

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Beutel Zalmoxis enthält 10 – 100 ml gefrorene Dispersion in einer Konzentration von 5-20 x 10⁶ Zellen/ml. Die Zellen sind humanen Ursprungs und mit einem replikationsdefektiven γ -retroviralen HSV-TK- und Δ LNGFR-Gene codierenden Vektor genetisch modifiziert, um diese Sequenzen in das Genom der Wirtszellen einzuschleusen.

Die zelluläre Zusammensetzung und die endgültige Anzahl der Zellen ist je nach Gewicht des Patienten unterschiedlich. Neben den T-Zellen können NK-Zellen und Restbestände von Monozyten und B-Zellen vorhanden sein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält ca. 13,3 mmol (305,63 mg) Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Undurchsichtige weißliche gefrorene Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zalmoxis wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit einem hohen Risiko für hämatologische Malignitäten (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zalmoxis darf nur unter der Aufsicht eines in HSCT bei malignen hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge ist folgendermaßen: $1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen Immunrestitution und/oder Entwicklung einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD). Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μl beträgt.

Zalmoxis darf nicht verabreicht werden, wenn die Zahl der zirkulierenden T-Lymphocyten nach einer haploidentischen HSCT am Tag der geplanten Infusion auf Werte ≥ 100 per μl abgefallen ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Zalmoxis wird daher zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zalmoxis ist ausschließlich zur Anwendung als patientenspezifisches Arzneimittel nach einer HSCT bestimmt und wird als intravenöse Infusion angewendet.

Zalmoxis ist intravenös über eine Zeitdauer von 20 – 60 Minuten zu verabreichen. Der gesamte Inhalt des Beutels sollte intravenös verabreicht werden.

Wenn die Infusion unterbrochen werden muss, darf sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel länger als 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C) gehalten wurde.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels
Vor der Infusion muss sichergestellt sein, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Informationen auf dem Etikett des Zalmoxis-Beutels und dem dazugehörigen Analysenzertifikat (CoA) übereinstimmt.

Der Beutel ist aus dem Flüssigstickstoff zu nehmen und in einem Doppelbeutelbehälter in einem vorgewärmten Wasserbad bei 37 °C aufzutauen. Wenn die Zelldispersion vollständig aufgetaut ist, wird der Beutel abgetrocknet, desinfiziert und kann mit der vom Arzt angeordneten Infusionsrate verabreicht werden. Nach der Infusion wird der Beutel 2 bis 3 Mal mit NaCl-Lösung gespült, um Zalmoxis vollständig dem Patienten zuzuführen. Der gesamte Inhalt des Beutels muss intravenös verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Immunrestitution, definiert als ≥ 100 pro μl zirkulierende T-Lymphocyten am Tag der geplanten Infusion nach haploidentischer HSCT.

GvHD, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Zalmoxis ist ein patientenspezifisches Arzneimittel und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Es darf nicht angewendet werden, wenn folgende Umstände eintreten:

- a) Infektionen, die zum Zeitpunkt der Infusion mit Ganciclovir (GCV) oder Valganciclovir (VCV) behandelt werden müssen;
- b) GvHD, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert;

c) laufende systemische immunsuppressive Therapie oder Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) nach haploidentischer HSCT.

Bei Patienten unter a) kann Zalmoxis 24 Stunden nach Absetzen der antiviralen Behandlung angewendet werden; bei Patienten unter b) und c) kann Zalmoxis nach einer angemessenen Auswaschphase angewendet werden.

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion enthält 13,3 mmol (305,63 mg) Natrium pro Dosis. Bei Patienten, die auf natriumarme Ernährung achten müssen, ist dies zu berücksichtigen.

Es wird dringend empfohlen, nach dem Abschluss der Infusion das Produktetikett vom Beutel zu entfernen und in die Patientenakte zu legen.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn nach der Verabreichung von Zalmoxis mit Zalmoxis in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von 3-4 auftreten oder Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von 2 sich nicht innerhalb von 30 Tagen auf einen Schweregrad von 1 oder niedriger zurückbilden.

Zalmoxis wird aus Spenderblutzellen gewonnen. Auch wenn die Spender im Vorfeld auf übertragbare Infektionskrankheiten untersucht, und diese ausgeschlossen werden, ist bei der Handhabung von Zalmoxis Vorsicht geboten. Die medizinischen Fachkräfte, die Zalmoxis handhaben, müssen daher geeignete Vorkehrungen treffen (Handschuhe und Schutzbrille), um einer möglichen Übertragung von Infektionskrankheiten vorzubeugen.

Fälle, bei denen Zalmoxis nicht angewendet / infundiert werden kann

In einigen Fällen kann es vorkommen, dass der Patient Zalmoxis aufgrund von Fertigungsproblemen nicht erhalten kann.

Es kann Fälle geben, bei denen der behandelnde Arzt die Behandlung weiterhin als anstrebenswert beurteilen kann oder sich für eine alternative Behandlung entscheidet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Das Risiko der vertikalen Virusübertragung ist theoretisch sehr gering, kann aber dennoch nicht ausgeschlossen werden. Gebärfähige Frauen müssen innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorlegen. Sowohl Männer als auch Frauen, die mit Zalmoxis behandelt werden (sollen), und ihre Partnerinnen bzw. Partner müssen während der Behandlung mit Zalmoxis (und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung) eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Zalmoxis bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. In Anbetracht der beabsichtigten klinischen Verwendung im Zusammenhang mit einer haploidentischen Knochenmarktransplantation ist kein Bedarf für eine Behandlung während der Schwangerschaft zu erwarten. Vorsichtshalber darf Zalmoxis während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Zalmoxis-Zellen noch Jahre nach der letzten Anwendung zirkulieren können. Im Falle einer Schwangerschaft im Anschluss an eine Behandlung mit Zalmoxis sind negative

Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den sich entwickelnden Fetus nicht zu erwarten, weil Lymphozyten die Plazenta nicht passieren.

Stillzeit

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Zalmoxis während der Stillzeit vor. Immunzellen werden in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wird empfohlen, während oder nach der Behandlung mit Zalmoxis nicht zu stillen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen über die Auswirkungen von Zalmoxis auf die Fertilität vor. Myeloablative Konditionierungstherapien, die im Zusammenhang mit einer haploidentischen Knochenmarktransplantation durchgeführt werden, sind jedoch mit Sterilität assoziiert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zalmoxis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aus der Pharmakologie des Arzneimittels lassen sich keine schädigenden Auswirkungen auf diese Aktivitäten ableiten. Bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten beim Ausführen von Aufgaben, die Urteilsvermögen, motorische und kognitive Fertigkeiten verlangen, ist der klinische Zustand des Patienten und das ADR-Profil von Zalmoxis zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der klinischen Studie TK007 erhielten 30 Patienten mit einem hohen Risiko für hämatologische Malignitäten, die sich einer haploidentischen HSCT unterzogen, monatlich Zalmoxis mit maximal vier Infusionen.

Die häufigste von den in der klinischen Studie TK007 mit Zalmoxis behandelten Patienten gemeldete Nebenwirkung war akute GvHD.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der klinischen Studie TK007 gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklassen und Häufigkeit des Auftretens zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. In der TK007-Studie gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit und Nebenwirkungen	
	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation
Erkrankungen des Immunsystems	Akute GvHD (33 % der Patienten)	Chronische GvHD
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Intestinale Blutung
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberinsuffizienz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Febrile Neutropenie Hämoglobin reduziert Thrombozytenzahl reduziert

Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Insgesamt traten akute Episoden von GvHD bei 10 Patienten (33 %) auf, wobei die mittlere Zeit bis zum Auftreten 90 Tage nach HSCT und 42 Tage nach der letzten Infusion mit Zalmoxis-Zellen betrug. Der Schweregrad der akuten GvHD lag in einem Fall (3 %) bei 1, in sieben Fällen (23 %) bei 2, in einem Fall (3 %) bei 3 und in einem Fall (3 %) bei 4. Alle akuten GvHD-Ereignisse klangen nach einer mittleren Dauer von 12 Tagen vollständig ab. Bei nur einem Patienten (3 %) kam es zu einer extensiven chronischen GvHD, die 159 Tage nach HSCT bzw. 129 Tage nach der letzten Infusion auftrat und nach 107 Tagen vollständig abklang. Es kam zu keinen GvHD-bedingten Todesfällen oder langfristigen Komplikationen. Sowohl die akuten als auch die chronischen GvHD-Ereignisse traten nur bei Patienten auf, bei denen es zu einer Immunrekonstitution gekommen war. Zur Behandlung der Zalmoxis-bedingten GvHD durch Aktivierung des Suizidgens erhielten die Patienten GCV intravenös oder wegen der höheren Patientenfreundlichkeit VCV oral. Alle Anzeichen und Symptome von akuter und extensiver chronischer GvHD Grad 2 bis 4 bildeten sich nach einer mittleren Behandlungsdauer von 15 Tagen mit GCV bzw. VCV vollständig zurück. Ein Patient mit akuter GvHD Grad 1 erhielt keine Behandlung. Sieben Patienten benötigten zusätzlich eine immunsuppressive Therapie aus Steroiden, Mycophenolat und/oder Cyclosporin.

Kinder und Jugendliche

Es liegen derzeit keine spezifischen Untersuchungen zu Kindern und Jugendlichen vor. Es wurde nur ein 17-jähriger Junge, der an einem T-lymphoblastischen Lymphom litt, in der TK007-Studie mit zwei Infusionen Zalmoxis behandelt. Bei diesem Patienten wurden keine Nebenwirkungen gemeldet.

Sonstige spezielle Populationen

In der TK007-Studie wurde nur eine 66-jährige Patientin mit einer Infusion Zalmoxis behandelt. Die Patientin hatte keine Nebenwirkungen. Anwendungsauswirkungen von Zalmoxis bei über 65-jährigen Patienten sind nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine durch Überdosierung ausgelösten Symptome bekannt. Für den Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen, und eine entsprechende symptomatische Behandlung ist unverzüglich einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Der primäre Wirkmechanismus von Zalmoxis beruht auf seiner Fähigkeit zum Anwachsen und zur Stimulation der Immunrekonstitution.

Zalmoxis besteht aus genetisch veränderten T-Lymphozyten eines Spenders zur Expression der HSV-TK Mut2 als Suizidgen. Damit können nach Verabreichung des Prodrug GCV, das durch HSV-TK

enzymatisch zu einem aktiven Triphosphat-Analogon phosphoryliert wird, sich teilende Zellen selektiv getötet werden. Triphosphat-GCV hemmt rigoros die Aufnahme von Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) zur Verlängerung der DNA und tötet somit die proliferierenden Zellen.

Wenn GvHD auftritt, wird GCV/VCV gegeben. Die aktivierten, transduzierten T-Lymphozyten, die die GvHD verursachen, sollten das GCV in seine toxische Form konvertieren und dadurch die Apoptose auslösen. Diese Strategie ermöglicht den direkten Angriff auf die T-Lymphozyten, die die GvHD-Reaktion initiieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Insgesamt erhielten in der klinischen Studie TK007 die 30 behandelten Patienten ihre erste Infusion Zalmoxis-Zellen durchschnittlich 43 Tage nach HSCT. Der mittlere Abstand zwischen der ersten und den weiteren Infusionen Zalmoxis-Zellen betrug 30 Tage.

Patienten, bei denen es zu einer Immunrekonstitution kam, erreichten nach durchschnittlich 77 Tagen nach HSCT eine CD3⁺ Zellzahl von $\geq 100/\mu\text{l}$.

Insbesondere bei der Immunrekonstitution repräsentiert Zalmoxis einen hohen Anteil an zirkulierenden Lymphozyten, wohingegen zu späteren Zeitpunkten der Anteil von Zalmoxis progressiv abnimmt und nicht-transduzierte Lymphozyten aus Spender-Vorläuferzellen expandieren. Ein Jahr nach Zalmoxis-Anwendung wird der neu rekonstituierte T-Zellenbestand von nicht-transduzierten Zellen mit Spenderursprung dominiert, die ein polyklonales Muster vergleichbar mit gesunden Personen aufwiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zalmoxis wurde in einer Phase-I/II-Studie (TK007) bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit einem hohen Rezidivrisiko untersucht, die eine Stammzelltransplantation von einem nicht-identen (humane Leukozyten Antigene, HLA) (haploidentischen) Spender erhalten haben. Zu den mit Zalmoxis behandelten malignen hämatologischen Erkrankungen mit hohem Risiko gehörten die akute myeloische Leukämie (AML), sekundäre AML, akute lymphoblastische Leukämie, das myelodysplastische Syndrom und Non-Hodgkin-Lymphome.

Der Behandlungsplan bestand aus der Verabreichung von genetisch modifizierten Spender-T-Lymphozyten (von 1×10^6 bis 1×10^7 Zellen/kg Körpergewicht). Die primären Ziele der TK007-Studie waren die Erforschung der Inzidenz und der Zeit bis zur Immunrekonstitution, definiert durch die Anzahl der zirkulierenden CD3⁺ $\geq 100/\mu\text{l}$ an zwei aufeinanderfolgenden Beobachtungen sowie die Inzidenz von GvHD und das Ansprechen auf GCV. Kriterien für die Verabreichung von Zalmoxis-Infusionen waren das Fehlen sowohl einer Immunrekonstitution als auch einer GvHD.

Von den 30 Patienten, die Zalmoxis erhielten, kam es bei 23 Patienten (77 %) zu einer Immunrekonstitution, wobei die mittlere Zeitdauer ab der ersten Infusion 31 Tage betrug. Bei den Patienten, bei denen es zu einer Immunrekonstitution kam, wurde eine nicht-Rückfall-assoziierte Mortalität (NRM) von 17 % berichtet, wobei 35 % dieser Patienten nach 5 Jahren krankheitsfrei waren und 34 % nach 10 Jahren noch lebten.

Die Ergebnisse einer Matched-Pair-Analyse, die 36 Zalmoxis Patienten (22 aus der Studie TK007 und 14 aus der laufenden Phase-III-Studie TK008) und 127 Kontrollpatienten umfasste, zeigte, dass die mit Zalmoxis behandelten Patienten, die die ersten 3 Wochen nach der Transplantation ohne Rückfall überlebt hatten, bezüglich des 1-Jahres-Gesamtüberlebens (OS) (40 % vs. 51 % ($p = 0,03$)) und 1-Jahres-NRM (42 % vs. 23 % ($p = 0,04$)) profitierten. Es gab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Leukämie-freie-Überleben und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zalmoxis eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der folgenden Bedingung gewährt: Begleittherapie bei hämatopoetischer Zelltransplantation (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Art und beabsichtigten Verwendung des Arzneimittels sind konventionelle Studien zur Pharmakokinetik, wie z. B. Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien zur Toxikologie, Karzinogenität, Mutagenität und reproduktiven Toxikologie wurden nicht durchgeführt.

Nicht-klinische Daten zur Sicherheit bei zwei verschiedenen immundefizienten Tiermodellen für GvHD lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, lassen jedoch nur sehr eingeschränkte Sicherheitsanalysen zu. *In-vitro*-Untersuchungen des onkologischen Potenzials zeigen, dass das Risiko einer malignen Transformation niedrig ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Humanes Serum-Albumin
Dimethylsulfoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate bei Aufbewahrung in Flüssigstickstoffdampf.

Das Arzneimittel ist nach dem Auftauen sofort anzuwenden. Die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen unter Verwendung betragen bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C) maximal 2 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In Flüssigstickstoffdampf aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Individuelle Einzeldosis im 50 – 500 ml Ethylenvinylacetat-Kryobeutel, der in einem Kunststoffbeutel, der wiederum in einem Metallbehälter verpackt ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zalmoxis ist ein patientenspezifisches Arzneimittel. Die Identität des Patienten muss vor der Infusion mit den essentiellen eindeutigen Spenderdaten abgeglichen werden und übereinstimmen.

Zalmoxis wird aus Spenderblutzellen gewonnen. Auch wenn die Spender im Vorfeld auf übertragbare Infektionskrankheiten untersucht, und diese ausgeschlossen werden, sind bei der Handhabung von Zalmoxis geeignete Vorkehrungen treffen (siehe Abschnitt 4.4).

Enthält genetisch modifizierte Zellen. Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Zellen enthalten oder entsprechenden Abfallmaterialien, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.

Arbeitsoberflächen und -materialien, die möglicherweise mit Zalmoxis in Kontakt gekommen sind, müssen mit geeigneten Desinfektionsmitteln dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MolMed S.p.A.
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italien
+39-02-212771
+39-02-21277220
E-Mail: info@molmed.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1121/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Mailand
Italien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Mailand
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

○ **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

○ **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Zulassung muss vor der Markteinführung von Zalmoxis in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien für die medizinischen Fachkräfte mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass bei der Markteinführung in jedem Mitgliedstaat, in dem Zalmoxis vertrieben wird, alle medizinischen Fachkräfte, die Zalmoxis verordnen, ausgeben und verabreichen können, einen Leitfaden erhalten, der folgendes umfasst:

- 1. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD)**

Während und nach der Behandlung mit Zalmoxis muss der Arzt kontinuierlich auf akute und chronische Zeichen und Symptome von GvHD achten und sicherstellen, dass entweder Ganciclovir oder Valganciclovir für eine frühe Behandlung bei GvHD auf der Station verfügbar ist.

Wenn sich zu irgendeinem Zeitpunkt während oder nach der Behandlung mit Zalmoxis eine akute GvHD mit einem Schweregrad ≥ 2 oder eine chronische GvHD entwickelt, muss der Patient 14 Tage intravenös mit Ganciclovir in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Verabreichungen oder oral mit Valganciclovir 900 mg zweimal täglich behandelt werden.

Wenn die GvHD nach 3 Tagen Behandlung mit nur Ganciclovir oder Valganciclovir weiter fortschreitet, muss eine immunsuppressive Standardbehandlung hinzugefügt werden.

Zalmoxis darf erst 24 Stunden nach Absetzen der Behandlung mit Ganciclovir oder Valganciclovir und einer immunsuppressiven Therapie verabreicht werden.

- 2. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Ganciclovir und Valganciclovir**

Der behandelnde Arzt muss sicherstellen, dass Patienten innerhalb von 24 Stunden vor der Verabreichung von Zalmoxis kein Ganciclovir oder Valganciclovir erhalten. Bei Nierenversagen kann eine längere Zeitspanne erforderlich sein.

- 3. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung einer immunsuppressiven Therapie**

Zalmoxis darf nicht angewendet werden:

- wenn sich eine GvHD entwickelt, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert
- unter immunsuppressiver Therapie oder bei Verabreichung von Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) nach einer haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

24 Stunden nach Absetzen der antiviralen oder immunsuppressiven Therapie können die Patienten mit Zalmoxis behandelt werden.

Zalmoxis darf Patienten mit gleichzeitiger systemischer immunsuppressiver Therapie nicht verabreicht werden, da die Wirksamkeit einer Behandlung mit Zalmoxis während der frühen Immunrekonstitution verringert sein könnte. Eine immunsuppressive Therapie wirkt auch auf immunkompetente Zellen, wie sie auch mit Zalmoxis infundiert werden. Vor der Infusion dieses Arzneimittels muss eine angemessene Auswaschphase eingehalten werden.

4. Anmerkungen über die Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und Ermutigung von Patienten an der Studie TK011 (im Zusammenhang mit dem EBMT-Register) teilzunehmen

5. Eine detaillierte Schritt-für-Schritt-Beschreibung des Verwaltungsverfahrens für Zalmoxis, einschließlich:

- den räumliche Anforderungen für die Verabreichung von Zalmoxis
- Lagerung, Transport und Auftauen des Beutels mit Zalmoxis
- Überwachung der Wirksamkeit von Zalmoxis (Immunrekonstitution - IR)

Um die IR zu überwachen, sollten während des ersten Monats nach Verabreichung von Zalmoxis wöchentlich Quantifizierungsanalysen der CD3+ Zellen durchgeführt werden. Bei ausbleibender IR muss eine zusätzliche Dosis Zalmoxis mit einem Intervall von 30 Tagen bis zu einer maximalen Anzahl von vier Dosen verabreicht werden. Für den Fall, dass IR erreicht wird, was durch zwei aufeinander folgende CD3+ Werte von ≥ 100 Zellen/ μ l dokumentiert wird, muss die Behandlung mit Zalmoxis gestoppt werden.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
<p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Sicherheit und Wirksamkeit in der wirklichen klinischen Praxis und die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit bei allen mit Zalmoxis behandelten Patienten zu untersuchen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie TK011 unter Verwendung des EBMT-Registers unter Berücksichtigung aller mit Zalmoxis behandelten Patienten durchführen und die Ergebnisse vorlegen.</p> <p>Verlaufsberichte müssen jährlich zusammen mit dem jährlichen Verlängerungsantrag eingereicht werden.</p> <p>Der abschließende klinische Studienbericht muss bis zum Q4 2022 vorgelegt werden.</p>	<p>Q4 2022</p>

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen abschließen:</p> <p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zalmoxis als Zusatzbehandlung bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit risikoreichen hämatologischen Malignomen zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie TK008, einer randomisierten Phase-III-Studie mit haploidentischer HCT mit einer Add-Back-Strategie von HSV-Tk-Spenderlymphozyten bei Patienten mit akuter</p>	<p>März 2021</p>

Beschreibung	Fällig am
Leukämie und hohem Risiko, vorlegen. Zusätzlich müssen Aktualisierungen zur Rekrutierung in den PSUR vorgelegt werden. Der abschließende klinische Studienbericht muss bis zum März 2021 vorgelegt werden.	

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMVERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalmoxis 5 – 20×10^6 Zellen/ml
Infusionsdispersion

Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGBFR) und Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert.

2. WIRKSTOFF(E)

Der Beutel enthält ein Volumen von 10 – 100 ml gefrorene Dispersion in einer Konzentration von 5 – 20×10^6 Zellen/ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Humanes Serum-Albumin, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid.
Weitere Angaben, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion
Beutelinhalt: _____ ml
Dosierung: 1×10^7 Zellen/kg
Konzentration: _____ $\times 10^x$ Zellen/ml
Gesamtzahl Zellen: _____ $\times 10^x$

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Patientenspezifisches Arzneimittel, nicht zur Anwendung bei anderen Patienten

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Dauer der Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In Flüssigstickstoffdampf aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Enthält genetisch modifizierte Zellen. Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Zellen enthalten oder entsprechenden Abfallmaterialien, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1121/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:
Patienten-Code:
Spender-Code:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

PLASTIKBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml
Infusionsdispersion

Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert

2. WIRKSTOFF(E)

Der Beutel enthält ein Volumen von 10 – 100 ml gefrorene Dispersion in einer Konzentration von 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Humanes Serum-Albumin, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid.
Weitere Angaben, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion
Beutelinhalt: _____ ml
Dosierung: 1 x 10⁷ Zellen/kg
Konzentration: ____ x10^x Zellen/ml
Gesamtzahl Zellen: ____ x10^x

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Patientenspezifisches Arzneimittel, nicht zur Anwendung bei anderen Patienten

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Dauer der Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In Flüssigstickstoffdampf aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Enthält genetisch modifizierte Zellen. Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Zellen enthalten oder entsprechenden Abfallmaterialien, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1121/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:
Patienten-Code:
Spender-Code:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Nicht anwendbar

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw.bis:
Dauer der Haltbarkeit nach dem Auftauen: 2 Stunden

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:
Patienten-Code:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Gesamtzahl Zellen: ____ x 10^x

6. WEITERE ANGABEN

MolMed SpA

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder einen anderen Arzt, der Erfahrung in der medizinischen Behandlung von Blutkrebs hat.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder einen anderen Arzt, der Erfahrung in der medizinischen Behandlung von Blutkrebs hat. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zalmoxis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zalmoxis beachten?
3. Wie ist Zalmoxis anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zalmoxis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST ZALMOXIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Zalmoxis besteht aus weißen Blutzellen, die als T-Zellen bezeichnet werden und von einem Spender stammen. Diese Zellen werden genetisch modifiziert, indem ein „Suizidgen“ (HSV-TKMut2) in ihren genetischen Code eingeschleust wird, das später im Falle einer Graft-versus-host-Krankheit aktiviert werden kann. Damit wird sichergestellt, dass diese Zellen entfernt werden, bevor sie die Zellen des Patienten schädigen können.

Zalmoxis wird bei Erwachsenen mit bestimmten Tumoren des Blutes angewendet, die als hämatologische Malignitäten mit hohem Risiko bekannt sind. Es wird nach haploidentischer Knochenmarktransplantation (hämatopoetische Zelltransplantation) verabreicht. Haploidentisch bedeutet, dass die Zellen von einem Spender stammen, dessen Gewebe teilweise mit dem Gewebe des Patienten übereinstimmt. Zalmoxis wird angewendet, um eine Komplikation bei Transplantationen, die nicht vollständig übereinstimmen, zu verhindern, die als „Graft-versus-host-Krankheit“ bezeichnet wird, bei der die Spenderzellen die körpereigenen Zellen des Patienten angreifen.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ZALMOXIS BEACHTEN?

Zalmoxis darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Ihr CD3+ Lymphozytenwert in Ihren Blutuntersuchungen vor der Infusion bei mindestens 100 pro µl liegen.
- wenn Sie an Graft-versus-host-Krankheit leiden, die mit Medikamenten zur Unterdrückung Ihres Immunsystems behandelt werden muss.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zalmoxis ist ein patientenspezifisches Arzneimittel und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden.

Ihr Arzt wird Ihre Therapie engmaschig überwachen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Zalmoxis anwenden:

- wenn Sie an Infektionen leiden, die zum Zeitpunkt der Infusion mit GCV oder VCV (antivirale Arzneimittel) behandelt werden müssen. In diesem Fall ist die Behandlung mit Zalmoxis erst 24 Stunden nach Abschluss der antiviralen Therapie zu beginnen.
- wenn Sie an Graft-versus-host-Krankheit leiden, die mit Medikamenten zur Unterdrückung Ihres Immunsystems behandelt werden muss.
- wenn Sie nach einer Stammzelltransplantation Medikamente zur Unterdrückung Ihres Immunsystems oder G-CSF (der das Knochenmark zur Produktion von Blutzellen anregt) nehmen. In diesem Fall darf Zalmoxis erst nach einer angemessenen Auswaschphase (Zeit, die notwendig ist, um ein Arzneimittel aus Ihrem Körper zu entfernen) angewendet werden.
- wenn Sie nach einer Zalmoxis-Anwendung schon einmal Nebenwirkungen hatten und diese nicht innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Auftreten abgeklungen sind.

Wenn Zalmoxis nicht angewendet werden kann:

In manchen Fällen kann es sein, dass Sie eine geplante Zalmoxis-Infusion nicht erhalten können. Der Grund dafür können Fertigungsprobleme sein.

In diesen Fällen wird Ihr Arzt informiert, der die Behandlung weiterhin als anstrebenswert beurteilen kann oder eine Behandlungsalternative für Sie wählt.

Kinder und Jugendliche

Derzeit liegen keine Daten für diese Patienten vor. Zalmoxis wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Zalmoxis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die sichere Anwendung von Zalmoxis während der Schwangerschaft und Stillzeit konnte nicht gezeigt werden.

Zalmoxis darf bei schwangeren und stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zalmoxis (und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung) eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zalmoxis sollte keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Achten Sie jedoch auf Ihren Allgemeinzustand, wenn Sie Aufgaben durchführen möchten, die Urteilsvermögen, motorische und kognitive Fähigkeiten erfordern.

Zalmoxis enthält Natrium

Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion enthält 13,3 mmol (305,63 mg) Natrium pro Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. WIE IST ZALMOXIS ANZUWENDEN?

Zalmoxis darf nur in einem Krankenhaus von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verschrieben und angewendet werden, die in der Anwendung dieses Arzneimittels geschult sind. Praktische Informationen zur Handhabung und Anwendung von Zalmoxis für Ärzte und medizinisches Fachpersonal befindet sich am Ende dieser Packungsbeilage.

Zalmoxis wurde speziell für Sie hergestellt und darf nicht bei anderen Patienten angewendet werden. Die anzuwendende Zellmenge richtet sich nach Ihrem Körpergewicht. Die Dosis entspricht $1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg.

Zalmoxis wird intravenös (in die Vene) als Tropfinfusion über eine Zeitdauer von ca. 20 – 60 Minuten im Abstand von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation verabreicht. Weitere Infusionen werden einmal monatlich, bis zu 4 Monate, verabreicht. Die Entscheidung, wann mit der nächsten Behandlung fortzufahren ist, trifft Ihr Arzt und ist abhängig von Ihrem Immunstatus.

Wenn Sie eine größere Menge von Zalmoxis angewendet haben, als Sie sollten

Da dieses Arzneimittel von einem Arzt verschrieben wurde, wird jede Dosis nur für Sie zubereitet, und jede Zubereitung besteht aus einer Einzeldosis. Es ist unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten.

Wenn Sie die Anwendung von Zalmoxis vergessen haben

Dieses Arzneimittel wird von einem Arzt verschrieben und in einem Krankenhaus unter strenger Kontrolle und Terminvereinbarung verabreicht, so dass Sie Ihre Dosis nicht vergessen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen.

Wenn Sie Fragen zu Nebenwirkungen oder Symptomen haben, oder irgendwelche Symptome Sie beunruhigen,

→ kontaktieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (mehr als 1 von 10 Patienten können betroffen sein)

Akute Graft-versus-host-Krankheit (eine Komplikation, die nach einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation auftreten kann, bei der die neu transplantierten Spenderzellen den Körper des Patienten angreifen).

Häufige Nebenwirkungen (bis zu 1 von 10 Patienten können betroffen sein)

- Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (Anstieg der Zahl weißer Blutzellen nach einer Transplantation)
- Chronische Graft-versus-host-Krankheit (eine Komplikation, die nach einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation auftreten kann, bei der die neu transplantierten Spenderzellen den Körper des Patienten angreifen)
- Intestinale Blutung (Darmblutung)
- Leberinsuffizienz (Funktionsstörung der Leber)
- Febrile Neutropenie (Fieber in Verbindung mit einer Reduzierung der Anzahl weißer Blutzellen)
- Reduziertes Hämoglobin (Reduzierung der Anzahl roter Blutzellen)
- Verringerte Thrombozytenzahl (Reduzierung der Anzahl der Blutplättchen)
- Bronchitis (Infektion der Lunge)
- Pyrexie (Fieber)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST ZALMOXIS AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In Flüssigstickstoffdampf aufbewahren.

Die Infusionslösung ist nach dem Auftauen sofort anzuwenden. Die maximale Zeitspanne zwischen Auftauen und Infusion beträgt 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C).

Die Verpackung wird auf Auffälligkeiten in der äußeren Umhüllung geprüft, und das Etikett wird auf Übereinstimmung zwischen Patient/Spender überprüft.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist als biologische Gefahrenquelle, die genetisch modifizierte Organismen enthält, und entsprechend den geltenden lokalen Bestimmungen zu entsorgen.

Die Krankenhausmitarbeiter sind für die korrekte Lagerung des Arzneimittels vor und während der Anwendung verantwortlich sowie für die korrekte Entsorgung.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Zalmoxis enthält

Der **Wirkstoff** besteht aus allogenen T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert.

Jeder Beutel enthält 10 – 100 ml gefrorene Dispersion in einer Konzentration von $5 - 20 \times 10^6$ Zellen/ml.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, humanes Serum-Albumin und Dimethylsulfoxid (siehe Abschnitt 2).

Wie Zalmoxis aussieht und Inhalt der Packung

Zalmoxis ist eine Infusionsdispersion und liegt als undurchsichtige, weißliche gefrorene Zellsuspension vor.

Zalmoxis wird als individuelle Einzeldosis im 50 – 500 ml Ethylenvinylacetat-Kryobeutel geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Praktische Informationen für Ärzte und medizinisches Fachpersonal zur Handhabung und Anwendung von Zalmoxis.

Zalmoxis darf nur unter der Aufsicht eines in hämatopoetischen Stammzelltransplantationen bei malignen hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes angewendet werden.

Lesen Sie vor der Anwendung von Zalmoxis den gesamten Inhalt dieses Vorgangs durch.

Dosis und Behandlungsverlauf

Ein Beutel enthält genetisch modifizierte Spender-T-Zellen, die HSV-TK und Δ LNGFR in einer Konzentration von $5-20 \times 10^6$ Zellen/ml exprimieren.

Der Behandlungsverlauf besteht aus maximal vier Infusionen im Abstand von jeweils ca. einem Monat. Die Entscheidung, mit einer neuen Behandlung fortzufahren, richtet sich nach dem Immunrekonstitutionsstatus des Patienten, der mit einer zirkulierenden T-Lymphozytenzahl von mindestens 100 pro μl erreicht ist.

Hinweise zur Handhabung

Vor der Handhabung bzw. Anwendung von Zalmoxis

- Zalmoxis wird direkt an die medizinische Einrichtung geliefert, in der die Infusion verabreicht wird. Der Versand erfolgt in Flüssigstickstoffdampf. Der Beutel befindet sich in einem zweiten Beutel (Zwischenbehälter), und dieser liegt in einer Aluminiumbox (äußerer Behälter). Die gesamte Packung wird in einem Behälter mit Flüssigstickstoff gesichert, um die entsprechende Transport- und Umgebungstemperatur bis zum Zeitpunkt der Infusion aufrecht zu erhalten. Wenn das Arzneimittel nicht sofort für die Infusion vorbereitet wird, Beutel in Flüssigstickstoffdampf aufbewahren. Nicht bestrahlen.
- Zalmoxis wird aus menschlichem Blut eines bestimmten Spenders hergestellt und besteht aus genetisch modifizierten Zellen. Die Spender werden gemäß den geltenden örtlichen Bestimmungen auf übertragbare infektiöse Substanzen untersucht. Das Risiko der Übertragung von ansteckenden Viren auf medizinisches Fachpersonal kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das medizinische Fachpersonal sollte daher bei der Handhabung von Zalmoxis entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (z. B. Tragen von Handschuhen und Schutzbrille).
- Der äußere Behälter und der Zwischenbehälter sind dahingehend zu prüfen, dass das Produkt- und patientenspezifische Etikett auf der Box und auf dem Zwischenbehälter angebracht sind.

Vor der Infusion prüfen

- Prüfen, dass das Analysenzertifikat (CoA) mit den Patientenidentifikatoren, dem Verfalldatum und der Zulassung zur Infusion vom Inhaber der Zulassung vorliegt.
- Prüfen, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen und eindeutigen Patienteninformationen auf dem Etikett des Zalmoxis-Beutels und dem Analysenzertifikat übereinstimmt.
- Wenn der Patient zur Infusion bereit ist, Zalmoxis-Beutel auf Unversehrtheit prüfen. Der Beutel sollte als undurchsichtige, weißliche gefrorene Zellsuspension vorliegen. Wenn der Beutel deutliche Knicke aufweist oder nicht intakt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
- Beutel in zwei Plastikhüllen (Doppelhülle) geben, um direkten Wasserkontakt zu vermeiden.
- Das obere Ende der Beutelhülle aus dem Wasser halten und in ein 37 ± 1 °C Wasserbad geben und darauf achten, dass kein Wasser in das Siegel eindringt. Wenn beim Auftauen ein Leck entsteht, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Anwendung

- Wenn er vollständig aufgetaut ist, Zalmoxis-Beutel aus der Doppelhülle nehmen, abtrocknen und Außenseite desinfizieren.
- Infusion so schnell wie möglich beginnen, Beutel nach dem Auftauen nicht im Wasser liegen lassen.
- Der gesamte Inhalt des Beutels muss intravenös verabreicht werden. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt ca. 20 – 60 Minuten.

Nach der Infusion

- Nach Abschluss der Infusion Beutel 2 oder 3 Mal mit einer physiologischen Lösung mit steriler Technik spülen, um Zalmoxis vollständig dem Patienten zuzuführen.
- Nach Abschluss des Spülvorgangs patientenspezifisches Etikett auf dem Beutel abnehmen und in die Krankenakte geben.
- Der Kryobeutel und nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial enthalten genetisch modifizierte Organismen und sind entsprechend den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Zalmoxis darf nicht als Infusion verabreicht werden, wenn:

- Kein Analysenzertifikat vorliegt.
- Das Analysenzertifikat als abgelehnt markiert ist.
- Das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Die eindeutige Patienteninformation auf dem Infusionsbeutel nicht mit der des zu behandelnden Patienten übereinstimmt.
- Die Unversehrtheit des Arzneimittels nicht gegeben ist.

Dauer der Haltbarkeit und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Zalmoxis hat eine Haltbarkeit von 18 Monaten, wenn es in Flüssigstickstoffdampf aufbewahrt wird.
- Zalmoxis muss nach Entnahme aus dem Versandbehälter sofort verwendet werden. Wenn er nicht sofort verwendet wird, Zalmoxis-Beutel aus dem Versandbehälter nehmen und in Flüssigstickstoff aufbewahren.
- Die Dauer der Haltbarkeit nach dem Auftauen beträgt 2 Stunden.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“ UND ZUR ÄHNLICHKEIT

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.