

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Alogenske celice T, gensko spremenjene z retrovirusnim vektorjem, kodirane za skrajšano obliko humanega receptorja živčnega rastnega faktorja z nizko afiniteto (Δ LNGFR-low affinity nerve growth factor receptor) in timidin-kinazo virusa herpesa simpleksa I (HSV-TK Mut2).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena vreča zdravila Zalmoxis vsebuje 10 do 100 ml zamrznjene disperzije v koncentraciji 5 do 20 x 10⁶ celic/ml. Celice so humanega izvora in so gensko spremenjene z replikacijsko okvarjenim γ -retrovirusnim vektorjem, ki kodira gene HSV-TK in Δ LNGFR, tako da se ta zaporedja vgradijo v genom gostiteljskih celic.

Celična zgradba in končno število celic se med bolniki razlikujejo glede na telesno maso. Poleg celic T so lahko prisotne tudi celice NK in rezidualne ravni monocitov in B-celic.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena vreča vsebuje približno 13,3 mmol (305,63 mg) natrija na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje
Neprosojna, belkasta zamrznjena disperzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zalmoxis je indicirano kot dodatno zdravljenje pri haploidentični presaditvi krvotvornih matičnih celic (HSCT-haematopoietic stem cell transplantation) odraslih bolnikov z velikim tveganjem za hematološke malignosti (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zalmoxis je treba dajati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami v HSCT pri hematoloških malignostih.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek in režim dajanja je $1 \pm 0,2 \times 10^7$ celic/kg v obliki infuzije v časovnem intervalu 21 do 49 dni od presaditve, v odsotnosti spontane imunske reaktivacije in/ali razvoja reakcije presadka proti gostitelju (GvHD-graft-versus-host disease). Dodatne infuzije se dajejo v približno enomesečnih intervalih največ štirikrat, dokler ni število limfocitov T v obtoku ≥ 100 na μl ali več.

Zdravila Zalmoxis se ne sme dati, če so T-limfociti v obtoku ≥ 100 na μl na dan načrtovanega infundiranja po haploidentični HSCT.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let), nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila Zalmoxis se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Način uporabe

Zdravilo Zalmoxis se uporablja samo kot zdravilo, specifično za bolnika, po HSCT in se daje v obliki intravenske infuzije.

Zdravilo Zalmoxis je treba intravensko infundirati 20 do 60 minut. Infundirati je treba celotno količino vreče.

Če je treba infundiranje zdravila Zalmoxis prekiniti, se ne sme ponovno začeti, če je infuzijska vreča stala pri sobni temperaturi ($15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) več kot 2 uri.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Pred infundiranjem je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z bistveno edinstveno informacijo o bolniku na nalepki vreče z zdravilom Zalmoxis in na zadevnem analiznem certifikatu (CoA-Certificate of Analysis).

Vrečo je treba vzeti iz tekočega dušika, položiti v vsebnik z dvojno vrečo in odtajati v vodni kopeli pri $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po popolnem odtajanju disperzije celic je vreča po osušitvi in razkužitvi pripravljena na infundiranje s hitrostjo, ki jo predpiše zdravnik. Po infundiranju se vreča 2- do 3-krat splakne z raztopino natrijevega klorida, da se zagotovi dajanje celotne količine zdravila Zalmoxis. Infundirati je treba celotno količino vreče.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Imunska reaktivacija je opredeljena kot limfociti T v obtoku ≥ 100 na μl na dan načrtovanega infundiranja po haploidentični HSCT.

GvHD, zaradi katere je potrebno sistemsko imunosupresivno zdravljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Zalmoxis je zdravilo, specifično za bolnika, in ga v nobenih okoliščinah ni dovoljeno dajati drugim bolnikom. Zdravila ni dovoljeno dajati, če se pojavijo naslednja stanja:

- okužba, zaradi katere je treba dajati ganciklovir (GCV) ali valganciklovir (VCV) v času infundiranja;
- GvHD, zaradi katere je potrebno sistemsko imunosupresivno zdravljenje;
- potekajoče sistemsko imunosupresivno zdravljenje ali dajanje granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja (G-CSF) po haploidentični HSCT.

Bolniki s stanjem a) lahko dobijo zdravilo Zalmoxis 24 ur po prekinitvi protivirusne terapije; bolniki s stanjem b) in c) lahko dobijo zdravilo Zalmoxis po ustreznem obdobju izpiranja.

Zdravilo Zalmoxis 5 do 20 x 10⁶ celic/ml celična disperzija za infundiranje vsebuje 13,3 mmol (305,63 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Močno se priporoča, da se ob koncu infundiranja zdravila Zalmoxis nalepka zdravila odstrani z vreče in vstavi v bolnikovo kartoteko.

Zdravljenje je treba prekiniti ob pojavu katerih koli dogodkov 3. do 4. stopnje, povezanih z dajanjem zdravila Zalmoxis, ali neželenimi učinki 2. stopnje, ki v naslednjih 30. dneh ne izzvenijo do 1. stopnje.

Zdravilo Zalmoxis se pridobi iz krvnih celic darovalcev. Kljub predhodnemu testiranju darovalcev in negativnim izvidom za prenosljive bolezni je pri ravnanju z zdravilom Zalmoxis potrebna previdnost. Zdravstveni delavci morajo pri ravnanju z zdravilom Zalmoxis z ustreznimi previdnostnimi ukrepi (nošenje rokavic in očal) preprečiti možni prenos prenosljivih bolezni.

Primeri, v katerih zdravila Zalmoxis ni mogoče dobaviti/infundirati

V nekaterih primerih bolniki zdravila Zalmoxis morda ne bodo mogli prejeti zaradi težav pri izdelavi.

V nekaterih primerih bo lečeči zdravnik kljub temu presodil, da je bolje zdraviti ali izbrati alternativno zdravljenje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Tveganje za vertikalni prenos virusa zaradi izločanja virusa je teoretično zanemarljivo, ni pa izključeno. Ženske v rodni dobi morajo predložiti negativen test nosečnosti (serumski ali urinski), opravljen v roku 14 dni pred začetkom zdravljenja. Tako bolniki kot bolnice, ki se zdravijo (bodo zdravili) z zdravilom Zalmoxis, in njihovi partnerji morajo med zdravljenjem z zdravilom Zalmoxis in še do 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Zalmoxis pri nosečnicah.

Študij na živalih niso izvedli. Zaradi nameravane klinične uporabe pri haploidentični presaditvi kostnega mozga se potreba po zdravljenju med nosečnostjo ne pričakuje.

Zaradi previdnosti zdravila Zalmoxis ni dovoljeno uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Pokazalo se je, da so lahko celice v zdravilu Zalmoxis v obtoku še več let po zadnjem dajanju. V primeru nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Zalmoxis se neželeni učinki na nosečnost in razvoj zarodka ne pričakujejo, saj limfociti ne prehajajo v posteljico.

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Zalmoxis med dojenjem ni. Imunske celice se v materino mleko izločajo v majhnih količinah.

Med zdravljenjem z zdravilom Zalmoxis ali po njem se dojenje ne priporoča.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Zalmoxis na plodnost. Vendar pa je režim mieloablativnega kondicioniranja, izveden pri haploidentični presaditvi kostnega mozga, povezan s sterilnostjo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zalmoxis nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Na podlagi farmakologije zdravila škodljivi učinki na te aktivnosti ne predvidevajo. Pri tehtanju bolnikove sposobnosti izvajanja nalog, pri katerih so potrebni presoja in motorične ali kognitivne spretnosti, je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Zalmoxis.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinični študiji TK007 je 30 bolnikov z velikim tveganjem za hematološke malignosti, pri katerih so izvedli HSCT, enkrat na mesec največ štirikrat prejelo infuzije zdravila Zalmoxis.

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zalmoxis v kliničnem preskušanju TK007, je bila akutna GvHD.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, zabeleženi v klinični študiji TK007, so naštet v preglednici 1 po organskih sistemih in pogostnosti.

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki zdravila Zalmoxis, ki so jih zabeležili v študiji TK007

Organski sistem	Pogostnost in neželeni učinki	
	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		potransplantacijska limfoproliferativna bolezen
Bolezni imunskega sistema	akutna GvHD (33 % bolnikov)	kronična GvHD
Bolezni prebavil		krvavitev v prebavilih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		odpoved jeter
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		febrilna nevtropenija zmanjšanje vrednosti hemoglobina zmanjšanje števila trombocitov
Infekcijske in parazitske bolezni		bronhitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija

Opis izbranih neželenih učinkov

Po vsem svetu so se akutne epizode GvHD pojavile pri 10 bolnikih (33 %) z mediano časa do začetka 90 dni po haploidentični presaditvi krvotvornih matičnih celic in 42 dni po zadnjem infundiranju celic zdravila Zalmoxis. Resnost akutne GvHD je bila v enem primeru 1. stopnje (3 %), v sedmih primerih 2. stopnje (23 %), v enem primeru 3. stopnje (3 %) in v enem primeru 4. stopnje (3 %). Vsi akutni dogodki GvHD so povsem izzveneli z mediano trajanja 12 dni. Le pri enem bolniku (3 %) se je razvila obširna kronična GvHD, ki se je pojavila 159 dni po haploidentični presaditvi krvotvornih matičnih celic in 129 dni po zadnjem infundiranju, po 107 dneh pa je povsem izzvenela. Smrtnih primerov ali dolgotrajnih zapletov, povezanih z GvHD, ni bilo. Tako akutni kot kronični dogodki GvHD so se razvili le pri bolnikih, ki so dosegli imunsko reaktivacijo.

Za zdravljenje GvHD zaradi zdravila Zalmoxis z aktiviranjem samomorilskega gena so bolniki intravensko prejeli GCV ali peroralno VCV, kot je bilo za bolnika primerneje. Vsi znaki in simptomi akutne in obširne kronične GvHD 2. do 4. stopnje so po mediani trajanja zdravljenja z GCV ali VCV 15 dni povsem izzveneli. En bolnik z akutno GvHD 1. stopnje ni prejel nobenega zdravljenja. Sedem bolnikov je potrebovalo dodatno imunosupresivno zdravljenje, sestavljeno iz steroidov, mikofenolata in/ali ciklosporina.

Pediatrična populacija

Zaenkrat specifične pediatrične skupine niso preučevali. Z dvema infuzijama zdravila Zalmoxis je bil v preskušanju TK007 zdravljen le en 17-letni bolnik moškega spola s limfoblastnim limfomom celic T. Za tega bolnika niso poročali o neželenih učinkih.

Druge posebne populacije

V klinični študiji TK007 je bila z eno infuzijo zdravila Zalmoxis zdravljena le ena 66-letna bolnica. Neželenih učinkov pri tej bolnici ni bilo. Vplivov uporabe zdravila Zalmoxis pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso dokazali.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja niso znani. V primeru prevelikega odmerjanja je treba pri bolnikih skrbno spremljati znake ali simptome neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila proti novotvorbam, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Primarni mehanizem delovanja zdravila Zalmoxis temelji na njegovi sposobnosti, da se "prime" in stimulira imunsko reaktivacijo.

Zdravilo Zalmoxis sestavljajo limfociti T darovalcev, ki so gensko spremenjeni tako, da kot samomorilski gen izražajo HSV-TK Mut2. To omogoča selektivno ubijanje celic, ki se delijo, po dajanju predzdravila GCV, ki se s pomočjo HSV-TK encimatsko fosforilira do analoga aktivnega trifosfata. Trifosfat GCV kompetitivno zavira vgrajevanje deoksigvanozin-trifosfata (dGTP) v podaljšujočo DNA, s čimer ubija množično se celice.

Če se pojavi GvHD, bolnik prejme GCV/VCV. Aktivirani, transducirani limfociti T, ki povzročajo GvHD, GCV pretvorijo v njegovo toksično obliko, kar povzroči apoptozo. Ta strategija omogoča neposredno ciljanje limfocitov T, ki sprožijo odziv GvHD.

Farmakodinamični učinki

Skupaj je bil mediani čas, v katerem je 30 bolnikov, zdravljenih v klinični študiji TK007, prejelo prvo infuzijo celic zdravila Zalmoxis, 43 dni od datuma haploidentične presaditve krvotvornih matičnih celic. Mediana časovnega intervala med prvo in naslednjo infuzijo celic zdravila Zalmoxis je bila 30 dni.

Bolniki z imunsko reaktivacijo so dosegli število celic $CD3^+ \geq 100/\mu l$ v mediani časa 77 dni po haploidentični presaditvi krvotvornih matičnih celic.

Zlasti pri imunski reaktivaciji predstavlja zdravilo Zalmoxis velik delež limfocitov v obtoku, medtem ko se kasneje delež zdravila Zalmoxis progresivno zmanjšuje, netransducirani limfociti pa se razširijo iz predhodnikov darovalcev. Eno leto po dajanju zdravila Zalmoxis v na novo rekonstituiranem repertoarju celic T prevladujejo netransducirane celice darovalskega izvora, ki kažejo poliklonsko strukturo, primerljivo s tisto pri zdravih posameznikih.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Zalmoxis so ovrednotili v klinični študiji (TK007) faze I/II pri odraslih bolnikih s hematološkimi malignostmi, pri katerih je bilo tveganje za ponovitev veliko, in ki so jim presadili matične celice darovalca z neujemajočim humanim levkocitnim antigenom (HLA) (haploidentičnega darovalca). Zelo tvegane hematološke malignosti, zdravljene z zdravilom Zalmoxis, vključujejo akutno mieloično levkemijo (AML), sekundarno AML, akutno limfoblastno levkemijo, mielodisplastični sindrom in ne-Hodgkinov limfom.

Načrt zdravljenja je bil sestavljen iz dajanja gensko spremenjenih limfocitov T darovalca (v razponu od 1×10^6 do 1×10^7 celic/kg telesne mase). Primarni cilj študije TK007 je bilo oceniti incidenco in čas do imunske reaktivacije, kar je bilo opredeljeno kot število $CD3^+ \geq 100/\mu l$ v obtoku v dveh zaporednih opažanjih, in incidenco GvHD ter odgovorom na GCV. Kriteriji za prejemanje infuzij zdravila Zalmoxis so vključevali izostanek imunske reaktivacije in GvHD.

Od 30 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zalmoxis, je pri 23 bolnikih (77 %) prišlo do imunske reaktivacije z mediano časa 31 dni od prve infuzije. Pri bolnikih, ki so dosegli imunsko reaktivacijo, so poročali o smrtnosti brez ponovitve pri 17 %, pri čemer je bilo 35 % od teh bolnikov 5 let preživel brez bolezni in 34 % pa jih je bilo po 10 letih živih.

Rezultati analize usklajenih parov z vključenimi 36 bolniki, ki so dobivali zdravilo Zalmoxis (22 s preskušanja TK007 in 14 s preskušanja TK008 III. faze, ki se poteka) in 127 kontrolnih bolnikov je pokazala, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Zalmoxis, ki so preživel prve 3 tedne po presaditvi brez recidiva, koristi v smislu enoletnega celokupnega preživetja (OS-overall survival) (40 % v primerjavi z 51 % ($p = 0,03$)) in enoletnega NRM (42 % v primerjavi s 23 % ($p = 0,04$)). Značilne razlike glede preživetja brez levkemije in možnosti za recidiv ni bilo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zalmoxis za eno ali več podskupin pediatrične populacije za naslednjo bolezen: dodatno zdravljenje pri presaditvi krvotvornih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Narava in namen uporabe zdravila je taka, da običajne študije farmakokinetike, vključno z absorpcijo, porazdelitvijo, presnovo in izločanjem, niso smiselne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajnih študij toksičnosti, kancerogenosti, mutagenosti ali študij vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opravili.

Predklinični podatki o varnosti, pridobljeni v dveh različnih živalskih modelih z imunsko pomanjkljivostjo za GvHD niso pokazali posebnega tveganja za človeka, vendar je bila mogoča le zelo omejena ocena varnosti. Ocene kancerogenega potenciala *in vitro* kažejo, da je tveganje za maligno transformacijo majhno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
humani serumski albumin
dimetil sulfoksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev pri shranjevanju v hlapih tekočega dušika.

Zdravilo uporabite takoj po odtajanju. Čas in pogoji shranjevanja zdravila, ki se ne uporabi takoj, ne sme biti daljši kot 2 ure pri sobni temperaturi (15 °C do 30 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hlapih tekočega dušika.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

En odmerek za individualno zdravljenje v 50- do 500-ml zamrzovalni vreči iz etilen-vinil-acetata v plastični vreči in nato v kovinski škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Zalmoxis je zdravilo, specifično za bolnika. Ujemanje identitete bolnika je treba pred infundiranjem preveriti z bistveno edinstveno informacijo darovalca.

Zdravilo Zalmoxis se pridobi iz krvnih celic darovalcev. Kljub predhodnemu testiranju darovalcev in negativnim izvidom za prenosljive bolezni je pri ravnanju z zdravilom Zalmoxis potrebna previdnost. (glejte poglavje 4.4).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Za neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate upoštevati lokalna navodila za biološko varnost, ki veljajo za ta zdravila.

Delovno površino in material, ki sta bila morda v stiku z zdravilom Zalmoxis, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1121/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo o obliki in vsebini izobraževalnega gradiva za zdravstvene delavce dogovoril s pristojnim nacionalnim organom pred prihodom zdravila na trg v posamezni državi članici.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Zalmoxis na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Zalmoxis predpisovali, izdajali in dajali, prejeli dokument s smernicami, ki bo vseboval naslednje ključne elemente:

1. Pomembne informacije glede varnosti pri reakciji presadka proti gostitelju (GvHD)

Med zdravljenjem z zdravilom Zalmoxis in po njem se mora zdravnik ob vsakem trenutku zavedati akutnih in kroničnih znakov in simptomov GvHD in zagotoviti, da sta na oddelku za zgodnje zdravljenje GvHD na voljo ganciklovir ali valganciklovir.

Če se kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Zalmoxis ali po njem pojavi akutna GvHD stopnje 2 ali več ali kronična GvHD, je treba bolnika 14 dni zdraviti intravensko z ganciklovirjem v odmerku 10 mg/kg/dan razdeljeno na 2 odmerka ali peroralno z valganciklovirjem 900 mg dvakrat na dan.

V primeru napredovanja GvHD po 3 dneh zdravljenja samo z ganciklovirjem ali valganciklovirjem je treba dodati standardno imunosupresivno zdravljenje.

Zdravilo Zalmoxis je treba dati po 24-urnem obdobju prekinitve dajanja ganciklovirja ali valganciklovirja in imunosupresivnega zdravljenja.

2. Pomembne informacije glede varnosti sočasne uporabe ganciklovirja in valganciklovirja

Lečeči zdravnik mora zagotoviti, da bolnik ganciklovirja ali valganciklovirja ne prejme v 24 urah pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zalmoxis. V primeru ledvične odpovedi bo morda interval daljši.

3. Pomembne informacije glede varnosti sočasne uporabe imunosupresivov

Bolniki zdravila Zalmoxis ne smejo prejeti v primeru:

- nastopa GvHD, zaradi katere je potrebno sistemsko imunosupresivno zdravljenje
- potekajočega sistema imunosupresivnega zdravljenja ali dajanja granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja (G-CSF) po haploidentični presaditvi krvotvornih matičnih celic

Bolnike je možno z zdravilom Zalmoxis zdraviti 24 ur po prekinitvi antivirusnega ali imunosupresivnega zdravljenja.

Zdravila Zalmoxis se ne sme dajati bolnikom s sočasnim sistemskim imunosupresivnim zdravljenjem, saj lahko to zmanjša učinkovitost zdravljenja z zdravilom Zalmoxis pri zgodnji imunski rekonstituciji. Imunosupresivno zdravljenje lahko vpliva tudi na same imunokompetentne celice, infundirane z zdravilom Zalmoxis. Pred infundiranjem tega zdravila je potrebno ustrezno obdobje izpiranja.

4. Opombe o pomenu poročanja neželenih učinkov in spodbujanja bolnikov, da se vključijo v študijo TK011 (povezana z registrom EBMT)

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

5. Podroben opis postopka dajanja zdravila Zalmoxis po korakih, ki se osredotoča tudi na:

- Prostorske zahteve pri dajanju zdravila Zalmoxis
- Shranjevanje, transport in tajanje vreče, ki vsebuje zdravilo Zalmoxis
- Nadzorovanje učinkovitosti zdravila Zalmoxis (imunska rekonstitucija - IR)

Za spremljanje IR je treba prvi mesec po dajanju zdravila Zalmoxis tedensko izvajati analize kvantifikacije celic CD3⁺. V odsotnosti IR je treba dati dodatni odmerek zdravila Zalmoxis v 30-dnevnem intervalu, a največ štiri dodatne odmerke. Če je dosežena IR, kar dokumentirata dve zaporedni števili celic CD3⁺ $\geq 100/\mu\text{l}$, je treba zdravljenje z zdravilom Zalmoxis ustaviti.

Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za preučitev varnosti in učinkovitosti med dejansko klinično uporabo, kot tudi dolgotrajne varnosti in učinkovitosti pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zalmoxis, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pomočjo registra EBMT izvesti študijo TK011, v katero bo vključil vse bolnike, zdravljene z zdravilom Zalmoxis, in predložiti njene rezultate. Posodobitve o napredovanju je treba predložiti letno z letnimi pregledi. Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do 4. četrtnja 2022.	4. četrtnje 2022

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe: Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zalmoxis kot dodatnega zdravljenja pri haploidentični presaditvi krvotvornih matičnih celic odraslih bolnikov z velikim tveganjem za hematološke malignosti mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate za študijo TK008, randomizirano preskušanje III. faze haploidentične presaditve krvotvornih matičnih celic z dodatno strategijo limfocitov HSV-Tk darovalcev pri bolnikih z velikim tveganjem za akutno levkemijo. V PSUR je treba vključevati tudi posodobitve o vključevanju. Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do marca 2021.	Marec 2021

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celic/ml, disperzija za infundiranje

Alogenske celice T, gensko spremenjene z retrovirusnim vektorjem, kodirane za skrajšano obliko človeškega receptorja živčnega rastnega faktorja z nizko afiniteto (Δ LNGFR-low affinity nerve growth factor receptor) in timidin-kinazo virusa herpesa simpleksa I (HSV-TK Mut2).

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vreča vsebuje 10 do 100 ml zamrznjene disperzije v koncentraciji 5 do 20 x 10⁶ celic/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

humani serumski albumin, dimetil sulfoksid, natrijev klorid
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje
Volumen vreče: _____ ml
Odmerek: 1 x 10⁷ celic/kg
Koncentracija: ____ x 10^x celic/ml
Skupno število celic: ____ x 10^x

5. POSTOPEK IN POTA UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila, specifičnega za bolnika, se ne sme dati drugim bolnikom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Rok uporabnosti po odtajanju: 2 uri pri sobni temperaturi (15 °C do 30 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hlapih tekočega dušika.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Za neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate upoštevati lokalna navodila za biološko varnost, ki veljajo za ta zdravila.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/16/1121/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Številka serije:
Koda bolnika:
Koda darovalca:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

PLASTIČNA VREČA

1. IME ZDRAVILAZalmoxis 5-20 x 10⁶ celic/ml, disperzija za infundiranje

Alogenske celice T, gensko spremenjene z retrovirusnim vektorjem, kodirane za skrajšano obliko človeškega receptorja živčnega rastnega faktorja z nizko afiniteto (*ΔLNGFR-low affinity nerve growth factor receptor*) in timidin-kinazo virusa herpesa simpleksa I (HSV-TK Mut2).

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVINZdravilo Zalmoxis vsebuje 10 do 100 ml zamrznjene disperzije v koncentraciji 5 do 20 x 10⁶ celic/ml.**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

humani serumski albumin, dimetil sulfoksid, natrijev klorid
Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje
Volumen vreče: _____ ml
Odmerek: 1 x 10⁷ celic/kg
Koncentracija: _____ x 10^x celic/ml
Skupno število celic: _____ x 10^x

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila, specifičnega za bolnika, se ne sme dati drugim bolnikom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Rok uporabnosti po odtajanju: 2 uri pri sobni temperaturi (15 °C do 30 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hlapih tekočega dušika.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Za neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate upoštevati lokalna navodila za biološko varnost, ki veljajo za ta zdravila.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/16/1121/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Številka serije:
Koda bolnika:
Koda darovalca:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

Navedba ni potrebna

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Datum izteka roka uporabnosti zdravila::
Rok uporabnosti po odtajanju: 2 uri

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Številka serije:
Koda bolnika:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Skupno število celic: ____ x 10^x

6. DRUGI PODATKI

MolMed SpA

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Zalmoxis 5-20 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje

Alogenske celice T, gensko spremenjene z retrovirusnim vektorjem, kodirane za skrajšano obliko človeškega receptorja živčnega rastnega faktorja z nizko afiniteto (Δ LNGBR-low affinity nerve growth factor receptor) in timidin-kinazo virusa herpesa simpleksa I (HSV-TK Mut2).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali z zdravnikom z izkušnjami v zdravljenju krvnega raka z zdravili.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali z zdravnikom z izkušnjami v zdravljenju krvnega raka z zdravili. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zalmoxis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Zalmoxis
3. Kako boste dobili zdravilo Zalmoxis
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zalmoxis
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ZALMOXIS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Zalmoxis sestavljajo bele krvne celice, imenovane celice T, ki so pridobljene od darovalca. Te celice bodo gensko spremenjene z uvedbo "samomorilskega" gena (HSV-TK Mut2) v genetski kod, ki se lahko kasneje aktivira v primeru reakcije presadka proti gostitelju. S tem se zagotovi, da se celice uničijo, preden poškodujejo bolnikove celice.

Zdravilo Zalmoxis se uporablja pri odraslih z nekaterimi tumorji krvi, znanimi kot hematološke malignosti z velikim tveganjem. Daje se po haploidni presaditvi kostnega mozga (presaditev krvotvornih celic). Haploidni pomeni, da so bile celice pridobljene od darovalca s tkivom, ki se je z bolnikovim tkivom ujema le delno. Zdravilo Zalmoxis se daje za preprečevanje zapletov pri presadkih, ki se ne ujema popolnoma, znana kot "reakcija presadka proti darovalcu", kjer celice darovalca napadajo bolnikove lastne celice.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE DOBILI ZDRAVILO ZALMOXIS

Ne uporabljajte zdravila Zalmoxis:

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če je bila pred infundiranjem vrednost limfocitov v testih CD3⁺ 100 na μ l ali več.
- če trpite zaradi reakcije presadka proti gostitelju, zaradi katere morate uporabljati zdravila za zaviranje vašega imunskega sistema.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Zalmoxis je zdravilo, specifično za bolnika, in ga v nobenih okoliščinah ni dovoljeno dajati drugim bolnikom.

Vaš zdravnik bo zdravljenje natančno spremljal. Pred uporabo zdravila Zalmoxis zdravniku povejte, če:

- Imate okužbo, zaradi katere dobivate ganciklovir (GCV) ali valganciklovir (VCV) (protivirusna zdravila) v času infundiranja. V tem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Zalmoxis prestaviti za 24 ur po koncu zdravljenja s protivirusnimi zdravili.
- Če trpite zaradi reakcije presadka proti gostitelju, zaradi katere morate uporabljati zdravila za zaviranje vašega imunskega sistema.
- Če jemljete zdravila za zaviranje imunskega sistema ali če po presaditvi matičnih celic jemljete G-CSF (za spodbujanje kostnega mozga k proizvodnji krvnih celic). V tem primeru se lahko zdravilo Zalmoxis daje po ustreznem obdobju izpiranja (čas, potreben za odstranitev zdravila iz telesa).
- Če ste predhodno imeli kakršne koli neželene učinke po dajanju zdravila Zalmoxis, ki niso izzveneli v 30 dneh od pojava.

Kdaj zdravila Zalmoxis ne smete prejeti

V nekaterih primerih morda ne boste mogli prejeti načrtovane infuzije zdravila Zalmoxis. Razlog za so težave v izdelavi.

V takih primerih bo obveščen vaš zdravnik, ki se lahko kljub temu odloči za zdravljenje ali za vas izbere alternativno zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Trenutno podatkov za te bolnike ni na voljo. Uporaba zdravila Zalmoxis se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Zalmoxis

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Med nosečnostjo in dojenjem varna uporaba zdravila Zalmoxis ni bila dokazana.

Zdravilo Zalmoxis se ne sme uporabljati pri nosečnicah in doječih ženskah.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom Zalmoxis.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zalmoxis ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa bodite pozorni na svoje splošno stanje, če želite opravljati naloge, pri katerih morate biti presodni ali uporabljati motorične in kognitivne spretnosti.

Zdravilo Zalmoxis vsebuje natrij

Zdravilo Zalmoxis 5 do 20 x 10⁶ celic/ml celična disperzija za infundiranje vsebuje 13,3 mmol (305,63 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. KAKO BOSTE DOBILI ZDRAVILO ZALMOXIS

Zdravilo Zalmoxis lahko v bolnišnici predpiše in da samo zdravnik ali medicinska sestra, usposobljena za dajanje tega zdravila. Praktične informacije o ravnanju z zdravilom Zalmoxis in dajanju zdravila Zalmoxis za zdravnike ali medicinske sestre so na koncu tega navodila.

Zdravilo Zalmoxis je bilo izdelano poseben za vas, zato se ga ne sme dati nobenemu drugemu bolniku. Količina celic, ki jih boste prejeli, je odvisna od vaše telesne mase. Odmerek ustreza $1 \pm 0,2 \times 10^7$ celic/kg.

Zdravilo Zalmoxis se daje intravensko (v žilo) v obliki kapalne infuzije, ki traja približno 20 do 60 minut, v časovnem intervalu 21 do 49 dni po presaditvi. Dodatne infuzije se dajejo enkrat na mesec do največ 4 mesece. Odločitev o nadaljevanju z zdravljenjem je povezana z vašim imunskim stanjem in jo sprejme vaš zdravnik.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Zalmoxis, kot bi smeli

Ker to zdravilo predpiše zdravnik, se vsak odmerek pripravi samo za vas; vsakič se pripravi le en odmerek. Ni verjetno, da bi prejeli preveč zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zalmoxis

To zdravilo predpiše zdravnik in se daje v bolnišnici pod natančnim spremljanjem in vnaprej določenem načrtu, zato na odmerek ne morete pozabiti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh neželenih učinkov so lahko resni in povzročijo hospitalizacijo.

Če imate kakršna koli vprašanja o simptomih ali neželenih učinkih ali vas zadevajo kateri koli simptomi

→ se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov)

Akutna reakcija presadka proti gostitelju (zaplet, ki se lahko pojavi po presaditvi matičnih celic ali kostnega mozga, ko na novo presajene darovalske celice napadajo bolnikovo telo).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)

- potransplantacijska limfoproliferativna bolezen (zmanjšano število belih krvnih celic v krvi po presaditvi)
- kronična reakcija presadka proti gostitelju (zaplet, ki se lahko pojavi po presaditvi matičnih celic ali kostnega mozga, ko na novo presajene darovalske celice napadajo bolnikovo telo)
- intestinalna hemoragija (krvavitev v prebavila)
- odpoved jeter (nedelovanje jeter)

- febrilna nevtropenija (zvišana telesna temperatura, povezana z zmanjšanjem števila belih krvnih celic)
- zmanjšana raven hemoglobina (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic)
- zmanjšano število trombocitov (zmanjšanje števila krvnih ploščic)
- bronhitis (okužba pljuč)
- pireksija (zvišana telesna temperatura)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ZALMOXIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hlapih tekočega dušika.

Raztopino za infundiranje je treba infundirati takoj po odtajanju. Med odtajanjem in infundiranjem zdravila lahko pretečeta največ 2 uri pri sobni temperaturi (15 °C do 30 °C).

Preveriti je treba, da je zunanja škatla nepoškodovana, in da se bolnik/darovalec na nalepki ujema.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite kot biološko nevarno snov, ki vsebuje gensko spremenjene organizme, v skladu z lokalnimi predpisi.

Za pravilno shranjevanje zdravila pred in med uporabo ter za pravilno odstranjevanje je odgovorno osebje v bolnišnici.

6. VSEBINA PAKIRANJA IN DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Zalmoxis

Učinkovina so alogenske celice T, gensko spremenjene z retrovirusnim vektorjem, kodirane za skrajšano obliko človeškega receptorja živčnega rastnega faktorja z nizko afiniteto (Δ LNNGFR-low affinity nerve growth factor receptor) in timidin-kinazo virusa herpesa simpleksa I (HSV-TK Mut2).

Ena vreča vsebuje 10 do 100 ml zamrznjene disperzije v koncentraciji 5 do 20 x 10⁶ celic/ml.

Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, humani serumski albumin in dimetil sulfoksid (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Zalmoxis in vsebina pakiranja

Zdravilo Zalmoxis je celična disperzija za infundiranje, ki ima videz neprosojne, belkaste zamrznjene celične disperzije.

Zdravilo Zalmoxis se dobavi kot odmerek za individualno zdravljenje v 50- do 500-ml zamrzovalnih vrečah iz etilen-vinil-acetata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italija
tel. (+39) -02-212771
faks +39-02-21277220
e-pošta info@molmed.com

Izdelovalci

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italija

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.
To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.
Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.
Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenjih.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Praktične informacije za medicinsko ali zdravstveno osebje o ravnanju z zdravilom Zalmoxis in dajanju zdravila

Zdravilo Zalmoxis je treba dajati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami v presaditvi krvotvornih matičnih celic pri hematoloških malignostih.

Pomembno je, da preberete celotno vsebino tega postopka, preden bolniku aplicirate zdravilo Zalmoxis.

Odmerek in potek zdravljenja

Ena vreča vsebuje donatorske celice T, ki so bile gensko spremenjene tako, da izražajo HSV-TK in Δ LNGFR v koncentraciji $5\text{--}20 \times 10^6$ celic/ml.

Potek zdravljenja sestavljajo največ štiri infuzije v približno enomesečnih intervalih. Odločitev o nadaljevanju z novim zdravljenjem je odvisna od stanja imunske reaktivacije, ki ga bolnik doseže, ko je število limfocitov T v obtoku $100 \text{ na } \mu\text{l}$ ali več.

Navodila za ravnanje

Pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila Zalmoxis

- Zdravilo Zalmoxis se pošlje neposredno zdravstveni ustanovi, kjer bo bolnik prejel infuzijo. Pošiljka je shranjena v hlapih tekočega dušika. Vreča je vstavljena v drugo vrečo (vmesni vsebnik), ta pa se položi v aluminijasto škatlo (zunanji vsebnik). Celotna pošiljka se vstavi v vsebnik s tekočim dušikom, kar zagotavlja ustrezen prevoz in temperaturo shranjevanja do trenutka infundiranja. Če se zdravilo ne pripravi takoj za infundiranje, vrečo prenašajte v hlapih tekočega dušika. Ne obsevajte.
- Zdravilo Zalmoxis je pripravljeno iz humane krvi določenega darovalca in sestavljeno iz gensko spremenjenih celic. Darovalci so testirani za povzročitelje nalezljivih bolezni v skladu z veljavnimi lokalnimi zahtevami. Kljub temu tveganja za prenos kužnih virusov na zdravstvene delavce ni možno povsem izključiti. Zato morajo zdravstveni delavci pri ravnanju z zdravilom Zalmoxis uporabljati ustrezne varnostne ukrepe (npr. nositi rokavice in očala).
- Zunanjo in vmesno ovojnino je treba pregledati in se prepričati, da je na vrhu škatle in na vmesni vreči nalepka, specifična za bolnika.

Kaj je treba preveriti pred infundiranjem

- Preveriti je treba, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom poslal analizni certifikat, ki vsebuje identifikatorje za bolnika, datum izteka roka uporabnosti in odobritev za infundiranje.
- Potrditi je treba, da se identiteta bolnika ujema z bistveno edinstveno informacijo o bolniku na vreči z zdravilom Zalmoxis in na analiznem certifikatu.
- Ko je bolnik pripravljen na infundiranje, je treba pregledati, ali je vreča z zdravilom Zalmoxis nepoškodovana. Vreča mora vsebovati neprosojno, belkasto zamrznjeno celično disperzijo. Če ima vreča vidne razpoke ali ni nepoškodovana, zdravila ne uporabljajte.
- Vrečo vstavite v dve plastični ovojnini (dvojni ovoj), da preprečite neposredni stik z vodo.
- Vrhnji konec ovojne vreče držite nad vodo, medtem ko jo vstavite v vodno kopel temperature $37 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$; pazite, da voda ne prodre skozi tesnilo. Zdravila ne smete uporabiti, če vreča med odtajanjem pušča.

Dajanje

- Vrečo s povsem odtajanim zdravilom Zalmoxis vzemite iz dvojnega ovoja, jo osušite in razkužite njeno zunanost.
- Infundirajte takoj, ko lahko, in vreče po odtajanju ne puščajte v vodni kopeli.
- Infundirati je treba celotno količino vreče. Priporočeni čas infundiranja je približno 20 do 60 minut.

Po infundiranju

- Ob koncu infundiranja vrečo 2- ali 3-krat izplaknite s fiziološko raztopino s sterilno tehniko, da zagotovite uporabo celotnega zdravila Zalmoxis.
- Po končanem izplaknjenju je treba nalepko na infuzijski vrečki, specifično za bolnika, odlepiti in nalepiti v bolnikovo kartoteko.
- Zamrzovalno vrečo in neuporabljenega zdravila ali odpadni material, ki vsebuje gensko spremenjene organizme, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Ne uporabljajte zdravila Zalmoxis, če

- niste prejeli analiznega certifikata,
- je analizni certifikat označen kot zavržen,

- se je rok uporabnosti iztekel,
 - se edinstvena informacija o bolniku na infuzijski vrečki ne ujema z bolnikovimi podatki,
- na kakršenkoli način ni več zagotovljena celovitost zdravila.

Rok uporabnosti in posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje zdravila

- Rok uporabnosti zdravila Zalmoxis je 18 mesecev, če se shranjuje v hlapih tekočega dušika.
- Zdravilo Zalmoxis je treba uporabiti takoj po odstranitvi iz transportnega vsebnika. Če se zdravilo Zalmoxis ne uporabi takoj, je treba vrečo iz transportnega vsebnika prestaviti v hlape tekočega dušika.
- Rok uporabnosti po odtajanju je 2 uri.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM TER PODOBNOSTI, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA
ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet