

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Celule T alogene modificate genetic cu codul unui vector retroviral pentru o formă trunchiată a receptorului cu afinitate scăzută pentru factorul de creștere neuronală uman (Δ LNGFR) și timidin kinaza virusului herpes simplex tip 1 (HSV-TK Mut2).

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă cu Zalmoxis conține un volum de 10-100 ml dispersie congelată într-o concentrație de 5-20 x 10⁶ celule/ml. Celulele sunt de origine umană, modificate genetic cu codul unui vector γ -retroviral incapabil de replicare, pentru genele HSV-TK și Δ LNGFR, astfel încât aceste secvențe să fie integrate în genomul celulelor-gazdă.

Compoziția celulară și numărul final al celulelor va varia în funcție de greutatea pacientului. Pe lângă celulele T, pot fi prezente celule NK și concentrații reziduale de monocite și celule B.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare pungă conține sodiu aproximativ 19,3 mmol (305,63 mg) per doză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă

Dispersie congelată opacă, aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zalmoxis este indicat ca tratament adăugat în transplantul de celule stem hematopoietice haploidentice (TCSH) la pacienți adulți cu risc crescut de malignități hematologice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Zalmoxis trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în TCSH pentru malignități hematologice.

Doze

Doza și schema terapeutică recomandată este de $1 \pm 0,2 \times 10^7$ celule/kg, administrate în perfuzie intravenoasă la un interval de timp de 21-49 de zile de la transplant, în absența reconstituirii imune spontane și/sau a dezvoltării bolii grefă contra gazdă (BGcG). Sunt administrate perfuzii suplimentare la interval de aproximativ o lună, de cel mult patru ori, până când numărul limfocitelor T circulante este egal sau mai mare decât 100 per μ l.

Zalmoxis nu trebuie administrat dacă numărul limfocitelor T circulante este > 100 per μ l în ziua perfuziei planificate după TCSH haploidentic.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. De aceea nu se recomandă utilizarea Zalmoxis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Zalmoxis este destinat exclusiv utilizării ca medicament specific pentru pacient, administrat după TCSH, prin perfuzie intravenoasă.

Zalmoxis trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu durată de 20-60 de minute. Trebuie administrat întregul volum al pungii.

În cazul în care este necesară întreruperea perfuziei, administrarea nu trebuie reluată dacă punga de perfuzie a fost ținută la temperatura camerei (15 – 30 °C) pentru mai mult de 2 ore.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Înainte de perfuzie trebuie confirmat că identitatea pacientului corespunde cu informațiile esențiale unice raportate pe eticheta pungii cu Zalmoxis și în certificatul de analiză (CA) aferent.

Punga trebuie extrasă din azotul lichid, introdusă într-un recipient tip pungă cu pereți dubli și decongelată într-o baie de apă preîncălzită la 37 °C. După decongelarea completă a dispersiei celulare, punga este uscată, dezinfectată și pregătită pentru perfuzarea cu o viteză prescrisă de medic. La terminarea perfuziei, punga este clătită de 2 sau 3 ori cu soluție de clorură de sodiu, pentru administrarea completă a Zalmoxis. Trebuie perfuzat întregul volum al pungii.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reconstituire imună definită printr-o valoare a limfocitelor T circulante ≥ 100 per μ l în ziua perfuziei planificate, în urma TCSH haploidentic.

BGcG care necesită tratament imunosupresor sistemic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Zalmoxis este un medicament specific pentru pacient, care nu trebuie administrat în niciun caz altor pacienți. Zalmoxis nu trebuie administrat în următoarele condiții:

- a) infecții care necesită administrarea de ganciclovir (GCV) sau valganciclovir (VCV) în momentul perfuziei;
- b) BGcG care necesită tratament imunosupresor sistemic;
- c) tratament imunosupresor sistemic curent sau administrarea de factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) după TCSH haploidentic.

Pacienților care întrunesc condiția a) li se poate administra Zalmoxis la 24 de ore după întreruperea tratamentului antiviral; pacienților care întrunesc condițiile b) și c) li se poate administra Zalmoxis după o perioadă adecvată de eliminare („wash out”).

Dispersia perfuzabilă de Zalmoxis $5-20 \times 10^6$ celule/ml conține sodiu 13,3 mmol (305,63 mg) per doză. Acest fapt trebuie avut în vedere pentru pacienții cu o dietă cu restricție de sodiu.

Se recomandă insistent ca la terminarea perfuziei cu Zalmoxis, eticheta de pe medicament să fie dezlipită de pe pungă și anexată la fișa medicală a pacientului.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul manifestării oricărei reacții adverse de gradul 3-4 asociate cu administrarea de Zalmoxis sau a unei reacții adverse de gradul 2 care nu se ameliorează până la gradul 1 sau inferior în cele 30 de zile care urmează.

Zalmoxis este obținut din celule sanguine provenite de la un donator. Chiar dacă donatorilor li se efectuează teste preliminare, iar rezultate sunt negative pentru boli infecțioase transmisibile, trebuie luate măsuri de precauție la manipularea Zalmoxis. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Zalmoxis trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibilitatea transmiterii de boli infecțioase.

Cazuri în care Zalmoxis nu poate fi eliberat/perfuzat

În unele cazuri, este posibil ca pacientului să nu i se poată administra Zalmoxis din cauza unor probleme de fabricație.

Pot să apară cazuri în care medicul curant să considere, totuși, că este de preferat administrarea tratamentului sau să opteze pentru un tratament alternativ.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție la bărbați și femei

Riscul ca virusul să acceseze transmiterea virală verticală este teoretic neglijabil, dar nu exclus. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze în decurs de 14 zile înainte de începerea tratamentului un test de sarcină (din ser sau urină), al cărui rezultat să fie negativ. Pacienții de ambele sexe (care urmează să fie) tratați cu Zalmoxis și partenerii/partenerile acestora trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zalmoxis și pe o perioadă de până la 6 luni după acesta.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Zalmoxis la femeile gravide.

Nu au fost efectuate studii la animale. Nu este de așteptat ca tratamentul să fie necesar în timpul sarcinii, având în vedere utilizarea clinică intenționată în contextul transplantului de măduvă osoasă haploidentică.

Ca măsură de precauție, Zalmoxis nu trebuie administrat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

S-a demonstrat că celulele din Zalmoxis pot rămâne în circulație mai mulți ani după ultima administrare. În eventualitatea unei sarcini, după efectuarea tratamentului cu Zalmoxis, nu se anticipează un efect advers asupra sarcinii sau a dezvoltării fătului, deoarece limfocitele nu trec prin placentă.

Alăptarea

Nu există date privind utilizarea Zalmoxis în timpul alăptării. Celulele sistemului imunitar se excretă în laptele matern în cantități reduse.

Se recomandă evitarea alăptării în timpul sau după tratamentul cu Zalmoxis.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele tratamentului cu Zalmoxis asupra fertilității. Cu toate acestea, schemele terapeutice de condiționare mieloablativă aplicate în contextul transplantului de măduvă osoasă haploidentică sunt asociate cu sterilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zalmoxis nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nu sunt anticipate efecte negative asupra acestui tip de activități, dată fiind farmacologia medicamentului. Statusul clinic al pacientului și profilul RAM al Zalmoxis trebuie avute în vedere la evaluarea capacității pacientului de a efectua sarcini care necesită capacitatea de raționament, abilități motorii sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul clinic TK007, Zalmoxis a fost administrat lunar, maxim patru perfuzii, unui număr de 30 de pacienți cu malignități hematologice cu risc crescut la care s-a efectuat TCSH.

Reacția adversă raportată cel mai frecvent de pacienții tratați cu Zalmoxis în studiul clinic TK007 a fost BGcG acută.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse înregistrate în studiul clinic TK007 sunt enumerate în Tabelul 1 pe aparate, sisteme și organe și după frecvența apariției.

În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacțiile adverse la Zalmoxis înregistrate în studiul TK007

Aparate, sisteme și organe	Frecvența și reacțiile adverse	
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Tulburare limfoproliferativă post-transplant
Tulburări ale sistemului imunitar	BGcG acută (33% dintre pacienți)	BGcG cronică
Tulburări gastro-intestinale		Hemoragie intestinală
Tulburări hepatobiliare		Insuficiență hepatică
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie febrilă Valori scăzute ale hemoglobinei Număr scăzut al trombocitelor

Infecții și infestări		Bronșită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră cu valori mari

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La nivel global, episoadele acute de BGcG s-au produs la 10 pacienți (33%), cu un timp mediu până la debut de 90 de zile după HSCT și de 42 de zile după ultima perfuzie cu celule Zalmoxis. Severitatea episoadelor de BGcG acută a fost de gradul 1 într-un caz (3%), de gradul 2 în șapte (23%), de gradul 3 în un caz (3%) și de gradul 4 în un caz (3%). Toate evenimentele de BGcG acută s-au rezolvat complet după o durată mediană de 12 zile. Numai un singur pacient (3%) a dezvoltat o BGcG cronică extinsă, care s-a produs la 159 de zile după HSCT, respectiv la 129 de zile după ultima perfuzie și s-a rezolvat complet după 107 zile. Nu au existat decese sau complicații pe termen lung asociate cu BGcG. Atât evenimentele de BGcG acute, cât și cele cronice s-au dezvoltat numai la pacienții la care s-a obținut reconstituirea imună.

Pentru tratamentul BGcG asociate cu administrarea Zalmoxis prin activarea genei suicidare, pacienților li s-a administrat GCVintravenos sau VCVoral, mai convenabil pentru pacient. Toate semnele și simptomele de BGcG acută de gradul 2 până la 4 și de BGcG cronică extensivă s-au rezolvat complet după tratamentul cu GCVsau VCV cu o durată mediană de 15 zile. Unui pacient cu BGcG acută de gradul 1 nu i s-a administrat niciun fel de tratament. La șapte pacienți a fost necesară instituirea unui tratament imunosupresor constând din corticosteroizi, micofenolat și/sau ciclosporină.

Copii și adolescenți

Până în prezent nu a fost studiat niciun grup specific de copii și adolescenți. Un singur adolescent cu vârsta de 17 ani cu limfom limfoblastic cu celule T a fost tratat în studiul TK007 cu două perfuzii cu Zalmoxis. Nu au fost raportate reacții adverse pentru acest pacient.

Alte categorii speciale de pacienți

În studiul clinic TK007, o singură femeie cu vârsta de 66 de ani a fost tratată cu o perfuzie cu Zalmoxis. Pacienta nu a manifestat nicio reacție adversă. Nu au fost stabilite niciun fel de implicații ale utilizării Zalmoxis la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt cunoscute simptomele de supradozaj. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați strict pentru semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Mecanismul principal de acțiune al Zalmoxis se bazează pe capacitatea sa de a grefa și stimula reconstituirea imună.

Zalmoxis este constituit din limfocite T de la donator, modificate genetic pentru a exprima HSV-TK Mut2 ca genă suicidală. Aceasta permite distrugerea selectivă a celulelor în faza de diviziune, la administrarea promedicamentului GCV care este fosforilat enzimatic sub acțiunea HSV-TK într-un analog trifosfat activ. GCV trifosfat inhibă competitiv încorporarea deoxiguanozinei trifosfat (dGTP) în elongarea ADN-ului, cauzând astfel moartea celulelor proliferative.

În cazul apariției BGcG, vor fi administrate GCV/VCV. Limfocitele T activate transduse care cauzează BGcG trebuie să convertească GCV la forma sa toxică, intrând astfel în apoptoză. Această strategie permite atacarea directă a acelor limfocite T care inițiază răspunsul BGcG.

Efecte farmacodinamice

Pe ansamblu, în studiul clinic TK007, celor 30 de pacienți tratați li s-a administrat prima perfuzie cu celule Zalmoxis după un timp median de 43 de zile de la data HSCT. Intervalul mediu de timp dintre prima perfuzie și perfuziile ulterioare cu celule Zalmoxis a fost de 30 de zile.

Pacienții care au atins reconstituirea imună au prezentat un număr de celule $CD3^+ \geq 100/\mu l$, la o durată mediană de 77 de zile după HSCT.

În particular, în cazul reconstituirii imune, Zalmoxis reprezintă un procent mare din limfocitele circulante, în timp ce la momentele de evaluare ulterioare, proporția de Zalmoxis scade progresiv, iar limfocitele care nu au fost transduse se extind din precursorii derivați din celulele donate. La un an după administrarea Zalmoxis, repertoriul de celule T nou reconstituite este dominat de celule care nu au fost transduse, provenind de la donator, care au afișat un model policlonal comparabil cu persoanele sănătoase.

Eficacitate și siguranță clinică

Zalmoxis a fost evaluat într-un studiu clinic de faza I/II (TK007) la pacienți adulți cu malignități hematologice cu risc crescut de recidivă, cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem de la un donator cu incompatibilitate de antigen leucocitar uman (HLA) (haploidentici). Malignitățile hematologice cu risc crescut tratate cu Zalmoxis au inclus leucemia mieloidă acută (LMA), LMA secundară, leucemia limfoblastică acută, sindromul mielodisplastic și limfomul non-Hodgkin. Schema terapeutică a constat în administrarea de limfocite T modificate genetic provenind de la donator (variind de la 1×10^6 până la 1×10^7 celule/kg greutate corporală). Criteriile principale de evaluare ale studiului TK007 au fost de a evalua incidența și timpul până la reconstituirea imună, definite ca număr de $CD3^+$ circulante $\geq 100/\mu l$ la două momente de evaluare consecutive, și incidența BGcG și răspunsul la GCV. Criteriile pentru administrarea de perfuzii cu Zalmoxis au inclus absența reconstituirii imune și a BGcG.

Din totalul de 30 de pacienți cărora le-a fost administrat Zalmoxis, 23 de pacienți (77%) au obținut reconstituire imună, cu un timp median de 31 de zile după prima perfuzie. La pacienții care au obținut reconstituirea imună a fost raportată o incidență a mortalității fără recidivă (NRM) de 17%, 35% dintre acești pacienți fiind indemni de boală după 5 ani și 34% fiind în viață după 10 ani.

Rezultatele unei analize prin comparație pereche (matched-pair) care a inclus 36 de pacienți tratați cu Zalmoxis (22 din studiul TK007 și 14 din faza III în desfășurare a studiului TK008) și 127 pacienți ca grup de control au indicat că pacienții tratați cu Zalmoxis care au supraviețuit primelor 3 săptămâni post-transplant fără recidivă au beneficiat în ceea ce privește supraviețuirea globală (SG) cu 1 an (40% față de 51% ($p=0,03$)) și NRM cu 1 an (42% față de 23% ($p=0,04$)). Nu a existat o diferență semnificativă în ce privește supraviețuirea fără leucemie și riscul de recidivă.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zalmoxis la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în următoarea indicație: tratament adăugat în transplantul de celule hematopoietice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Date fiind natura și destinația intenționată a medicamentului, studiile convenționale de farmacocinetică, inclusiv absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea, nu sunt aplicabile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii convenționale privind evaluarea toxicității, carcinogenității, mutagenității și toxicității asupra funcției de reproducere.

Datele non-clinice privind siguranța obținute în două modele de animale imunodeficiente pentru BGcG nu au indicat un risc special pentru om, însă au permis doar o evaluare foarte limitată a siguranței. Evaluarea *in vitro* a potențialului oncologic indică faptul că riscul de transformare malignă este scăzut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Albumină serică umană
Dimetilsulfoxid

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni, când este păstrat în vapori de azot lichid.

Medicamentul trebuie administrat imediat după decongelare. Durata și condițiile de păstrare după deschidere nu trebuie să depășească 2 ore, la temperatura camerei (15°C - 30 °C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în vapori de azot lichid.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

O doză individuală de tratament, într-o pungă criogenică din etilen-vinil-acetat, cu capacitatea de 50-500 ml, introdusă într-o pungă din plastic și apoi într-o cutie din metal.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Zalmoxis este un medicament specific pentru pacient. Trebuie verificat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile esențiale și unice ale donatorului, înaintea administrării perfuziei.

Zalmoxis este obținut din celule sanguine provenite de la un donator. Chiar dacă donatorilor li se efectuează teste preliminare, iar rezultate sunt negative pentru boli infecțioase transmisibile, trebuie luate măsuri de precauție la manipularea Zalmoxis (vezi pct. 4.4).

Acest medicament conține celule modificate genetic. Reglementările locale privind biosecuritatea, aplicabile pentru astfel de medicamente, trebuie respectate pentru cantitățile de medicament neutilizate sau materialele reziduale.

Suprafețele de lucru și materialele care ar putea să fi intrat în contact cu Zalmoxis trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1121/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNUIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Anterior lansării Zalmoxis în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialelor educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS).

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Zalmoxis toți PDS care sunt de așteptat să prescrie, elibereze și administreze Zalmoxis primesc un document orientativ care conține următoarele elemente-cheie:

1. Informații relevante despre preocupările legate de siguranță legate de boala grefă-contragazdă (BGcG)

Pe durata tratamentului cu Zalmoxis și ulterior, medicul trebuie să fie conștient în orice moment de existența semnelor și simptomelor acute și cronice de BGcG și să se asigure că ganciclovirul sau valganciclovirul sunt disponibile în secție pentru tratamentul precoce al BGcG.

În cazul apariției în orice moment, în timpul tratamentului cu Zalmoxis sau ulterior acestuia, a BGcG în formă acută cu un grad mai mare sau egal cu 2, sau a BGcG în formă cronică, pacientul trebuie tratat cu ganciclovir cu o doză de 10 mg/kg și zi, administrată intravenos în două prize sau cu o doză de valganciclovir 900 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, timp de 14 zile.

În cazul progresiei BGcG după 3 zile de tratament cu ganciclovir sau valganciclovir administrate în monoterapie, se va adăuga un tratament imunosupresor standard.

Zalmoxis trebuie administrat după o perioadă de întrerupere de 24 de ore a ganciclovirului sau valganciclovirului și tratamentului imunosupresor.

2. Informații relevante despre preocupările legate de siguranța administrării concomitente de ganciclovir și valganciclovir

Medicul curant trebuie să se asigure că pacienții nu sunt tratați cu ganciclovir sau valganciclovir în intervalul de 24 de ore care precede administrarea Zalmoxis. În cazul insuficienței renale ar putea fi necesar un interval mai îndelungat.

3. Informații relevante despre preocupările legate de siguranța tratamentului imunosupresor concomitent

Pacienții nu trebuie tratați cu Zalmoxis în caz de:

- debut al BGcG care necesită tratament imunosupresor sistemic

- tratament imunosupresor sistemic curent sau administrarea de factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) după transplantul de celule stem hematopoietice haploidentice

Pacienții pot fi tratați cu Zalmoxis la 24 de ore după întreruperea tratamentului antiviral sau imunosupresor.

Zalmoxis nu trebuie administrat pacienților care urmează un tratament imunosupresor sistemic concomitent, deoarece eficacitatea tratamentului cu Zalmoxis în faza incipientă a reconstituirii imune poate fi redusă. Tratamentul imunosupresor afectează, de asemenea, celulele imunocompetente perfuzate odată cu administrarea Zalmoxis. Administrarea prin perfuzie a acestui medicament va fi precedată de o perioadă adecvată de eliminare.

4. Observații privind importanța raportării reacțiilor adverse la medicament și încurajarea pacienților în sensul înrolării în studiul TK011 (corelat cu registrul EBMT)

Medicamentul nu mai este autorizat

5. O descriere amănunțită, pas cu pas, a procedurii pentru administrarea Zalmoxis, concentrată, de asemenea, pe:

- Condițiile aplicabile încăperii unde se administrează Zalmoxis
- Păstrarea, transportul și decongelarea pungii cu Zalmoxis
- Monitorizarea eficacității Zalmoxis (reconstituirea imună - RI)

În vederea monitorizării RI trebuie efectuate săptămânal analize pentru cuantificarea celulelor CD3⁺, pe durata primei luni de administrare a Zalmoxis. În absența RI, trebuie administrată o doză suplimentară de Zalmoxis, la un interval de 30 de zile, până la un număr de maxim patru doze. În cazul obținerii RI, documentată prin două analize consecutive pentru determinarea numărului de celule cu rezultatul CD3⁺ ≥ 100/μl, tratamentul cu Zalmoxis trebuie oprit.

Obligații pentru finalizarea măsurilor post-autorizare

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): în scopul investigării siguranței și eficacității în practica clinică reală, precum și a siguranței și eficacității pe termen lung la toți pacienții tratați cu Zalmoxis, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele studiului TK011, utilizând registrul EBMT, incluzând toți pacienții tratați cu Zalmoxis. Informările privind progresul trebuie depuse anual, cu reînnoirea anuală. Raportul studiului clinic trebuie depus până în trimestrul 4 al anului 2022.	T4 2022

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
DAPP trebuie să finalizeze în intervalul specificat următoarele măsuri: Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zalmoxis ca tratament adăugat în transplantul de celule stem hematopoietice haploidentice la pacienți adulți cu malignități hematologice cu risc crescut, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului TK008, un studiu de faza III randomizat privind TCSH haploidentice, efectuat cu o strategie de tip „add-back” de limfocite HSV-Tk de la donator, la pacienți cu leucemie acută cu risc crescut. În plus, la PSUR vor fi anexate informări privind recrutarea. Raportul studiului clinic trebuie depus până în martie 2021.	Martie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celule/ml
dispersie perfuzabilă

Celule T alogene modificate genetic cu codul unui vector retroviral pentru o formă trunchiată a receptorului cu afinitate scăzută pentru factorul de creștere neuronală uman (ΔLNGFR) și timidin kinaza virusului herpes simplex tip 1 (HSV-TK Mut2)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Punga conține un volum de 10-100 ml dispersie congelată, cu o concentrație de 5-20 x 10⁶ celule/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă
Volumul pungii: _____ ml
Doza: 1 x 10⁷ celule/kg
Concentrația: ____ x 10^x celule/ml
Numărul total de celule: ____ x 10^x

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament specific pentru pacient, care nu trebuie administrat altor pacienți.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore, la temperatura camerei (15°C - 30 °C)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în vapori de azot lichid.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule modificate genetic. Reglementările locale privind biosecuritatea aplicabile pentru astfel de medicamente trebuie respectate pentru cantitățile de medicament neutilizate sau materialele reziduale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1121/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
Cod pacient:
Cod donator:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PUNGĂ DIN PLASTIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celule/ml
dispersie perfuzabilă

Celule T alogene modificate genetic cu codul unui vector retroviral pentru o formă trunchiată a receptorului cu afinitate scăzută pentru factorul de creștere neuronală uman (ΔLNGFR) și timidin kinaza virusului herpes simplex tip 1 (HSV-TK Mut2)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Punga conține un volum de 10-100 ml dispersie congelată cu o concentrație de 5-20 x 10⁶ celule/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă
Volumul pungii: _____ ml
Doza: 1 x 10⁷ celule/kg
Concentrația: ____ x 10^x celule/ml
Numărul total de celule: ____ x 10^x

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament specific pentru pacient, care nu trebuie administrat altor pacienți.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (15°C - 30 °C)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în vapori de azot lichid.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule modificate genetic. Reglementările locale privind biosecuritatea aplicabile pentru astfel de medicamente trebuie respectate pentru cantitățile de medicament neutilizate sau materialele reziduale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1121/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
Cod pacient:
Cod donator:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Nu este cazul

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

Data de expirare:.
Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
Cod pacient:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Numărul total de celule: ____ x 10^x

6. ALTE INFORMAȚII

MolMed SpA

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă

Celule T alogene modificate genetic cu codul unui vector retroviral pentru o formă trunchiată a receptorului cu afinitate scăzută pentru factorul de creștere neuronală uman (Δ LNGBR) și timidin kinaza virusului herpes simplex tip 1 (HSV-TK Mut2)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau unui medic cu experiență în tratamentul medical al cancerului sângelui.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau unui medic cu experiență în tratamentul medical al cancerului sângelui. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zalmoxis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Zalmoxis
3. Cum vi se administrează Zalmoxis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zalmoxis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. CE ESTE ZALMOXIS PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Zalmoxis constă din celule albe din sânge, numite celule T, obținute de la donator. Aceste celule vor fi modificate genetic prin introducerea unei gene „sinucigașe” (HSV-TK Mut2) în codul lor genetic, genă care poate fi activată mai târziu, în cazul apariției bolii grefă-contra-gazdă. Acest lucru va asigura faptul că celulele pot fi eliminate, înainte de a putea provoca vătămarea celulelor pacientului. Zalmoxis este destinat utilizării la adulți cu anumite tumori ale sângelui, denumite malignități hematologice cu risc crescut. Zalmoxis este administrat după transplantul haploidentic de măduvă osoasă (transplant de celule hematopoietice). Haploidentic înseamnă că celulele au fost obținute de la un donator ale cărui țesuturi sunt parțial compatibile cu țesutul pacientului. Zalmoxis este administrat pentru a preveni o complicație care apare la transplanturile care nu sunt complet compatibile, cunoscută sub denumirea de „boala grefă-contra-gazdă”, în care celulele donatorului atacă celulele proprii ale pacientului.

2. CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA ZALMOXIS

Nu utilizați Zalmoxis:

- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă înainte de perfuzie, valoarea limfocitelor CD3⁺ din analizele dumneavoastră este egală sau mai mare de 100 per μ l
- dacă aveți boală grefă-contra-gazdă, care necesită tratament cu medicamente pentru suprimarea sistemului dumneavoastră imunitar.

Atenționări și precauții

Zalmoxis este un medicament specific pentru pacient, care nu trebuie administrat în niciun caz altor pacienți.

Medicul dumneavoastră va supraveghea îndeaproape administrarea tratamentului. Înainte să utilizați Zalmoxis, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- prezentați infecții care necesită administrarea de ganciclovir (GCV) sau valganciclovir (VCV) (medicamente antivirale) în momentul perfuziei. În acest caz, tratamentul cu Zalmoxis trebuie amânat până după 24 de ore de la încheierea tratamentului antiviral.
- dacă aveți boală grefă-contra-gazdă, care necesită tratament cu medicamente pentru suprimarea sistemului dumneavoastră imunitar.
- dacă luați medicamente pentru suprimarea sistemului dumneavoastră imunitar sau dacă luați G-CSF (care stimulează producerea de celule sanguine în măduva osoasă) după ce vi s-a efectuat un transplant de celule stem. În acest caz, Zalmoxis poate fi administrat după o perioadă adecvată de eliminare (timpul necesar pentru a elimina medicamentul din organismul dumneavoastră).
- dacă ați manifestat anterior orice reacție adversă în urma administrării de Zalmoxis și aceasta nu s-a rezolvat în decurs de 30 de zile de la apariția sa.

Când nu poate fi administrat Zalmoxis

În unele cazuri, este posibil să nu vi se poată administra o perfuzie programată cu Zalmoxis. Motivul poate fi o problemă de fabricație.

În astfel de cazuri, medicul dumneavoastră va fi informat și este posibil să considere că este de preferat administrarea tratamentului sau ar putea selecta un tratament alternativ pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

În prezent nu sunt disponibile date pentru acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea Zalmoxis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Zalmoxis împreună cu alte medicamente

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Siguranța utilizării Zalmoxis nu a fost demonstrată în timpul sarcinii și alăptării.

Zalmoxis nu trebuie utilizat la femeile gravide sau care alăptează.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Zalmoxis și până la 6 luni după tratament.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zalmoxis nu ar trebui să aibă nicio influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, evaluați-vă cu atenție starea de sănătate generală atunci când aveți în vedere efectuarea de activități care necesită capacitatea de raționament, abilități motorii sau cognitive.

Zalmoxis conține sodiu

Dispersia perfuzabilă de Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celule/ml conține sodiu 13,3 mmol (305,63 mg) per doză. Acest fapt trebuie avut în vedere pentru pacienții cu o dietă cu restricție de sodiu.

3. CUM VI SE ADMINISTREAZĂ ZALMOXIS

Zalmoxis poate fi prescris și administrat numai într-un spital, de către un medic sau o asistentă care este instruit(ă) pentru administrarea acestui medicament. Informațiile practice pentru medic sau asistentă, privind manipularea și administrarea Zalmoxis, pot fi găsite la finalul acestui prospect.

Zalmoxis a fost fabricat special pentru dumneavoastră și nu poate fi administrat niciunui alt pacient. Cantitatea de celule ce vor fi administrate depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Doza corespunde unui număr de $1 \pm 0,2 \times 10^7$ celule/kg.

Zalmoxis este administrat intravenos (într-o venă) sub formă de perfuzie prin picurare, cu durată de aproximativ 20-60 de minute, într-un interval de timp de 21-49 de zile de la transplant. Perfuziile suplimentare sunt administrate o dată pe lună, timp de cel mult 4 luni. Decizia de a continua cu tratamentul următor este luată de medicul dumneavoastră, ea depinzând de statusul dumneavoastră imunitar.

Dacă vi se administrează mai mult Zalmoxis decât trebuie

Deoarece acest medicament este prescris de un medic, fiecare doză este pregătită exclusiv pentru dumneavoastră, iar fiecare preparare presupune o singură doză. Este puțin probabil să vi se administreze prea mult.

Dacă uitați să utilizați Zalmoxis

Acest medicament este prescris de un medic și este administrat într-un spital, sub supraveghere strictă și în baza unui program prestabilit, astfel încât nu puteți uita doza dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave și pot duce la spitalizare.

Dacă aveți orice întrebări despre simptome sau reacții adverse sau dacă sunteți îngrijorat(ă) din cauza oricărui simptom,

→ adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Boala grefă-contra-gazdă (o complicație care se poate produce după un transplant de celule stem sau măduvă osoasă, în care celulele nou transplantate ale donatorului atacă celulele pacientului).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Tulburare limfoproliferativă post-transplant (creștere a numărului celulelor albe din sânge, în urma unui transplant)
- Boală cronică grefă-contra-gazdă (o complicație care se poate produce după un transplant de celule stem sau măduvă osoasă, în care celulele nou transplantate ale donatorului atacă celulele pacientului).
- Hemoragie intestinală (sângerare în intestine)
- Insuficiență hepatică (funcționarea necorespunzătoare a ficatului)
- Neutropenie febrilă (febră asociată cu reducere a numărului de celule albe din sânge)
- Scădere a valorii hemoglobinei (reducere a numărului de celule roșii din sânge)
- Scădere a numărului trombocitelor (reducere a numărului trombocitelor din sânge)
- Bronșită (infecție a plămânilor)
- Febră cu valori mari

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ oriceposibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ZALMOXIS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor

Nu utilizați acest medicament după data de expirare însoțită pe recipient. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în vapori de azot lichid.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată imediat după decongelare. Timpul maxim scurs între decongelare și perfuzie este de 2 ore, la temperatura camerei (15 °C - 30 °C).

Ambalajul este verificat pentru prezența oricăror anomalii pe cutia exterioară, iar eticheta este verificată pentru corespondența pacient/donator.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat ca material cu pericol biologic, care conține microorganisme modificate genetic, în conformitate cu reglementările locale.

Personalul spitalului este responsabil pentru păstrarea corectă a medicamentului atât înainte, cât și în timpul utilizării sale, precum și pentru eliminarea corectă.

6. CONȚINUTUL AMBALAJULUI ȘI ALTE INFORMAȚII

Ce conține Zalmoxis

Substanța activă constă din celule T alogene modificate genetic cu codul unui vector retroviral pentru o formă trunchiată a receptorului cu afinitate scăzută pentru factorul de creștere neuronală uman (Δ LNGFR) și timidin kinaza virusului herpes simplex tip 1 (HSV-TK Mut2).

Fiecare pungă conține un volum de 10-100 ml dispersie congelată cu o concentrație de $5-20 \times 10^6$ celule/ml.

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, albumină serică umană și dimetilsulfoxid (vezi pct. 2).

Cum arată Zalmoxis și conținutul ambalajului

Zalmoxis este o dispersie perfuzabilă de celule, cu aspect de dispersie de celule opacă, aproape albă, congelată.

Zalmoxis este furnizat sub forma unei doze individuale de tratament într-o pungă criogenică din etilen-vinil-acetat cu capacitatea de 50-500 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanții

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Informații practice pentru personalul medical sau profesioniștii din domeniul sănătății, privind manipularea și administrarea Zalmoxis.

Zalmoxis trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice pentru malignități hematologice.

Este important să citiți în întregime conținutul acestei proceduri înainte de administrarea Zalmoxis.

Doza și ciclul de tratament

O pungă conține celule T provenite de la donator, modificate genetic pentru a exprima HSV-TK și Δ LNGFR, într-o concentrație de $5-20 \times 10^6$ celule/ml.

Ciclul de tratament constă din maxim patru perfuzii, la interval de aproximativ o lună. Decizia de a continua cu un nou tratament depinde de statusul reconstituirii imune a pacientului, care este obținută atunci când valoarea limfocitelor T circulante este egală sau mai mare decât 100 pe μ l.

Instrucțiuni privind manipularea

Înainte de a manipula sau administra Zalmoxis

- Zalmoxis este expediat direct la unitatea medicală unde va fi administrată perfuzia. Transportul se efectuează în vapori de azot lichid. Punga este introdusă într-o a doua pungă (ambalajul intermediar), iar aceasta este plasată într-o cutie din aluminiu (ambalajul secundar). Întregul ambalaj este fixat într-un recipient cu azot lichid, conceput pentru a menține temperatura adecvată în cursul transportului și depozitării, până la momentul perfuziei. În cazul în care medicamentul nu este pregătit imediat pentru perfuzie, pungă trebuie transferată în vapori de azot lichid. A nu se iradia.
- Zalmoxis este preparat din sânge uman provenit de la un donator specific și constă din celule modificate genetic. Donatorii sunt testați pentru microorganismele infecțioase transmisibile, în conformitate cu reglementările locale aplicabile. Cu toate acestea, riscul de transmitere a virusurilor infecțioase la profesioniștii din domeniul sănătății nu poate fi exclus în totalitate. În consecință, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia măsuri de precauție adecvate (de exemplu, purtarea de mănuși și ochelari) la manipularea Zalmoxis.
- Ambalajele secundar și cel intermediar trebuie examinate pentru a verifica medicamentul și eticheta specifică pentru pacient, situată în partea de sus a cutiei și pe pungă intermediară.

Ce să verificați înaintea perfuziei

- Verificați că Certificatul de analiză care conține datele de identificare a pacientului, data expirării și aprobarea pentru perfuzie a fost primit de la Deținătorul autorizației de punere pe piață.
- Verificați că identitatea pacientului corespunde cu informațiile esențiale și unice ale pacientului, raportate pe pungă cu Zalmoxis și pe Certificatul de analiză.
- După ce pacientul este pregătit pentru perfuzie, inspectați pungă cu Zalmoxis, pentru verificarea integrității. Punga trebuie să aibă aspectul de dispersie de celule opacă, aproape albă, congelată. În cazul în care pungă pare să conțină porțiuni transparente sau să nu fie intactă, nu utilizați medicamentul.
- Introduceți pungă în două pungi din plastic (înveliș dublu) pentru a evita contactul direct cu apă.
- În timp ce țineți partea de sus a pungii suplimentare afară din apă, introduceți-o într-o baie cu apă la 37 ± 1 °C, având grijă ca apă să nu penetreze sigiliul. În cazul producerii de scurgeri înainte de decongelare, nu utilizați medicamentul.

Administrare

- După ce este decongelată complet, extrageți pungă cu Zalmoxis din învelișul dublu, uscați-o și dezinfectați-i exteriorul.
- Administrați perfuzia cât mai curând posibil, evitând să lăsați pungă în baia de apă după decongelare.
- Trebuie administrat întregul volum al pungii. Durata recomandată a perfuziei este de circa 20-60 de minute.

După perfuzie

- La încheierea perfuziei, spălați punga de 2 sau 3 ori cu soluție de ser fiziologic, folosind o tehnică sterilă, pentru a administra complet Zalmoxis.
- După spălare, eticheta specifică pentru pacient trebuie dezlipită și lipită în dosarul specific al pacientului.
- Punga criogenică și orice medicament neutilizat sau materiale reziduale conțin microorganisme modificate genetic și trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

Nu utilizați Zalmoxis dacă

- Nu ați primit Certificatul de analiză.
- Certificatul de analiză este însemnat ca respins.
- Data expirării a trecut.
- Informațiile unice ale pacientului de pe punga pentru perfuzie nu corespund cu cele ale pacientului programat.
- Integritatea medicamentului a fost compromisă în orice fel.

Perioada de valabilitate și precauții speciale pentru păstrare

- Zalmoxis are o perioadă de valabilitate de 18 luni când este păstrat în vapori de azot lichid.
- Zalmoxis trebuie utilizat imediat după extragerea din recipientul pentru transport. În cazul în care nu este utilizat imediat, transferați punga cu Zalmoxis din recipientul pentru transport în vapori de azot lichid.
- Perioada de valabilitate după decongelare este de 2 ore.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ ȘI SIMILARITATEA, PREZENTATE DE AGENȚIA
EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.

Medicamentul nu mai este autorizat