu do niez użytego produktu leczniczego lub pochodzących z niego odpadów należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego mających zastosowanie do takich produktów.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1121/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:
Kod pacjenta:
Kod dawcy:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**WOREK PLASTIKOWY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (ΔLNGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Worek zawiera 10-100 ml zamrożonej dyspersji o stężeniu 5-20 x 10⁶ komórek/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina surowicy ludzkiej; dimetylosulfotlenek; chlorek sodu.
(Szczegółowe informacje, patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Objętość worka: _____ ml

Dawka: 1 x 10⁷ komórek/kg m. c.

Stężenie: ____ x 10⁸ komórek/ml

Całkowita liczba komórek: ____ x 10^x

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt ściśle określony dla danego pacjenta. Nie wolno podawać innym pacjentom.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Okres ważności po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (15°C - 30°C)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oparach ciekłego azotu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie modyfikowane komórki. W odniesieniu do niez użytego produktu leczniczego lub pochodzących z niego odpadów należy stosować się do miejscowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa biologicznego mających zastosowanie do takich produktów.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1121/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:
Kod pacjenta:
Kod dawcy:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Nie dotyczy

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:
Okres ważności po rozmrożeniu: 2 godziny

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:
Kod pacjenta:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Całkowita liczba komórek: x 10⁶

6. INNE

MolMed SpA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

Allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (Δ LNGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2).

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do swojego lekarza lub lekarza specjalizującego się w leczeniu raka krwi.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym swojemu lekarzowi lub lekarzowi specjalizującemu się w leczeniu raka krwi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zalmoxis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Zalmoxis
3. W jaki sposób lek Zalmoxis jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zalmoxis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. CO TO JEST LEK ZALMOXIS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Zalmoxis składa się z białych krwinek zwanych komórkami T, które pobierane są od dawcy. Komórki takie są zmodyfikowane genetycznie poprzez wprowadzenie genu „samobójczego” (HSV-TK Mut2) do ich kodu genetycznego, który w późniejszym czasie może zostać aktywowany w przypadku wystąpienia choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (GvHD). Zapewni to, że takie komórki będą mogły zostać usunięte, zanim uszkodzą komórki pacjenta.

Lek Zalmoxis przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych z pewnym typem nowotworów krwi, które znane są jako choroby rozrostowe układu krwiotwórczego wysokiego ryzyka. Lek ten podawany jest po transplantacji haploidentycznego szpiku kostnego (przeszczepienie komórek macierzystych). Termin „haploidentyczny” oznacza, że komórki zostały uzyskane od dawcy, którego tkanki częściowo pasują do tkanek pacjenta. Lek Zalmoxis podawany jest w celu zapobiegania powikłaniom po transplantacji przeszczepów, które nie są w pełni dopasowane. Powikłania te znane są jako „choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi”, której przebieg polega na atakowaniu komórek pacjenta przez komórki dawcy.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PODANIEM LEKU ZALMOXIS

Kiedy nie stosować leku Zalmoxis:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli przed infuzją liczba limfocytów CD3⁺ u pacjenta oznaczona w testach jest równa lub wyższa niż 100/ μ l.
- Jeśli u pacjenta występuje choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi, która wymaga zastosowania leków hamujących układ odpornościowy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zalmoxis jest produktem swoistym przeznaczonym dla konkretnego pacjenta i w żadnym przypadku nie może być podawany innym pacjentom.

Leczenie będzie ściśle nadzorowane przez lekarza. Przed zastosowaniem leku Zalmoxis pacjent powinien powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- w czasie przeprowadzania infuzji występują u niego zakażenia wymagające podawania gancyklowiru (GCV) lub walgancyklowiru (VCV) (leków przeciwwirusowych). W takim przypadku podawanie leku Zalmoxis powinno zostać opóźnione i rozpoczęte 24 godziny po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego.
- u pacjenta występuje choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi, w której konieczne jest zastosowanie leków hamujących układ odpornościowy.
- pacjent przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy lub czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) (pobudzający szpik kostny do wytwarzania komórek krwi) po transplantacji komórek macierzystych. W tym przypadku lek Zalmoxis może być podawany po odpowiednim okresie wypłukiwania (czasie wymaganym na usunięcie leku z organizmu).
- u pacjenta występowały wcześniej jakiekolwiek działania niepożądane po podaniu leku Zalmoxis i nie ustąpiły one w ciągu 30 dni od chwili wystąpienia.

Kiedy nie wolno podawać leku Zalmoxis

W niektórych przypadkach podawanie zaplanowanych infuzji leku Zalmoxis może być niemożliwe. Może to być spowodowane wystąpieniem problemów podczas wytwarzania produktu.

W takich przypadkach lekarz zostanie o tym poinformowany i dalej może uznać za właściwe podanie leczenia lub wybierze alternatywną metodę leczenia pacjenta.

Dzieci i młodzież

W chwili obecnej nie ma dostępnych danych dla tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania leku Zalmoxis u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek Zalmoxis a inne leki

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Do tej pory nie wykazano, że stosowanie leku Zalmoxis w czasie ciąży lub karmienia piersią jest bezpieczne.

Leku Zalmoxis nie należy stosować u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem Zalmoxis i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zalmoxis nie powinien wywierać żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjent powinien zwrócić uwagę na swoje ogólne samopoczucie w przypadku rozważania wykonywania czynności, które wymagają podejmowania decyzji oraz sprawności ruchowej i poznawczej.

Zalmoxis zawiera sód

Produkt Zalmoxis $5-20 \times 10^6$ komórek/ml to dyspersja do infuzji, która zawiera w jednej dawce 13,3 mmol (305,63 mg) sodu. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy są na kontrolowanej diecie niskosodowej.

3. JAK LEK ZALMOXIS JEST PODAWANY

Lek Zalmoxis może być zalecony i podawany w szpitalu jedynie przez lekarza lub pielęgniarkę, którzy są przeszkoleni w podawaniu tego leku. Informacje praktyczne dotyczące obchodzenia się z lekiem i podawania leku Zalmoxis przeznaczone dla lekarzy lub pielęgniarek znajdują się na końcu tej ulotki.

Lek Zalmoxis jest wytwarzany dla konkretnego pacjenta i nie może być podawany innym pacjentom. Liczba komórek, które zostaną podane pacjentowi zależy od jego masy ciała. Dawka odpowiada wyliczeniu: $1 \pm 0,2 \times 10^7$ komórek/kg mc.

Lek Zalmoxis podawany jest dożylnie (do żyły) w postaci wlewu kroplowego przez okres około 20 - 60 minut w odstępie od 21 do 49 dni od przeszczepienia. Dodatkowe infuzje są podawane raz na miesiąc przez maksymalnie 4 miesiące. Decyzja dotycząca podania kolejnego wlewu jest podejmowana przez lekarza i jest związana ze stanem układu immunologicznego pacjenta.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Zalmoxis

Ponieważ lek ten jest przepisywany przez lekarza, każda dawka jest przeznaczona wyłącznie dla określonego pacjenta, a każdy lek składa się z pojedynczej dawki. Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne.

Pominięcie zastosowania leku Zalmoxis

Lek ten jest przepisywany przez lekarza i podawany w szpitalu pod ścisłym nadzorem i według ustalonego schematu leczenia. W związku z tym mało prawdopodobne jest pominięcie dawki leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego, leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być ciężkie i może być konieczne leczenie szpitalne.

Jeżeli pacjent będzie mieć jakiegokolwiek pytania dotyczące objawów działań niepożądanych, lub w razie obaw dotyczących jakiegokolwiek objawu
→należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

Ostra choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (powikłanie, które może wystąpić po transplantacji komórek macierzystych lub szpiku kostnego i polega na atakowaniu organizmu pacjenta przez nowo przeszczepione komórki dawcy)

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Choroba limfoproliferacyjna po przeszczepieniu (zwiększenie liczby białych krwinek we krwi po transplantacji)
- Przewlekła choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (powikłanie, które może wystąpić po transplantacji komórek macierzystych lub szpiku kostnego i polega na atakowaniu organizmu pacjenta przez nowo przeszczepione komórki dawcy)
- Krwotok jelitowy (krwawienie w jelitach)
- Niewydolność wątroby (uszkodzenie wątroby)
- Gorączka neutropeniczna (gorączka związana ze zmniejszeniem liczby białych krwinek)
- Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- Zmniejszenie liczby płytek krwi
- Zapalenie oskrzeli
- Gorączka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ZALMOXIS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oparach ciekłego azotu.

Roztwór do infuzji należy podać natychmiast po rozmrożeniu. Maksymalny czas, jaki może upłynąć od chwili rozmrożenia i podania infuzji, wynosi 2 godziny w temperaturze pokojowej (15°C - 30°C).

Pudełko zewnętrzne należy sprawdzić w celu wykrycia wszelkich nieprawidłowości, a etykietę w celu sprawdzenia zgodności danych pacjenta/dawcy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub powstałe odpady należy usunąć jako materiał stwarzający zagrożenie biologiczne i zawierający genetycznie zmodyfikowane organizmy, zgodnie z lokalnymi przepisami.

Personel szpitalny odpowiedzialny jest za prawidłowe przechowywanie produktu zarówno przed, jak i w trakcie jego stosowania, jak również za jego prawidłową utylizację.

6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA I INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Zalmoxis

Substancję czynną leku stanowią allogeniczne komórki T zmodyfikowane genetycznie za pomocą kodowania wektora retrowirusowego do skróconej postaci ludzkiego receptora o niskim

powinowactwie do nerwowego czynnika wzrostu (Δ NGFR) i kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-TK Mut2).

Każdy worek zawiera 10-100 ml zamrożonej dyspersji o stężeniu $5-20 \times 10^6$ komórek/ml.

Pozostałe składniki to: chlorek sodu, albumina surowicy ludzkiej i dimetylosulfotlenek (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Zalmoxis i co zawiera opakowanie

Lek Zalmoxis występuje w postaci dyspersji do infuzji; nieprzezroczysta, biaława zamrożona dyspersja zawierająca komórki.

Zalmoxis jest dostarczany w postaci pojedynczej dawki leku przygotowanej dla konkretnego pacjenta w workach do zamrażania wykonanych z etylenooctanu winylu) o pojemności 50 - 500 ml.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórcy

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Włochy

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Włochy

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Praktyczne informacje dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia dotyczące obchodzenia się i sposobów podawania produktu leczniczego Zalmoxis.

Produkt leczniczy Zalmoxis musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w zabiegach przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych.

Należy dokładnie zapoznać się z całym opisem poniższej procedury przed podaniem produktu leczniczego Zalmoxis.

Dawkowanie oraz przebieg leczenia

Jeden worek zawiera komórki T dawcy zmodyfikowane genetycznie w celu ekspresji kinazy tymidynowej wirusa opryszczki zwykłej (HSV-TK) oraz Δ LNGFR w stężeniu 5-20 x 10⁶ komórek/ml.

Leczenie powinno opierać się na maksymalnie czterech infuzjach, gdzie każda podawana jest w odstępie około miesiąca. Decyzja o podaniu nowej dawki zależy od osiągniętego stanu odbudowy immunologicznej pacjenta, gdy uzyskana liczba krążących limfocytów T jest równa lub większa niż 100/ μ l.

Instrukcje dotyczące obchodzenia się z produktem

Przed obchodzeniem się lub podaniem produktu leczniczego Zalmoxis

- Produkt leczniczy Zalmoxis jest dostarczany bezpośrednio do ośrodka medycznego, w którym przeprowadzona zostanie infuzja. Produkt dostarczany jest w oparach ciekłego azotu. Worek powinien zostać włożony do drugiego worka (opakowanie pośrednie), a następnie do aluminiowego pojemnika (opakowanie zewnętrzne). Cała zawartość jest zabezpieczona w zbiorniku z ciekłym azotem, który został zaprojektowany tak, aby utrzymać odpowiednią temperaturę podczas transportu i przechowywania aż do czasu infuzji. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie od razu przygotowany do bezpośredniego użycia w postaci infuzji, worek należy umieścić w oparach ciekłego azotu. Nie poddawać napromieniowywaniu.
- Produkt leczniczy Zalmoxis jest przygotowywany z ludzkiej krwi określonego dawcy i zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki. Dawcy muszą zostać przebadani pod kątem przenoszonych chorób zakaźnych, zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami. Jednakże ryzyko zakażenia pracowników służby zdrowia wirusami chorób zakaźnych nie może zostać całkowicie wykluczone. W związku z tym, pracownicy służby zdrowia powinni podjąć wszelkie odpowiednie środki ostrożności (na przykład zakładać rękawiczki ochronne i okulary) podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Zalmoxis.
- Opakowanie zewnętrzne i pośrednie powinny zostać sprawdzone pod kątem zawartości (zweryfikowania produktu) i danych pacjenta docelowego, które znajdują się na etykietach - jedna na górnej części opakowania zewnętrznego, a druga na worku pośrednim.

Co należy sprawdzić przed rozpoczęciem infuzji

- Sprawdzić, czy podmiot odpowiedzialny dostarczył Certyfikat Analizy (CoA) zawierający identyfikator pacjenta, datę ważności i zatwierdzenie produktu do infuzji.
- Sprawdzić, czy dane pacjenta zgadzają się z podstawowymi i niepowtarzalnymi informacjami o pacjencie podanymi na worku z produktem leczniczym Zalmoxis i na Certyfikacie Analizy (CoA).
- Po przygotowaniu pacjenta do infuzji należy sprawdzić worek z produktem leczniczym Zalmoxis pod kątem integralności opakowania. Worek powinien być nieprzezroczysty i zawierać białawą zamrożoną dyspersję komórkową. Jeśli worek nosi wyraźne ślady uszkodzenia lub został naruszony, nie wolno użyć zawartego w nim produktu do infuzji.

- Worek należy włożyć do dwóch plastikowych (jeden w drugim) worków kopertowych, aby zapobiec jego bezpośredniemu kontaktowi z wodą.
- Przed włożeniem do wody, chwycić worek kopertowy za jego górną część, a następnie umieścić go w łaźni wodnej o temp. $37 \pm 1^\circ\text{C}$, uważając, aby nie dopuścić do wnikięcia wody do środka przez uszczelnienie. W przypadku zauważenia wycieku podczas rozmrażania nie używać produktu.

Sposób podania

- Po całkowitym rozmrożeniu należy wyjąć worek z produktem leczniczym Zalmoxis z podwójnego worka kopertowego, osuszyć go i zdezynfekować jego zewnętrzne powierzchnie.
- Przystąpić do infuzji tak szybko, jak to tylko będzie możliwe, unikając przetrzymywania worka w łaźni wodnej po rozmrożeniu produktu.
- Podczas infuzji należy podać całą zawartość worka. Zalecany czas trwania infuzji to około 20 - 60 minut.

Po zakończeniu infuzji

- Na koniec infuzji przepłukać worek 2 lub 3 razy roztworem soli fizjologicznej z zapewnieniem całkowitej jałowości w celu upewnienia się, że cały produkt Zalmoxis został podany pacjentowi.
- Po zakończeniu płukania należy usunąć etykietę z danymi pacjenta z worka i umieścić ją na karcie dokumentacji medycznej pacjenta.
- Worek do zamrażania (CryoBag) i wszelkie resztki niewykorzystanego produktu oraz powstałe odpady zawierają genetycznie zmodyfikowane organizmy i powinny zostać zutyliczowane zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami.

Nie wolno podawać produktu leczniczego Zalmoxis jeżeli:

- nie dostarczono Certyfikatu Analizy (CoA);
- Certyfikat Analizy (CoA) został oznaczony jako odrzucony;
- upłynął termin ważności produktu;
- niepowtarzalne dane osobowe pacjenta umieszczone na worku do infuzji nie zgadzają się z informacjami dotyczącymi pacjenta przygotowanego do infuzji;
- integralność produktu została w jakikolwiek sposób naruszona.

Okres ważności i specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

- Okres ważności produktu Zalmoxis to 18 miesięcy, jeżeli jest on przechowywany w oparach ciekłego azotu.
- Produkt leczniczy Zalmoxis musi zostać użyty natychmiast po wyjęciu z opakowania transportowego. Jeżeli produkt ten nie zostanie natychmiast użyty, worek z produktem leczniczym Zalmoxis należy wyjąć z opakowania transportowego i umieścić w oparach ciekłego azotu.
- Okres ważności po rozmrożeniu wynosi 2 godziny.

ANEKS IV
WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ
LEKÓW

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu