

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ células/ml dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Células T alogénicas geneticamente modificadas com um vetor retroviral que codifica uma forma truncada do recetor de baixa afinidade para fator de crescimento de nervo humano (Δ LNGFR) e a timidina cinase do vírus herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de Zalmoxis contém um volume de 10-100 ml de dispersão congelada à concentração de 5-20 x 10⁶ células/ml. As células são de origem humana e geneticamente modificadas com um vetor retroviral γ replicativamente defetivo que codifica os genes de HSV-TK e Δ LNGFR de tal modo que estas sequências são integradas no genoma das células do hospedeiro.

A composição celular e o número final de células variam de acordo com o peso do doente. Além de células T, poderão estar presentes células NK e níveis residuais de monócitos e de células B.

Excipiente com efeito conhecido

Cada saco contém aproximadamente 13,3 mmol (305,63 mg) de sódio por dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersão para perfusão.
Dispersão congelada esbranquiçada e opaca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zalmoxis é indicado como tratamento adjuvante do transplante haploidêntico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) de doentes adultos com malignidades hematológicas de alto risco (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Zalmoxis tem de ser administrado sob a supervisão de um especialista com experiência em HSCT para malignidades hematológicas.

Posologia

A dose e o esquema recomendados são $1 \pm 0,2 \times 10^7$ células/kg administradas como perfusão intravenosa num intervalo de tempo de 21-49 dias a contar do transplante, na ausência de reconstituição imunológica espontânea e/ou de desenvolvimento de doença de enxerto contra hospedeiro (GvHD). São administradas perfusões adicionais a intervalos de aproximadamente um mês até um máximo de quatro vezes, até o número de linfócitos T circulantes ser igual ou superior a 100 por μl .

Zalmoxis não deve ser administrado se os linfócitos T circulantes forem ≥ 100 por μl no dia da perfusão planeada após HSCT haploidêntico.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes (menos de 18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, Zalmoxis não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Modo de administração

Zalmoxis destina-se apenas a ser utilizado como um medicamento para um doente específico a ser administrado após HSCT e é administrado por perfusão intravenosa.

Zalmoxis deve ser administrado por perfusão intravenosa durante um período de 20-60 minutos. A totalidade do volume do saco deve ser administrada por perfusão.

Caso a perfusão tenha de ser interrompida, não deve ser retomada se o saco de perfusão tiver estado à temperatura ambiente ($15 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante mais de 2 horas.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Antes da perfusão é necessário confirmar se a identidade do doente corresponde às informações exclusivas e essenciais indicadas no rótulo do saco de Zalmoxis e no respetivo Certificado de Análise (CA).

O saco deve ser retirado do azoto líquido, colocado num recipiente com um saco duplo e descongelado num banho de água pré-aquecida a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após a descongelação total da dispersão celular, o saco é seco, desinfetado e está pronto para ser administrado por perfusão a uma taxa indicada pelo especialista. Uma vez administrado o conteúdo do saco por perfusão, este é lavado 2 a 3 vezes com solução de cloreto de sódio a fim de administrar completamente Zalmoxis. A totalidade do volume do saco tem de ser administrada por perfusão.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reconstituição imunológica definida como linfócitos T circulantes ≥ 100 por μl no dia da perfusão planeada após HSCT haploidêntico.

GvHD que exija terapêutica imunossupressora sistémica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Generalidades

Zalmoxis é um medicamento para um doente específico e em circunstância alguma deverá ser administrado a outros doentes. Não pode ser administrado caso ocorram as seguintes condições:

- a) infeções que exijam a administração de ganciclovir (GCV) ou valganciclovir (VCV) no momento da perfusão;
- b) GvHD que exija terapêutica imunossupressora sistémica;

c) terapêutica imunossupressora sistêmica em curso ou administração de fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) após HSCT haploidêntico.

Aos doentes caracterizados pela condição a) pode ser administrado Zalmoxis 24 horas após a descontinuação da terapêutica antiviral; aos doentes caracterizados pelas condições b) e c) pode ser administrado Zalmoxis após um período de eliminação adequado.

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ células/ml dispersão celular para perfusão contém 13,3 mmol (305,63 mg) de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Recomenda-se vivamente que, no final da perfusão de Zalmoxis, o rótulo do medicamento seja retirado do saco e colocado na folha de registo do doente.

O tratamento deve ser descontinuado em caso de ocorrência de qualquer acontecimento de grau 3-4 relacionado com a administração de Zalmoxis ou acontecimento adverso de grau 2 que não se resolva para grau 1 ou menos nos 30 dias seguintes.

Zalmoxis é obtido por células sanguíneas de dadores. Mesmo que os dadores sejam submetidos a análises preliminares e apresentem resultados negativos para doenças infecciosas transmissíveis, devem ser tomadas precauções ao manusear Zalmoxis. Por conseguinte, os profissionais de saúde que manuseiam Zalmoxis devem tomar as precauções apropriadas (usar luvas e óculos) para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Casos em que Zalmoxis não pode ser fornecido/administrado por perfusão

Em alguns casos, poderá não ser possível administrar Zalmoxis ao doente devido a problemas de fabrico.

Poderá haver casos em que o médico assistente poderá ainda considerar preferível administrar o tratamento ou poderá seleccionar um tratamento alternativo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

O risco de transmissão viral vertical por disseminação do vírus é teoricamente desprezável, mas não está excluído. As mulheres com potencial para engravidar têm de apresentar um teste de gravidez negativo (soro ou urina) no prazo de 14 dias antes do início do tratamento. Tanto os doentes do sexo masculino como feminino (a ser) tratados com Zalmoxis e os respetivos parceiros têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento com Zalmoxis.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Zalmoxis em mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos em animais. Considerando a utilização clínica prevista no contexto de um transplante haploidêntico de medula óssea, não se prevê a necessidade de tratamento durante a gravidez.

Como medida de precaução, Zalmoxis não pode ser administrado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Foi comprovado que as células de Zalmoxis podem circular durante anos após a última administração. Em caso de gravidez após o tratamento com Zalmoxis, não são esperados efeitos adversos na gravidez e no feto em desenvolvimento uma vez que os linfócitos não atravessam a placenta.

Amamentação

A quantidade de dados sobre a utilização de Zalmoxis durante a amamentação é inexistente. As células imunes são excretadas no leite humano em baixas quantidades.

Recomenda-se não amamentar durante ou após o tratamento com a terapia de Zalmoxis.

Fertilidade

A quantidade de dados sobre o efeito do tratamento com Zalmoxis na fertilidade é inexistente. No entanto, os regimes de condicionamento mieloablativos executados no contexto de um transplante haploidêntico de medula óssea estão associados a esterilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zalmoxis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Não se preveem efeitos nocivos nessas atividades com base na farmacologia do medicamento. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas ao medicamento (RAM) de Zalmoxis devem ser tidos em conta ao considerar a capacidade do doente para executar tarefas que exijam capacidades de discernimento, motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No estudo clínico TK007, 30 doentes com malignidades hematológicas de alto risco submetidos a HSCT receberam Zalmoxis mensalmente até um máximo de quatro perfusões.

A reação adversa mais frequente notificada pelos doentes tratados com Zalmoxis no ensaio clínico TK007 foi a GvHD aguda.

Lista tabelada de reações adversas

Os efeitos indesejáveis registados no estudo clínico TK007 estão indicados na Tabela 1 por classe de sistemas de órgãos e por frequência de ocorrência.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Reações adversas a Zalmoxis registadas no estudo TK007

Classe de sistemas de órgãos	Frequência e reações adversas	
	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a <1/10)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Afeção linfoproliferativa pós-transplante
Doenças do sistema imunitário	GvHD aguda (33% dos doentes)	GvHD crónica
Doenças gastrointestinais		Hemorragia intestinal
Afeções hepatobiliares		Insuficiência hepática
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia febril Hemoglobina diminuída Número de plaquetas diminuído
Infeções e infestações		Bronquite
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia

Descrição de reações adversas selecionadas

Globalmente, ocorreram episódios agudos de GvHD em 10 doentes (33%) com um tempo mediano até ao início de 90 dias após o HSCT e 42 dias após a última perfusão de células de Zalmoxis. A gravidade da GvHD aguda foi de grau 1 em um caso (3%), grau 2 em sete (23%), grau 3 em um (3%) e grau 4 em um (3%). Todos os acontecimentos agudos de GvHD resolveram-se completamente após uma duração mediana de 12 dias. Apenas um doente (3%) desenvolveu uma GvHD crónica extensa que ocorreu 159 dias e 129 dias a partir do HSCT e da última perfusão, respetivamente, e que se resolveu completamente após 107 dias. Não houve mortes ou complicações prolongadas relacionadas com a GvHD. Os acontecimentos de GvHD aguda e crónica desenvolveram-se apenas em doentes que tinham alcançado uma reconstituição imunológica.

Para o tratamento de GvHD relacionada com Zalmoxis através da ativação do gene suicida, os doentes receberam GCV por via intravenosa ou VCV por via oral, de acordo com a conveniência do doente.

Todos os sinais e sintomas de GvHD aguda e crónica extensa de grau 2 a 4 resolveram-se completamente após um tratamento de GCV ou VCV com a duração mediana de 15 dias. Um doente com GvHD aguda de grau 1 não recebeu qualquer tratamento. Sete doentes tiveram de acrescentar um tratamento imunossupressor consistindo em esteroides, micofenolato e/ou ciclosporina.

População pediátrica

Nenhum grupo pediátrico específico foi estudado presentemente. Apenas um indivíduo do sexo masculino de 17 anos, afetado por linfoma linfoblástico T, foi tratado no ensaio TK007 com duas perfusões de Zalmoxis. Não foram notificadas reações adversas para este doente.

Outras populações especiais

No estudo clínico TK007, apenas uma mulher de 66 anos foi tratada com uma perfusão de Zalmoxis. A doente não teve reações adversas. Não foram estabelecidas implicações sobre a utilização de Zalmoxis em doentes com 65 anos de idade ou mais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não são conhecidos sintomas de sobredosagem. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser atentamente monitorizados relativamente a sinais ou sintomas de reações adversas, devendo ser imediatamente instituído o tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação primário de Zalmoxis assenta na sua capacidade para formar um enxerto e estimular a reconstituição imunológica.

Zalmoxis é constituído por linfócitos T do dador geneticamente modificados para expressar a HSV-TK Mut2, como gene suicida. Tal permite a morte seletiva de células divisoras após a administração do pró-fármaco GCV, que é enzimaticamente fosforilado num trifosfato ativo análogo pela HSV-TK. O GCV trifosfato inibe competitivamente a incorporação da deoxiguanosina trifosfato (dGTP) no ADN em elongação, matando assim as células em proliferação.

Caso ocorra GvHD, será administrado GCV/VCV. Os linfócitos T transduzidos ativados que estão a causar a GvHD devem converter o GCV para a sua forma tóxica e induzir assim a apoptose. Esta estratégia permite visar diretamente os linfócitos T que estão a iniciar a resposta de GvHD.

Efeitos farmacodinâmicos

De um modo geral, no estudo clínico TK007, os 30 doentes tratados receberam a sua primeira perfusão de células de Zalmoxis a um tempo mediano de 43 dias a contar da data do HSCT. O tempo de intervalo mediano entre a primeira perfusão e as perfusões subsequentes de células de Zalmoxis foi de 30 dias.

Os doentes com reconstituição imunológica atingiram um número de células CD3⁺ ≥ 100/μl num tempo mediano de 77 dias após o HSCT.

Em particular, na reconstituição imunológica, Zalmoxis representa uma elevada proporção dos linfócitos circulantes, ao passo que em momentos de avaliação posteriores a proporção de Zalmoxis diminui progressivamente e os linfócitos não transduzidos expandem de precursores derivados do dador. Um ano após a administração de Zalmoxis, o repertório de células T recém-constituído é dominado por células não transduzidas originadas do dador que apresentavam um padrão policlonal comparável a indivíduos saudáveis.

Eficácia e segurança clínicas

Zalmoxis foi avaliado num estudo clínico de fases I/II (TK007) em doentes adultos com malignidades hematológicas com elevado risco de recaída que receberam um transplante de células estaminais de um dador com antígeno leucocitário humano (HLA) incompatível (haploidêntico). As malignidades hematológicas de alto risco tratadas com Zalmoxis incluíram leucemia mieloide aguda (LMA), LMA secundária, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásica e linfoma não Hodgkin.

O plano de tratamento consistia na administração de linfócitos T do dador geneticamente modificados (variando de 1 x 10⁶ a 1 x 10⁷ células/kg de peso corporal). Os objetivos primários do estudo TK007 consistiam em avaliar a incidência e o tempo até à reconstituição imunológica, definido pelo número de CD3⁺ circulantes ≥ 100/μl durante duas observações consecutivas, e a incidência da GvHD e a resposta ao GCV. Os critérios para receção de perfusões de Zalmoxis incluíam a falta de reconstituição imunológica e de GvHD.

Dos 30 doentes a receber Zalmoxis, 23 doentes (77%) obtiveram uma reconstituição imunológica, com um tempo mediano de 31 dias após a primeira perfusão. Para os doentes que alcançaram uma reconstituição imunológica, foi notificada uma mortalidade não relacionada com a recaída (NRM) de 17%, com 35% destes doentes livres da doença ao fim de 5 anos e 34% vivos ao fim de 10 anos.

Os resultados de uma análise com pares correspondentes que incluiu 36 doentes tratados com Zalmoxis (22 do ensaio TK007 e 14 do ensaio TK008 da fase III em curso) e 127 doentes de controlo, revelaram que os doentes tratados com Zalmoxis que tinham sobrevivido às primeiras 3 semanas pós-transplante sem recaída beneficiaram em termos de 1 ano de sobrevivência geral (OS) (40% vs 51% (p=0,03)) e 1 ano de NRM (42% vs 23% (p=0,04)). Não houve nenhuma diferença significativa relativamente à sobrevivência sem leucemia e à possibilidade de recaída.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zalmoxis em um ou mais subgrupos da população pediátrica na seguinte condição: tratamento adjuvante do transplante de células hematopoiéticas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A natureza e a utilização prevista do medicamento são tais que não se aplicam estudos convencionais sobre farmacocinética incluindo absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais sobre toxicologia, carcinogenicidade, mutagenicidade e toxicologia reprodutiva.

Dados de segurança não clínica obtidos em dois modelos animais imunodeficientes diferentes para a GvHD não indicaram perigos especiais para os seres humanos, mas permitiram apenas uma avaliação de segurança muito limitada. A avaliação *in vitro* do potencial oncológico indica que o risco de transformação maligna é baixo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Albumina sérica humana
Dimetilsulfóxido

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

18 meses quando conservado em vapor de azoto líquido.

O medicamento deve ser administrado imediatamente após a descongelação. Os tempos e condições de conservação em utilização não devem exceder 2 horas à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar em vapor de azoto líquido.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Uma dose de tratamento individual num saco de criopreservação de etileno-acetato de vinilo de 50-500 ml, dentro de um saco de plástico e depois uma caixa de metal.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Zalmoxis é um medicamento para um doente específico. A identidade do doente tem de corresponder às informações exclusivas e essenciais do dador antes da perfusão.

Zalmoxis é obtido por células sanguíneas de dadores. Mesmo que os dadores sejam submetidos a análises preliminares e apresentem resultados negativos para doenças infecciosas transmissíveis, devem ser tomadas precauções ao manusear Zalmoxis (ver secção 4.4).

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. Devem ser seguidas as orientações locais relativas à segurança biológica aplicáveis a esses produtos no que diz respeito ao medicamento não utilizado ou aos resíduos.

As superfícies de trabalho e os materiais que possam ter estado em contacto com Zalmoxis têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1121/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. **FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. **OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. **OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Itália

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itália

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Itália

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento de Zalmoxis em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar o conteúdo e formato dos materiais educacionais destinados aos profissionais de saúde com a autoridade nacional competente.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Zalmoxis é comercializado, todos os profissionais de saúde que possam prescrever, fornecer e administrar Zalmoxis recebam um documento de orientação contendo os seguintes elementos essenciais:

1. Informações relevantes sobre as preocupações de segurança da doença de enxerto contra hospedeiro (GvHD)

Durante e após o tratamento com Zalmoxis, o médico deve estar sempre ciente dos sinais e sintomas agudos e crónicos da GvHD e assegurar que está disponível ganciclovir ou valganciclovir na enfermaria para o tratamento inicial da GvHD.

Se, em qualquer altura durante ou após o tratamento com Zalmoxis, se desenvolver uma GvHD aguda de grau igual ou superior a 2 ou uma GvHD crónica, o doente tem de ser tratado com ganciclovir a uma dose de 10 mg/kg/dia dividida em 2 administrações por via intravenosa ou valganciclovir 900 mg, duas vezes por dia, por via oral, durante 14 dias.

No caso de progressão da GvHD após 3 dias de tratamento com ganciclovir ou valganciclovir isoladamente, tem de ser acrescentada uma terapêutica imunossupressora padrão.

Zalmoxis deve ser administrado após um período de descontinuação de 24 horas de ganciclovir ou valganciclovir e de terapêutica imunossupressora.

2. Informações relevantes sobre as preocupações de segurança da administração concomitante de ganciclovir e valganciclovir

O médico assistente tem de assegurar que os doentes não recebam ganciclovir ou valganciclovir no prazo de 24 horas antes da administração de Zalmoxis. Poderá aplicar-se um intervalo mais longo no caso de insuficiência renal.

3. Informações relevantes sobre as preocupações de segurança da terapêutica imunossupressora concomitante

Zalmoxis não deve ser administrado aos doentes em caso de:

- Aparecimento da GVHD exigindo terapêutica imunossupressora sistêmica
- Terapêutica imunossupressora sistêmica em curso ou administração de fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) após transplante haploidêntico de células estaminais hematopoiéticas

Os doentes poderiam ser tratados com Zalmoxis 24 horas após a descontinuação da terapêutica antiviral ou imunossupressora.

Zalmoxis não deve ser administrado a doentes com terapêutica imunossupressora sistêmica concomitante uma vez que a eficácia do tratamento com Zalmoxis na reconstituição imunológica inicial pode ser reduzida. A terapêutica imunossupressora também afeta células imunocompetentes que receberam a perfusão de Zalmoxis. Deverá ser aplicado um período de eliminação adequado antes da perfusão deste medicamento.

4. Observações sobre a importância de comunicar reações adversas ao medicamento (RAM) e encorajar os doentes a inscreverem-se no estudo TK011 (ligado ao registo EBMT)

5. Descrição detalhada passo a passo do procedimento de administração de Zalmoxis, incidindo também sobre:

- Os requisitos da sala para a administração de Zalmoxis
- A conservação, o transporte e a descongelação do saco de Zalmoxis
- A vigilância da eficácia de Zalmoxis (reconstituição imunológica - RI)

Para monitorizar a RI, as análises de quantificação das células CD3+ devem ser feitas semanalmente durante o primeiro mês após a administração de Zalmoxis. Na ausência de RI, tem de ser administrada uma dose adicional de Zalmoxis com um intervalo de 30 dias até ao número máximo de quatro doses. Em caso de obtenção de RI, documentada por duas contagens consecutivas de células CD3+ $\geq 100/\mu\text{l}$, o tratamento com Zalmoxis tem de ser parado.

Obrigações de realizar as medidas de pós-autorização

Descrição	Data limite
<p>Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): A fim de investigar a segurança e eficácia na prática clínica real bem como a segurança e eficácia a longo prazo em todos os doentes tratados com Zalmoxis, o Titular da AIM deve concretizar e apresentar os resultados do estudo TK011 utilizando o registo EBMT incluindo todos os doentes tratados com Zalmoxis.</p> <p>As atualizações do progresso devem ser apresentadas anualmente com a renovação anual.</p> <p>O relatório do estudo clínico deve ser apresentado até ao 4T de 2022.</p>	4T 2022

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:</p> <p>A fim de confirmar a eficácia e segurança de Zalmoxis como tratamento adjuvante no transplante haploidêntico de células estaminais hematopoiéticas de doentes adultos com malignidades hematológicas de alto risco, o Titular da AIM deve apresentar os resultados do estudo TK008, um ensaio da fase III aleatorizado de TCH haploidêntico com uma estratégia de voltar a adicionar linfócitos de dador com HSV-Tk em doentes com leucemia aguda de alto risco.</p> <p>Além disso, devem ser apresentadas atualizações sobre o recrutamento no âmbito dos RPS.</p> <p>O relatório do estudo clínico deve ser apresentado até março de 2021.</p>	Março 2021

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ células/ml dispersão para perfusão

Células T alogénicas geneticamente modificadas com um vetor retroviral que codifica uma forma truncada do recetor de baixa afinidade para fator de crescimento de nervo humano (Δ LNGFR) e a timidina cinase do vírus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O saco contém um volume de 10-100 ml de dispersão congelada a uma concentração de 5-20 x 10⁶ células/ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina sérica humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
Volume do saco: _____ ml
Dose: 1x10⁷ células/kg
Concentração: ____ x10^x células/ml
Número total de células: ____ x10^x

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Medicamento para um doente específico que não pode ser administrado a outros doentes

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Prazo de validade após descongelação: 2 horas à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em vapor de azoto líquido.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. Devem ser seguidas as orientações locais relativas à segurança biológica aplicáveis a esses produtos no que diz respeito ao medicamento não utilizado ou aos resíduos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1121/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:
Código do doente:
Código do dador:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**SACO DE PLÁSTICO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ células/ml dispersão para perfusão

Células T alogénicas geneticamente modificadas com um vetor retroviral que codifica uma forma truncada do recetor de baixa afinidade para fator de crescimento de nervo humano (Δ LNGFR) e a timidina cinase do vírus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O saco contém um volume de 10-100 ml de dispersão congelada a uma concentração de 5-20 x 10⁶ células/ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina sérica humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
Volume do saco: _____ ml
Dose: 1x10⁷ células/kg
Concentração: ____ x10^x células/ml
Número total de células: ____ x10^x

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Medicamento para um doente específico que não pode ser administrado a outros doentes

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Prazo de validade após descongelação: 2 horas à temperatura ambiente (15 °C - 30 °C)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em vapor de azoto líquido.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. Devem ser seguidas as orientações locais relativas à segurança biológica aplicáveis a esses produtos no que diz respeito ao medicamento não utilizado ou aos resíduos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1121/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:
Código do doente:
Código do dador:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Não aplicável

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SACO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zalmoxis 5-20x10⁶ células/ml dispersão para perfusão
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

Prazo de validade:
Prazo de validade após descongelação: 2 horas

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:
Código do doente:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Número total de células: ____ x10^x

6. OUTROS

MolMed SpA

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ células/ml dispersão para perfusão

Células T alogénicas geneticamente modificadas com um vetor retroviral que codifica uma forma truncada do recetor de baixa afinidade para fator de crescimento de nervo humano (Δ LNGFR) e a timidina cinase do vírus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou um especialista com experiência no tratamento médico de cancro do sangue.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou um especialista com experiência no tratamento médico de cancro do sangue. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zalmoxis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zalmoxis
3. Como lhe é administrado Zalmoxis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zalmoxis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O QUE É ZALMOXIS E PARA QUE É UTILIZADO

Zalmoxis consiste em glóbulos brancos chamados células T que são obtidos do dador. Estas células serão geneticamente modificadas introduzindo um gene “suicida” (HSV-TK Mut2) no seu código genético que pode ser ativado mais tarde em caso de doença de enxerto contra hospedeiro. Tal irá garantir que as células possam ser eliminadas antes de poderem causar danos nas células do doente.

Zalmoxis destina-se a ser utilizado em adultos com certos tumores do sangue conhecidos como malignidades hematológicas de alto risco. É administrado após transplante haploidêntico de medula óssea (transplante de células hematopoiéticas). Haploidêntico significa que as células foram obtidas de um dador cujos tecidos são parcialmente compatíveis com o tecido do doente. Zalmoxis é administrado para prevenir uma complicação dos transplantes que não são totalmente compatíveis conhecida como “doença de enxerto contra hospedeiro”, em que as células do dador atacam as células do próprio doente.

2. O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO ZALMOXIS

Não utilize Zalmoxis:

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se, antes da perfusão, o valor de linfócitos CD3+ nas suas análises é igual ou superior a 100 por μ l.

- se sofre de doença de enxerto contra hospedeiro que exige a utilização de medicamentos para supressão do seu sistema imunitário.

Advertências e precauções

Zalmoxis é um medicamento para um doente específico e em circunstância alguma deverá ser administrado a outros doentes.

O seu médico irá supervisionar atentamente o tratamento. Deve falar com o seu médico antes de utilizar Zalmoxis se:

- sofre de infeções que exigem a administração de ganciclovir (GCV) ou valganciclovir (VCV) (antiviral) no momento da perfusão. Neste caso, o tratamento com Zalmoxis deve ser retardado até 24 horas após a conclusão da terapêutica antiviral.
- sofre de doença de enxerto contra hospedeiro que exige a utilização de medicamentos para supressão do seu sistema imunitário.
- se está a tomar medicamentos para supressão do seu sistema imunitário ou se está a tomar G-CSF (que estimula a medula óssea para produzir células sanguíneas) após receção de um transplante de células estaminais. Neste caso, Zalmoxis poderá ser administrado após um período de eliminação adequado (o tempo necessário para remover o medicamento do seu organismo).
- se teve anteriormente qualquer reação adversa após a administração de Zalmoxis e esta não se tenha resolvido dentro de 30 dias após a sua ocorrência.

Quando é que Zalmoxis não pode ser administrado

Em alguns casos poderá não ser possível receber uma perfusão programada de Zalmoxis. Tal poderá dever-se a problemas de fabrico.

Nesses casos o seu médico será informado e poderá ainda considerar preferível administrar o tratamento ou poderá selecionar um tratamento alternativo para si.

Crianças e adolescentes

Presentemente, não existem dados disponíveis para estes doentes. A utilização de Zalmoxis não é recomendada para crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Zalmoxis

Não foram realizados estudos de interação.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

A utilização segura de Zalmoxis não foi demonstrada durante a gravidez e a amamentação.

Zalmoxis não pode ser utilizado em mulheres grávidas e a amamentar.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento com Zalmoxis.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zalmoxis não deve ter quaisquer efeitos na sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas. No entanto, deve prestar atenção ao seu estado geral quando considerar a execução de tarefas que exijam capacidades de discernimento, motoras ou cognitivas.

Zalmoxis contém sódio

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ células/ml dispersão celular para perfusão contém 13,3 mmol (305,63 mg) de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. COMO LHE É ADMINISTRADO ZALMOXIS

Zalmoxis só pode ser receitado e administrado num hospital por um médico ou um enfermeiro treinado na administração deste medicamento. As informações práticas sobre o manuseamento e administração de Zalmoxis para o médico ou enfermeiro encontram-se no fim deste folheto informativo.

Zalmoxis foi fabricado especificamente para si e não pode ser administrado a qualquer outro doente. A quantidade de células a administrar depende do seu peso corporal. A dose corresponde a $1 \pm 0,2 \times 10^7$ células/kg.

Zalmoxis é administrado por via intravenosa (numa veia) como perfusão gota a gota durante aproximadamente 20-60 minutos com um intervalo de tempo de 21-49 dias a contar do transplante. As perfusões adicionais são administradas uma vez por mês, durante 4 meses no máximo. A decisão de prosseguir com o tratamento seguinte é determinada pelo seu especialista médico e está relacionada com o seu estado imunitário.

Se lhe for administrado mais Zalmoxis do que deveria

Como este medicamento é receitado por um médico, cada dose é preparada apenas para si e cada preparação consiste numa dose única. É pouco provável que lhe seja administrada uma quantidade excessiva.

Caso se tenha esquecido de utilizar Zalmoxis

Este medicamento é receitado por um médico e administrado num hospital sob rigorosa vigilância e com um esquema predeterminado para que não se possa esquecer da sua dose.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos secundários podem ser graves e conduzir a hospitalização.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre sintomas ou efeitos secundários ou se alguns sintomas o preocuparem → fale imediatamente com o seu médico.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Doença aguda de enxerto contra hospedeiro (uma complicação que pode ocorrer após um transplante de células estaminais ou de medula óssea, na qual as células do dador recém-transplantadas atacam o organismo do doente).

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Afeção linfoproliferativa pós-transplante (aumento do número de glóbulos brancos no sangue após um transplante)
- Doença crónica de enxerto contra hospedeiro (uma complicação que pode ocorrer após um transplante de células estaminais ou de medula óssea, na qual as células do dador recém-transplantadas atacam o organismo do doente)
- Hemorragia intestinal (hemorragia no intestino)
- Insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)
- Neutropenia febril (febre associada a redução do número de glóbulos brancos)
- Hemoglobina diminuída (redução do número de glóbulos vermelhos)
- Número de plaquetas diminuído (redução do número de plaquetas no sangue)
- Bronquite (infecção pulmonar)
- Pirexia (febre)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. COMO CONSERVAR ZALMOXIS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar em vapor de azoto líquido.

A solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente após a descongelação. O tempo máximo decorrido entre a descongelação e a perfusão é de 2 horas à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C).

A embalagem é verificada quanto à existência de qualquer anomalia na embalagem exterior e o rótulo é verificado quanto à correspondência doente/dador.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados como material biológico perigoso contendo organismos geneticamente modificados e de acordo com as exigências locais.

O pessoal do hospital é responsável pela conservação correta do medicamento antes e durante a sua utilização, assim como pela sua correta eliminação.

6. CONTEÚDO DA EMBALAGEM E OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Zalmoxis

A **substância ativa** consiste em células T alogénicas geneticamente modificadas com um vetor retroviral que codifica uma forma truncada do recetor de baixa afinidade para fator de crescimento de nervo humano (Δ LNGFR) e a timidina cinase do vírus herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

Cada saco contém um volume de 10-100 ml de dispersão congelada a uma concentração de 5-20 x 10⁶ células/ml.

Os **outros componentes** são cloreto de sódio, albumina sérica humana e dimetilsulfóxido (ver secção 2).

Qual o aspeto de Zalmoxis e conteúdo da embalagem

Zalmoxis é uma dispersão celular para perfusão que se apresenta como uma dispersão congelada de células esbranquiçada e opaca.

Zalmoxis é fornecido como uma dose de tratamento individual num saco de criopreservação de etileno-acetato de vinilo de 50-500 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricantes

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Itália

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Informações práticas para os médicos ou profissionais de saúde sobre o manuseamento e administração de Zalmoxis.

Zalmoxis tem de ser administrado sob a supervisão de um especialista com experiência em transplante de células estaminais hematopoiéticas para malignidades hematológicas.

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes de administrar Zalmoxis.

Dose e ciclo de tratamento

Um saco contém células T de dador geneticamente modificadas para expressar HSV-TK e Δ LNDR à concentração de $5-20 \times 10^6$ células/ml.

O ciclo de tratamento consiste num máximo de quatro perfusões a intervalos de aproximadamente um mês. A decisão de prosseguir com um novo tratamento depende do estado de reconstituição imunológica do doente alcançada quando o número de linfócitos T circulantes é igual ou superior a 100 por μ l.

Instruções de manuseamento

Antes de manusear ou administrar Zalmoxis

- Zalmoxis é enviado diretamente para o centro médico onde a perfusão vai ser administrada. O envio é efetuado em vapor de azoto líquido. O saco é colocado num segundo saco (recipiente intermédio) que é colocado numa caixa de alumínio (recipiente exterior). A embalagem completa é guardada num recipiente de azoto líquido concebido para manter a temperatura de transporte e conservação apropriada até ao momento da perfusão. Se o medicamento não for imediatamente preparado para perfusão, transferir o saco em vapor de azoto líquido. Não irradiar.
- Zalmoxis é preparado a partir de sangue humano de um dador específico e consiste em células geneticamente modificadas. Os dadores são submetidos a testes para deteção de agentes infecciosos transmissíveis de acordo com os requisitos locais aplicáveis. No entanto, o risco de transmissão de vírus infecciosos aos profissionais de saúde não pode ser totalmente excluído. Em conformidade, os profissionais de saúde devem tomar as precauções apropriadas (por exemplo, usar luvas e óculos) ao manusear Zalmoxis.
- A embalagem exterior e intermédia deve ser inspecionada para verificar o medicamento e o rótulo para o doente específico na parte superior da caixa e no saco intermédio.

O que verificar antes da perfusão

- Verifique se o Certificado de Análise que contém os identificadores do doente, o prazo de validade e a aprovação para perfusão foi recebido do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.
- Verifique se a identidade do doente corresponde às informações exclusivas e essenciais sobre o doente indicadas no saco de Zalmoxis e no Certificado de Análise.
- Uma vez que o doente esteja preparado para a perfusão, inspecione o saco de Zalmoxis quanto à sua integridade. O saco deve apresentar-se como uma dispersão congelada de células esbranquiçada e opaca. Se o saco parecer claramente violado ou não estiver intacto, não utilize o medicamento.
- Coloque o saco em dois envelopes de plástico (envolvimento duplo) para evitar o contacto direto com a água.
- Segurando na parte superior do saco de envolvimento fora da água, coloque-o num banho de água a 37 ± 1 °C tendo cuidado para não permitir que a água penetre na selagem. Caso haja fugas durante a descongelação, não utilize o medicamento.

Administração

- Depois de completamente descongelado, retire o saco de Zalmoxis para fora do envolvimento duplo, seque-o e desinfete o exterior.
- Prossiga com a perfusão o mais rapidamente possível, evitando manter o saco no banho de água após a descongelação.
- A totalidade do volume do saco tem de ser administrada por perfusão. O tempo de perfusão recomendado é de cerca de 20-60 minutos.

Após a perfusão

- No final da perfusão, lave o saco 2 ou 3 vezes com uma solução fisiológica utilizando uma técnica esterilizada, a fim de administrar completamente o Zalmoxis.
- Após conclusão da lavagem, o rótulo para o doente específico existente no saco deve ser removido e colado no dossiê do doente específico.
- O saco de criopreservação e qualquer produto não utilizado ou os resíduos contêm organismos geneticamente modificados e devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Não administrar Zalmoxis por perfusão se

- Não tiver recebido o Certificado de Análise.
- O Certificado de Análise estiver marcado como rejeitado.
- O prazo de validade tiver expirado.
- As informações exclusivas sobre o doente indicadas no saco de perfusão não corresponderem às do doente programado.
- A integridade do produto tiver sido violada de qualquer forma.

Prazo de validade e precauções especiais de conservação

- Zalmoxis tem um prazo de validade de 18 meses quando conservado em vapor de azoto líquido.
- Zalmoxis deve ser utilizado imediatamente após remoção do recipiente de envio. Se não for utilizado imediatamente, transfira o saco de Zalmoxis do recipiente de envio para vapor de azoto líquido.
- O prazo de validade após descongelação é de 2 horas.

Medicamento já não autorizado

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO CONDICIONAL E SIMILARIDADE APRESENTADAS PELA AGÊNCIA
EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Medicamento já não autorizado

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.

Medicamento já não autorizado