

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Alogénne T bunky geneticky modifikované pomocou retrovírusového vektora kódujúceho skrátenú formu ľudského nízkoafinitného receptora nervového rastového faktora (Δ LNGFR) a tymidín kinázu vírusu herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý vak Zalmoxisu obsahuje objem 10 – 100 ml zmrazenej disperzie v koncentrácii 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml. Bunky sú ľudského pôvodu a sú geneticky modifikované pomocou replikačne defektného γ -retrovírusového vektora kódujúceho gény HSV-TK a Δ LNGFR tak, aby sa tieto sekvencie včlenili do genómu hostiteľských buniek.

Bunkové zloženie a konečný počet buniek sa budú líšiť v závislosti od hmotnosti pacienta. Okrem T buniek môžu byť prítomné aj NK bunky a zvyškové množstvá monocytov a B buniek.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý vak obsahuje približne 13,3 mmol (305,63 mg) sodíka na dávku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Nepriehľadná sivobiela zmrazená disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zalmoxis je indikovaný ako adjuvantná liečba pri haploidentickej transplantácii hemopoetických kmeňových buniek (HSCT) dospelým pacientom s vysokorizikovými hematologickými malignitami (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zalmoxis sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s HSCT pri hematologických malignitách.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka a harmonogram sú $1 \pm 0,2 \times 10^7$ buniek/kg podané ako intravenózna infúzia v časovom intervale 21 – 49 dní od transplantácie v neprítomnosti spontánnej imunitnej obnovy a/alebo rozvoja choroby štetu proti hostiteľovi (GvHD). Ďalšie infúzie sa podávajú v približne jednomesačných intervaloch maximálne štyrikrát dotedy, kým počet cirkulujúcich T lymfocytov nebude rovný 100 na μl alebo vyšší.

Zalmoxis sa nemá podávať, ak je hodnota cirkulujúcich T-lymfocytov ≥ 100 na μl v deň plánovanej infúzie po haploidentickej HSCT.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Zalmoxis sa preto neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Zalmoxis je určený na použitie výlučne ako liek určený pre konkrétneho pacienta a podáva sa po HSCT intravenóznou infúziou.

Zalmoxis sa má podať intravenóznou infúziou v priebehu 20 – 60 minút. Má sa infúzne podať celý objem vaku.

Ak je nutné infúziu prerušiť, nemá sa obnoviť, ak sa infúzny vak uchovával pri izbovej teplote ($15 - 30^\circ\text{C}$) dlhšie ako 2 hodiny.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pred infúziou je nutné potvrdiť, že totožnosť pacienta zodpovedá základným jedinečným informáciám uvedeným na označení vaku so Zalmoxisom a na príslušnom certifikáte o analýze (CoA).

Vak sa má vybrať z kvapalného dusíka, vložiť do dvojvakovej nádoby a rozmraziť vo vodnom kúpeli predhriatom na teplotu 37°C . Po úplnom rozmrazení bunkovej disperzie sa vak osuší, dezinfikuje a je pripravený na infúziu rýchlosťou predpísanou lekárom. Po infúzii sa vak 2-krát až 3-krát prepláchnie roztokom chloridu sodného, aby sa podalo celé množstvo Zalmoxisu. Musí sa infúzne podať celý objem vaku

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Imunitná obnova vymedzená ako počet cirkulujúcich T lymfocytov ≥ 100 na μl v deň plánovanej infúzie po haploidentickej HSCT.

GvHD vyžadujúca systémovú imunosupresívnu liečbu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné informácie

Zalmoxis je liek určený pre konkrétneho pacienta a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Nesmie sa podávať, ak sa vyskytnú tieto stavy:

- infekcie vyžadujúce podanie gancikloviru (GCV) alebo valgancikloviru (VCV) v čase infúzie;
- GvHD vyžadujúca systémovú imunosupresívnu liečbu;
- prebiehajúca systémová imunosupresívna liečba alebo podávanie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF) po haploidentickej HSCT.

Pacientom so stavom a) možno podať Zalmoxis 24 hodín po ukončení antivírusovej liečby. Pacientom so stavmi b) a c) možno podať Zalmoxis po uplynutí dostatočného obdobia vylavenia.

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml bunková infúzna disperzia obsahuje 13,3 mmol (305,63 mg) sodíka na dávku. To sa má vziať do úvahy u pacientov s diétou s kontrolovaným príjmom sodíka.

Dôrazne sa odporúča, aby sa na konci infúzie Zalmoxisu odstránilo z vaku označenie lieku a vložilo sa do hárku so záznamom pacienta.

Liečbu treba ukončiť v prípade výskytu akejkoľvek udalosti 3. až 4. stupňa súvisiacej s podávaním lieku Zalmoxis alebo nežiaducej udalosti 2. stupňa, ktorá sa nevyriešila v 1. alebo nižšom stupni do nasledujúcich 30 dní.

Zalmoxis sa získava z krviniek darcu. Aj keď sa darcovia vopred otestujú a zistí sa, že sú negatívni na prenosné infekčné ochorenia, pri zaobchádzaní so Zalmoxisom sa majú prijať preventívne opatrenia. Zdravotnícki pracovníci manipulujúci s liekom Zalmoxis majú preto prijať príslušné preventívne opatrenia (majú používať rukavice a ochranné okuliare), aby predišli možnému prenosu infekčných ochorení.

Prípady, keď sa liek Zalmoxis nemôže dodávať/podávať v infúzii

V niektorých prípadoch pacient nemusí byť schopný užívať liek Zalmoxis pre problémy vo výrobe.

Môžu sa vyskytnúť prípady, keď ošetrojúci lekár bude považovať za lepšie podávať liečbu alebo zvoliť alternatívnu liečbu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/mužská a ženská antikoncepcia

Riziko šírenia vírusu vertikálnym vírusovým prenosom je teoreticky zanedbateľné, hoci nie je vylúčené. Ženy vo fertilnom veku musia v priebehu 14 dní pred začiatkom liečby poskytnúť negatívny tehotenský test (sérum alebo moč). Pacienti i pacientky, ktorí sa liečia (budú liečiť) Zalmoxisom, a ich partneri musia počas liečby Zalmoxisom a v priebehu 6 mesiacov po nej používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Zalmoxisu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sa neuskutočnili. Vzhľadom na určené klinické použitie v kontexte haploidentickej transplantácie kostnej drene sa neočakáva nutnosť liečby počas gravidity.

Ako preventívne opatrenie sa Zalmoxis nesmie podávať počas gravidity a ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Preukázalo sa, že bunky Zalmoxisu môžu cirkulovať v krvnom obehú aj niekoľko rokov po poslednom podaní. V prípade gravidity po liečbe Zalmoxisom sa neočakáva výskyt nežiaducich účinkov na graviditu a vyvíjajúci sa plod, lebo lymfocyty neprechádzajú placentou.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii údaje o použití Zalmoxisu počas dojčenia. Imunitné bunky sa vylučujú do ľudského mlieka v malých množstvách.

Počas liečby Zalmoxisom alebo po nej sa odporúča nedojsť.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve liečby Zalmoxisom na fertilitu. Myeloablatívne prípravné režimy vykonané v kontexte haploidentickej transplantácie kostnej drene sú však spojené so sterilitou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zalmoxis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na základe farmakológie lieku sa nepredpokladajú žiadne škodlivé účinky na tieto činnosti. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať úlohy vyžadujúce úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti sa má vziať do úvahy klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií Zalmoxisu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinickej štúdii TK007 30 pacientov s vysokorizikovými hematologickými malignitami, ktorí podstúpili HSCT, dostávalo Zalmoxis raz mesačne, a to maximálne štyri infúzie. Najčastejšou nežiaducou reakciou hlásenou pacientmi liečenými Zalmoxisom v klinickom skúšaní TK007 bola akútna GvHD.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky zaznamenané v klinickej štúdii TK007 sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu.

V každom zoskupení frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie Zalmoxisu zaznamenané v štúdii TK007

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduce reakcie	
	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha
Poruchy imunitného systému	Akútna GvHD (33 % pacientov)	Chronická GvHD
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Krvácanie do tenkého čreva
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zlyhanie pečene
Poruchy krvi a lymfatického systému		Febrilná neutropénia Znížená hladina hemoglobínu Znížený počet trombocytov
Infekcie a nákazy		Bronchitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Celkovo sa akútne epizódy GvHD vyskytli u 10 pacientov (33 %) s mediánom času nástupu 90 dní po HSCT a 42 dní po poslednej infúzii buniek Zalmoxisu. Závažnosť akútnej GvHD bola v jednom prípade (3 %) na 1. stupni, v siedmich prípadoch (23 %) na 2. stupni, v jednom prípade (3 %) na 3. stupni a v jednom prípade (3 %) na 4. stupni. Všetky udalosti akútnej GvHD sa v plnej miere vyriešili po období s mediánom trvania 12 dní. Len u jedného pacienta (3 %) sa rozvinula rozsiahla chronická GvHD, ktorá sa objavila po 159 dňoch od HSCT a 129 dňoch od poslednej infúzie a v plnej miere sa vyriešila po 107 dňoch. Nevyskytli sa žiadne prípady smrti ani dlhodobých komplikácií

v súvislosti s GvHD. Udalosti akútnej i chronickej GvHD sa vyskytli len u pacientov, ktorí dosiahli imunitnú obnovu.

Na účely liečby GvHD súvisiacej so Zalmoxisom prostredníctvom aktivácie samovražedného génu pacienti dostali intravenózne GCV, prípadne perorálne VCV, ktorý je pre pacienta pohodlnejší. Všetky prejavy a príznaky akútnej a rozsiahlej chronickej GvHD 2. až 4. úrovne v plnej miere odoznili po liečbe GCV alebo VCV s mediánom trvania 15 dní. Jeden pacient s akútnou GvHD 1. úrovne nedostal žiadnu liečbu. U siedmych pacientov bolo nutné pridať imunosupresívnu liečbu zloženú zo steroidov, mykofenolátu a/alebo cyklosporínu.

Pediatrická populácia

V súčasnosti sa neskúmala žiadna osobitná pediatrická skupina. V rámci skúšania TK007 bol liečený len jeden 17-ročný muž postihnutý T-lymfoblastovým lymfómom, a to dvoma infúziami Zalmoxisu. U tohto pacienta neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie.

Iné osobitné populácie

V klinickej štúdii TK007 bola liečená len jedna 66-ročná žena, a to jednou infúziou Zalmoxisu. U pacientky sa nevyskytli žiadne nežiaduce reakcie. Neboli stanovené žiadne následky použitia Zalmoxisu u pacientov vo veku 65 rokov a starších.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania nie sú známe. V prípade predávkovania sa pacienti majú podrobne monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov nežiaducich reakcií a ihneď sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastické lieky, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Primárny mechanizmus účinku Zalmoxisu spočíva v jeho schopnosti vštepiť a stimulovať imunitnú obnovu.

Zalmoxis sa skladá z T lymfocytov darcu, ktoré boli geneticky modifikované tak, aby exprimovali HSV-TK Mut2 ako samovražedný gén. To umožňuje selektívne zabíjanie deliacich sa buniek po podaní prekursora liečiva GCV, ktorý sa prostredníctvom HSV-TK enzymaticky fosforyluje na aktívny trifosfátový analóg. GCV-trifosfát kompetitívne inhibuje začleňovanie deoxyguanozíntrifosfátu (dGTP) do predlžujúcej sa DNA, čím zabíja proliferujúce bunky.

V prípade výskytu GvHD sa podá GCV/VCV. Aktivované transdukované T lymfocyty, ktoré spôsobujú GvHD, by mali konvertovať GCV na jeho toxickú formu, v dôsledku čoho podľahnú apoptóze. Táto stratégia umožňuje priame zacielenie tých T lymfocytov, ktoré spúšťajú odpoveď GvHD.

Farmakodynamické účinky

Celkovo v klinickej štúdii TK007 30 liečených pacientov dostalo prvú infúziu buniek Zalmoxisu v čase s mediánovou hodnotou 43 dní od dátumu HSCT. Medián časového intervalu medzi prvou a nasledujúcou infúziou buniek Zalmoxisu bol 30 dní.

Pacienti s imunitnou obnovou dosiahli počet buniek $CD3^+ \geq 100/\mu L$ v čase s mediánovou hodnotou 77 dní po HSCT.

Konkrétne v čase imunitnej obnovy Zalmoxis predstavuje vyšší podiel cirkulujúcich lymfocytov, kým neskôr sa podiel Zalmoxisu postupne znižuje a šíria sa netransdukované lymfocyty z prekursorov odvodených od darcu. Jeden rok od podania Zalmoxisu v novo obnovenom repertoáre T buniek prevládajú netransdukované bunky darcovského pôvodu, ktoré majú polyklonálny charakter porovnateľný so zdravými jedincami.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zalmoxis sa hodnotil v klinickej štúdii fázy I/II (TK007) u dospelých pacientov s hematologickými malignitami s vysokým rizikom relapsu, ktorí dostali transplantáciu kmeňových buniek od (haploidentického) darcu s nezodpovedajúcim ľudským leukocytovým antigénom (HLA).

Hematologické malignity s vysokým rizikom liečené Zalmoxisom zahŕňali akútnu myeloidnú leukémiu (AML), sekundárnu AML, akútnu lymfoblastickú leukémiu, myelodysplastický syndróm a Non-Hodgkinov lymfóm.

Plán liečby sa skladal z podania geneticky modifikovaných T lymfocytov darcu (v rozsahu od 1×10^6 do 1×10^7 buniek/kg telesnej hmotnosti). Hlavnými cieľmi štúdie TK007 bolo vyhodnotiť výskyt a čas do imunitnej obnovy, ktorá bola vymedzená ako počet cirkulujúcich buniek $CD3^+ \geq 100/\mu L$ v dvoch po sebe idúcich pozorovaniach, a výskyt GvHD a odpovede na GCV. Kritériá podania infúzií Zalmoxisu zahŕňali neprítomnosť imunitnej obnovy a zároveň neprítomnosť GvHD.

Spomedzi 30 pacientov, ktorí dostávali Zalmoxis, 23 pacientov (77 %) dosiahlo imunitnú obnovu, pričom medián času bol 31 dní od prvej infúzie. U pacientov, ktorí dosiahli imunitnú obnovu, bola hlásená mortalita bez relapsu (NRM) 17 %, pričom 35 % z týchto pacientov bolo bez ochorenia po 5 rokoch a 34 % žilo aj po 10 rokoch.

Výsledky analýz zodpovedajúcich párov, ktoré zahŕňali 36 pacientov liečených liekom Zalmoxis (22 pacientov zo skúšania TK007 a 14 pacientov z prebiehajúceho skúšania TK008 fázy III) a 127 kontrolných pacientov preukázali, že pacienti liečení liekom Zalmoxis, ktorí prežili prvé 3 týždne po transplantácii bez relapsu, mali lepšie 1-ročné celkové prežitie (OS) (40 % vs 51 % ($p = 0,03$)) a 1-ročnú NRM (42 % vs 23 % ($p = 0,04$)). Nepozoroval sa významný rozdiel v prežití bez leukémie a v pravdepodobnosti výskytu relapsu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zalmoxisom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri tomto stave: adjuvantná liečba pri transplantácii hemopoetických buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Povaha a zamýšľané použitie tohto lieku sú také, že konvenčné farmakokinetické štúdie vrátane štúdií týkajúcich sa absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania sa nevykonávajú.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obvyklé štúdie toxicity, karcinogenity, mutagenity a reprodukčnej toxicity sa nevykonali. Predklinické údaje o bezpečnosti získané v dvoch odlišných modeloch imunodeficientných zvierat pre GvHD neodhalili osobitné riziko pre ľudí, ale umožnili len veľmi obmedzené posúdenie bezpečnosti. Hodnotenie *in vitro* onkologického potenciálu ukázalo, že riziko malígnej transformácie je nízke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
ľudský sérový albumín
dimetylsulfoxid

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov pri uchovávaní vo výparoch kvapalného dusíka.

Liek sa má podať ihneď po rozmrazení. Čas a podmienky uchovávania počas používania nemajú prekročiť 2 hodiny pri izbovej teplote (15 °C – 30 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte vo výparoch kvapalného dusíka.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Jedna samostatná liečebná dávka v 50 – 500 ml etylén-vinyl-acetátovom kryogénnom vaku v plastovom vaku a kovovej krabici.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zalmoxis je liek určený pre konkrétneho pacienta. Totožnosť pacienta musí pred infúziou zodpovedať základným jedinečným informáciám darcu.

Zalmoxis sa získava z krviniek darcu. Aj keď sa darcovia vopred otestujú a zistí sa, že sú negatívni na prenosné infekčné ochorenia, pri zaobchádzaní so Zalmoxisom sa majú prijať preventívne opatrenia (pozri časť 4.4).

Liek obsahuje geneticky modifikované bunky. V súvislosti s nepoužitým liekom alebo odpadovým materiálom sa majú dodržať národné usmernenia týkajúce sa biologickej bezpečnosti, ktoré sa vzťahujú na takéto lieky.

Pracovné povrchy a materiál, ktoré mohli byť v kontakte so Zalmoxisom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58

20132 Milano
Taliansko
+39-02-212771
+39-02-21277220
e-mail: info@molmed.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1121/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Taliansko

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Taliansko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milano
Taliansko

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Taliansko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Zalmoxis na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formu vzdelávacích materiálov pre zdravotníckych pracovníkov (HCP).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Zalmoxis uvedený na trh, všetci HCP, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať Zalmoxis, dostali usmerňovací dokument obsahujúci nasledujúce hlavné prvky:

1. **Príslušné informácie o výhradách týkajúcich sa bezpečnosti v súvislosti s chorobou štepu proti hostiteľovi (GvHD)**

Počas liečby a po liečbe liekom Zalmoxis musí byť lekár informovaný o akútnych a chronických príznakoch a symptómoch GvHD vyskytujúcich sa v akomkoľvek čase a musí zabezpečiť, aby bol na oddelení včasnej liečby GvHD k dispozícii buď ganciklovir, alebo valganciklovir.

Vždy, keď sa počas liečby alebo po liečbe liekom Zalmoxis vyvinie akútna GvHD minimálne 2. stupňa alebo chronická GvHD, pacient musí byť liečený ganciklovirom v dávke 10 mg/kg/deň rozdelená na 2 intravenózne podania, alebo valganciklovirom 900 mg dvakrát denne perorálne počas 14 dní.

V prípade progresie GvHD po 3 dňoch liečby ganciklovirom alebo valganciklovirom v monoterapii má byť pridaná štandardná imunosupresívna liečba.

Zalmoxis má byť podaný 24 hodín po ukončení liečby ganciklovirom alebo valganciklovirom a imunosupresívnej liečby.

2. **Príslušné informácie o výhrade týkajúcej sa bezpečnosti v súvislosti so súbežným podávaním gancikloviru a valgancikloviru**

Ošetrojúci lekár musí zabezpečiť, aby pacienti nedostali ganciklovir alebo valganciklovir do 24 hodín pred podaním lieku Zalmoxis. V prípade zlyhávania obličiek by sa mohol tento interval predĺžiť.

3. **Príslušné informácie o výhrade týkajúcej sa bezpečnosti v súvislosti so súbežnou imunosupresívnou liečbou**

Pacientom sa nemá podávať Zalmoxis v prípade:

- Nástupu GVHD vyžadujúcej systémovú imunosupresívnu liečbu
- Pokračujúcej systémovej imunosupresívnej liečby alebo podávania faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF) po haploidentickej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek

Pacienti by mohli byť liečení liekom Zalmoxis 24 hodín po ukončení antivírusovej alebo imunosupresívnej liečby.

Zalmoxis sa nemá podávať pacientom, ktorí dostávajú súbežnú systémovú imunosupresívnu liečbu, keďže účinnosť liečby liekom Zalmoxis pri skorej imunitnej obnove môže byť znížená. Imunosupresívna liečba ovplyvňuje tiež imunokompetentné bunky podané v infúzii s liekom Zalmoxis. Pred infúziou tohto lieku je potrebné dodržať primeranú dobu vyplavenia.

4. Pripomienky k významu oznamovania nežiaducich reakcií na liek a podpore pacientov, aby sa zúčastnili štúdie TK011 (pri použití registra EBMT)

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

5. Podrobný opis postupu podávania lieku Zalmoxis krok za krokom, ktorý sa zameriava aj na:

- Požiadavky na miesto podávania lieku Zalmoxis
- Uchovávanie, prepravu a rozmrazovanie vaku s liekom Zalmoxis
- Dohľad nad účinnosťou lieku Zalmoxis (imunitná obnova – IR)

Na monitorovanie IR sa majú vykonať kvantifikačné analýzy CD3+ buniek jedenkrát týždenne počas prvého mesiaca po podaní lieku Zalmoxis. V neprítomnosti IR sa má podať ďalšia dávka lieku Zalmoxis s intervalom 30 dní v maximálnom počte štyroch dávok. V prípade dosiahnutia IR dokumentovanej počtom buniek CD3+ $\geq 100/\mu\text{l}$, ktorý sa zistil dvakrát za sebou, sa má liečba liekom Zalmoxis zastaviť.

Povinnosť splniť postregistračné opatrenia

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Na preskúmanie bezpečnosti a účinnosti v reálnej klinickej praxi, ako aj dlhodobej bezpečnosti a účinnosti u všetkých pacientov liečených liekom Zalmoxis, uskutoční MAH štúdiu TK011 použitím registra EBMT zahŕňajúceho všetkých pacientov liečených liekom Zalmoxis a predloží výsledky štúdie. Aktualizácia pokroku sa bude predkladať jedenkrát ročne s každoročným obnovením. Správa z klinickej štúdie bude predložená do 4. štvrťroka 2022.	4. štvrťrok 2022

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná v stanovenom čase ďalej uvedené opatrenia: Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Zalmoxis ako adjuvantnej liečby u dospelých pacientov po haploidentickej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek s vysokorizikovými hematologickými malignitami predloží držiteľ rozhodnutia o registrácii výsledky štúdie TK008, randomizovaného skúšania haploidentickej HSCT vo fáze III s pridaním záložnej stratégie HSV-Tk darcovských lymfocytov u pacientov s vysokorizikovou akútnou leukémiou. Okrem toho budú v správach PSUR predložené aktualizácie zaradovania do skúšania. Správa z klinickej štúdie bude predložená do marca 2021.	marec 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA KRABICA****1. NÁZOV LIEKU**

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia

Alogénne T bunky geneticky modifikované pomocou retrovirusového vektora kódujúceho skrátenú formu ľudského nízkoafinitného receptora nervového rastového faktora (Δ LNGFR) a tymidín kinázu vírusu herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Vak obsahuje objem 10 – 100 ml zmrazenej disperzie v koncentrácii 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Ľudský sérový albumín, dimetylsulfoxid, chlorid sodný.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Objem vaku: _____ ml

Dávka: 1 x 10⁷ buniek/kg

Koncentrácia: _____ x 10^x buniek/ml

Celkový počet buniek: _____ x 10^x

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Liek určený pre konkrétneho pacienta, ktorý sa nemá podávať iným pacientom

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (15 °C – 30 °C)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte vo výparoch kvapalného dusíka

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek obsahuje geneticky modifikované bunky. V súvislosti s nepoužitým liekom alebo odpadovým materiálom sa majú dodržať miestne usmernenia týkajúce sa biologickej bezpečnosti, ktoré sa vzťahujú na takéto lieky.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MolMed S.p.A.
Via Olgettina58
20132 Milano
Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1121/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Šarža:
Kód pacienta:
Kód darcu:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PLASTOVÝ VAK

1. NÁZOV LIEKU

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia

Alogénne T bunky geneticky modifikované pomocou retrovirusového vektora kódujúceho skrátenú formu ľudského nízkoafinitného receptora nervového rastového faktora (Δ LNGFR) a tymidín kinázu vírusu herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Vak obsahuje objem 10 – 100 ml zmrazenej disperzie v koncentrácii 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Ľudský sérový albumín, dimetylsulfoxid, chlorid sodný.
(Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Objem vaku: _____ ml

Dávka: 1 x 10⁷ buniek/kg

Koncentrácia: _____ x 10^x buniek/ml

Celkový počet buniek: _____ x 10^x

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Liek určený pre konkrétneho pacienta, ktorý sa nemá podávať iným pacientom

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (15 °C – 30 °C)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať vo výparoch kvapalného dusíka

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Liek obsahuje geneticky modifikované bunky. V súvislosti s nepoužitým liekom alebo odpadovým materiálom sa majú dodržať miestne usmernenia týkajúce sa biologickej bezpečnosti, ktoré sa vzťahujú na takéto lieky.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MolMed S.p.A.
Via Olgettina58
20132 Milano
Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1121/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Šarža:
Kód pacienta:
Kód darcu:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Neaplikovateľné

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VAK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie:
Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Šarža:
Kód pacienta:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Celkový počet buniek: _____ x 10^x

6. INÉ

MolMed SpA

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia

Alogénne T bunky geneticky modifikované pomocou retrovirusového vektora kódujúceho skrátenú formu ľudského nízkoafinitného receptora nervového rastového faktora (Δ LNNGFR) a tymidín kinázu vírusu herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekára so skúsenosťami s medicínskou liečbou rakoviny krvi.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekára so skúsenosťami s medicínskou liečbou rakoviny krvi. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zalmoxis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Zalmoxis
3. Ako vám bude Zalmoxis podaný
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zalmoxis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. ČO JE ZALMOXIS A NA ČO SA POUŽÍVA

Zalmoxis sa skladá z bielych krviniek nazývaných T bunky, ktoré boli získané od darcu. Tieto bunky sa geneticky modifikujú tak, že do ich genetického kódu sa začlení „samovražedný“ gén (HSV-TK Mut2), ktorý možno aktivovať neskôr v prípade choroby štepu proti hostiteľovi. Tak sa zaistí, aby bolo možné bunky zničiť skôr, ako spôsobia poškodenie buniek pacienta.

Zalmoxis je určený na použitie u dospelých s niektorými nádormi krvi známymi ako vysokorizikové hematologické malignity. Podáva sa po haploidentickej transplantácii kostnej drene (transplantácii hemopoetických buniek). Haploidentická znamená, že bunky boli získané od darcu, ktorého tkanivá čiastočne zodpovedajú tkanivu pacienta. Zalmoxis sa podáva po transplantáciách, pri ktorých si tkanivá úplne nezodpovedajú, ako prevencia komplikácie známej ako „choroba štepu proti hostiteľovi“, pri ktorej bunky darcu útočia na vlastné bunky pacienta.

2. ČO POTREBUJETE VEDIEŤ PREDTÝM, AKO DOSTANETE ZALMOXIS

Nepoužívajte Zalmoxis

- ak ste alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak je pred infúziou vaša hodnota lymfocytov CD3+ na základe testov rovná 100 na μ L alebo vyššia,

- ak trpíte chorobou štepu proti hostiteľovi, ktorá vyžaduje použitie liekov na potlačenie imunitného systému.

Upozornenia a opatrenia

Zalmoxis je liek určený pre konkrétneho pacienta a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom.

Váš lekár bude pozorne dohliadať na liečbu. Pred použitím Zalmoxisu povedzte svojmu lekárovi, ak:

- v čase infúzie trpíte infekciami vyžadujúcimi podanie gancikloviru (GCV) alebo valgancikloviru (VCV) (antivirotiká). V takom prípade sa má liečba Zalmoxisom oddialiť a má sa začať až po 24 hodinách od konca antivírusovej liečby,
- trpíte chorobou štepu proti hostiteľovi, ktorá vyžaduje použitie liekov na potlačenie imunitného systému,
- ak užívate lieky na potlačenie imunitného systému alebo ak užívate G-CSF (ktorý stimuluje kostnú dreň, aby tvorila krvinky) po transplantácii kmeňových buniek. V takom prípade možno Zalmoxis podať po dostatočnom období vyplavenia (čas potrebný na odstránenie lieku z tela),
- ak sa u vás v minulosti vyskytla akákoľvek nežiaduca reakcia po podaní Zalmoxisu, ktorá sa nevyriešila do 30 dní od výskytu.

Kedy Zalmoxis nemožno podať

V niektorých prípadoch sa môže stať, že nebudete môcť dostať naplánovanú infúziu Zalmoxisu. Môže to byť zapríčinené problémami vo výrobe.

V takých prípadoch bude o tom informovaný váš lekár, ktorý možno bude považovať za lepšie podávať liečbu alebo zvoliť pre vás alternatívnu liečbu.

Deti a dospievajúci

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o týchto pacientoch. Použitie Zalmoxisu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa neodporúča.

Iné lieky a Zalmoxis

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Bezpečné používanie Zalmoxisu počas tehotenstva a dojčenia sa nepreukázalo.

Zalmoxis sa nesmie používať u tehotných a dojčiacich žien.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zalmoxisom a v priebehu 6 mesiacov po nej.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zalmoxis by nemal mať žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však uvažujete o tom, že budete vykonávať úlohy vyžadujúce úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, mali by ste zvážiť svoj celkový stav.

Zalmoxis obsahuje sodík

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml bunková infúzna disperzia obsahuje 13,3 mmol (305,63 mg) sodíka na dávku. To sa má vziať do úvahy u pacientov s diétou s kontrolovaným príjmom sodíka.

3. AKO VÁM BUDE ZALMOXIS PODANÝ

Zalmoxis smie predpísať a podať v nemocnici jedine lekár alebo zdravotná sestra vyškolení v oblasti podávania tohto lieku. Praktické informácie o zaobchádzaní so Zalmoxisom a o jeho podávaní určené pre lekára alebo zdravotnú sestru nájdete na konci tejto písomnej informácie.

Zalmoxis bol vyrobený osobitne pre vás a nemôže sa podať žiadnemu inému pacientovi. Množstvo buniek, ktoré sa má podať, závisí od vašej telesnej hmotnosti. Dávka zodpovedá množstvu $1 \pm 0,2 \times 10^7$ buniek/kg.

Zalmoxis sa podáva intravenózne (do žily) ako kvapkajúca infúzia počas približne 20 – 60 minút v časovom intervale 21 – 49 dní po transplantácii. Ďalšie infúzie sa podávajú raz mesačne počas najviac 4 mesiacov. Rozhodnutie o pokračovaní nasledujúcou dávkou prijíma váš lekár a závisí od vášho imunitného stavu.

Ak dostanete viac Zalmoxisu, ako máte

Keďže tento liek predpisuje lekár, každá dávka sa pripravuje len pre vás a každá príprava predstavuje jednu dávku. Je nepravdepodobné, že dostane príliš veľa lieku.

Ak zabudnete použiť Zalmoxis

Liek predpisuje lekár a podáva sa v nemocnici za prísneho dohľadu a vo vopred stanovenom harmonograme, takže na dávku nemôžete zabudnúť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto vedľajších účinkov môžu byť závažné a môžu viesť k hospitalizácii.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa príznakov alebo vedľajších účinkov, alebo ak vás niektoré príznaky znepokojujú
→ ihneď vyhľadajte svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí)

Akútna choroba štepu proti hostiteľovi (komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť po transplantácii kmeňových buniek alebo kostnej drene a pri ktorej novo transplantované bunky darcu napadnú telo pacienta).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- Posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha (nárast počtu bielych krviniek v krvi po transplantácii)

- Chronická choroba štepú proti hostiteľovi (komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť po transplantácii kmeňových buniek alebo kostnej drene a pri ktorej novo transplantované bunky darcu napadnú telo pacienta)
- Intestinálna hemorágia (krvácanie do čreva)
- Zlyhanie pečene (porucha funkcie pečene)
- Febrilná neutropénia (horúčka spojená so znížením počtu bielych krviniek)
- Znížená hladina hemoglobínu (zníženie počtu červených krviniek)
- Znížený počet krvných doštičiek (zníženie počtu krvných doštičiek v krvi)
- Bronchitída (infekcia pľúc)
- Pyrexia (horúčka)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ZALMOXIS

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nádobe. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte vo výparoch kvapalného dusíka.

Infúzny roztok sa má použiť ihneď po rozmrazení. Maximálny čas, ktorý môže uplynúť od rozmrazenia a infúzie, je 2 hodiny pri izbovej teplote (15 °C – 30 °C).

Balenie sa má skontrolovať, či neobsahuje akékoľvek abnormality na vonkajšej krabici, a podľa označenia obalu sa má overiť, či pacient zodpovedá darcovi.

Nepoužitý liek alebo odpad sa má zlikvidovať ako biologicky nebezpečný materiál obsahujúci geneticky modifikované organizmy a v súlade s národnými požiadavkami.

Zamestnanci nemocnice sú zodpovední za správne uchovávanie lieku pred jeho použitím a počas neho, ako aj za správnu likvidáciu.

6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Zalmoxis obsahuje

Liečivo sa skladá z alogénnych T buniek geneticky modifikovaných pomocou retrovirusového vektora kódujúceho skrátenú formu ľudského nízkoafinitného receptora nervového rastového faktora (Δ LNGFR) a tymidín kinázu vírusu herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

Každý vak obsahuje objem 10 – 100 ml zmrazenej disperzie v koncentrácii 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml.

Ďalšie zložky sú chlorid sodný, ľudský sérový albumín a dimetylsulfoxid (pozri časť 2).

Ako vyzerá Zalmoxis a obsah balenia

Zalmoxis je bunková infúzna disperzia, ktorá má vzhľad nepriehľadnej, sivobielej zmrazenej disperzie buniek.

Zalmoxis sa dodáva ako jedna samostatná liečebná dávka v 50 – 500 ml etylén-vinyl-acetátových kryogénnych vakoch.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Taliansko

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Taliansko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplnujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Praktické informácie pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov o zaobchádzaní so Zalmoxisom a o jeho podávaní.

Zalmoxis sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek pri hematologických malignitách.

Dôležité je, aby ste si pred podaním Zalmoxisu prečítali celý tento postup.

Dávka a priebeh liečby

Jeden vak obsahuje T bunky darcu geneticky modifikované tak, aby exprimovali gény HSV-TK and Δ LNGFR, v koncentrácii 5 – 20 x 10⁶ buniek/ml.

Liečba prebieha vo forme maximálne štyroch infúzií v približne jednomesačných intervaloch. Rozhodnutie pokračovať novou liečbou závisí od dosiahnutého stavu imunitnej obnovy pacienta, keď je počet cirkulujúcich T lymfocytov rovný 100 na μ l alebo vyšší.

Pokyny na zaobchádzanie

Pred zaobchádzaním so Zalmoxisom alebo jeho podaním

- Zalmoxis sa dodáva priamo do zdravotníckeho zariadenia, kde sa bude podávať infúzia. Liek sa dodáva vo výparoch kvapalného dusíka. Vak je vložený v druhom vaku (stredná nádoba), ktorý je vložený v hliníkovej krabici (vonkajšia nádoba). Celé balenie je zabezpečené v nádobe s kvapalným dusíkom určenej na udržiavanie vhodnej teploty prepravy a uchovávaní až do času infúzie. Ak sa liek ihneď nepripraví na infúziu, vložte vak do výparov kvapalného dusíka. Nevystavujte žiareniu.
- Zalmoxis sa pripravuje z ľudskej krvi konkrétneho darcu a skladá sa z geneticky modifikovaných buniek. Darcovia sa testujú na prenosné infekčné látky v súlade s príslušnými miestnymi požiadavkami. Riziko prenosu infekčných vírusov na zdravotníckych pracovníkov však nemožno úplne vylúčiť. Zdravotnícki pracovníci preto majú pri zaobchádzaní so Zalmoxisom prijať primerané opatrenia (napr. nosiť rukavice a okuliare).
- Vonkajší a stredný obal sa majú skontrolovať s cieľom overiť označenie lieku a konkrétneho pacienta umiestnené navrchu krabice a na strednom vaku.

Kontrola pred infúziou

- Skontrolujte, či držiteľ rozhodnutia o registrácii dodal osvedčenie o analýze obsahujúce identifikačné údaje pacienta, dátum expirácie a schválenie infúzie.
- Skontrolujte, či totožnosť pacienta zodpovedá základným a jedinečným informáciám o pacientovi uvedeným na vaku so Zalmoxisom a na osvedčení o analýze.
- Keď je pacient pripravený na podanie infúzie, skontrolujte celistvosť vaku so Zalmoxisom. Vak by mal mať vzhľad nepriehľadnej, sivobielej zmrazenej disperzie buniek. Ak sa zdá, že vak obsahuje priehľadné časti alebo nie je neporušený, liek nepoužívajte.
- Vložte vak do dvoch plastových obalov (dvojitý obal), aby nedošlo k priamemu kontaktu s vodou.
- Držte vrchnú časť obalového vaku nad vodou a vak vložte do vodného kúpeľa s teplotou 37 ± 1 °C, pričom dávajte pozor, aby voda neprenikla cez tesnenie. Ak počas rozmrazovania dôjde k úniku, liek nepoužívajte.

Podávanie

- Keď je vak so Zalmoxisom úplne rozmrazený, vyberte ho z dvojitého obalu, osušte ho a dezinfikujte zvonka.
- Čo najrýchlejšie vykonajte infúziu, pričom po rozmrazení nenechávajte vak vo vodnom kúpeli.
- Musí sa infúzne podať celý objem vaku. Odporúčaný čas infúzie je približne 20 – 60 minút.

Po infúzii

- Na konci infúzie 2-krát alebo 3-krát prepláchnite vak fyziologickým roztokom s použitím sterilnej metódy, aby ste podali celý Zalmoxis.
- Po dokončení preplachovania je potrebné odstrániť z vaku označenie konkrétneho pacienta a vlepíť ho do spisu daného pacienta.

- Kryogénny vak a prípadný nepoužitý liek alebo odpadový materiál obsahujú geneticky modifikované organizmy a majú sa zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Nevykonajte infúziu Zalmoxisu

- Ak ste nedostali certifikát o analýze.
- Certifikát o analýze je označený ako zamietnutý.
- Uplynul dátum expirácie.
- Jedinečné informácie o pacientovi na infúznom vaku nezodpovedajú naplánovanému pacientovi.
- Akýmkoľvek spôsobom bola narušená celistvosť lieku.

Čas použiteľnosti a špeciálne upozornenia na uchovávanie

- Zalmoxis má čas použiteľnosti 18 mesiacov pri uchovávaní vo výparoch kvapalného dusíka.
- Zalmoxis sa musí použiť ihneď po vybratí z prepravnej nádoby. Ak sa vak so Zalmoxisom nepoužije ihneď, preneste ho z prepravnej nádoby do výparov kvapalného dusíka.
- Čas použiteľnosti po rozmrazení je 2 hodiny.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ A PODOBNOSTI PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU
AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie