

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione per infusione

Linfociti T allogenici geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso ( $\Delta$ LNDR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o a uno specialista esperto nel trattamento clinico dei tumori del sangue.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o a uno specialista esperto nel trattamento clinico dei tumori del sangue. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Zalmoxis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zalmoxis
3. Come viene somministrato Zalmoxis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zalmoxis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. CHE COS'È ZALMOXIS E A COSA SERVE

Zalmoxis è costituito da globuli bianchi chiamati linfociti T ottenuti da un donatore. Queste cellule saranno geneticamente modificate introducendo un gene "suicida" (HSV-TK Mut2) nel loro codice genetico, che può essere attivato successivamente in caso di sviluppo di malattia del trapianto contro l'ospite. Ciò garantirà che le cellule possano essere eliminate prima di poter causare danni alle cellule del paziente.

Zalmoxis è indicato per l'uso in adulti affetti da determinati tumori del sangue noti come neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio. Viene somministrato dopo trapianto aploidentico di midollo osseo (trapianto di cellule emopoietiche). Il termine aploidentico indica che le cellule sono state ottenute da un donatore i cui tessuti sono parzialmente compatibili con il tessuto del paziente. Zalmoxis viene somministrato per prevenire una complicanza dei trapianti che non sono completamente compatibili, nota come "malattia del trapianto contro l'ospite", in cui le cellule del donatore attaccano le cellule proprie del paziente.

#### 2. COSA DEVE SAPERE PRIMA CHE LE VENGA SOMMINISTRATO ZALMOXIS

##### Non usi Zalmoxis:

- Se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- 
- Se, prima dell'infusione, i valori di linfociti CD3+ nei suoi test sono uguali o superiori a 100 per  $\mu\text{L}$ .
- Se soffre di malattia del trapianto contro l'ospite con necessità di utilizzare medicinali per la soppressione del sistema immunitario.

### **Avvertenze e precauzioni**

Zalmoxis è un prodotto paziente-specifico e non deve essere somministrato ad altri pazienti in nessuna circostanza.

Il medico supervisionerà attentamente la terapia. Prima di usare Zalmoxis, deve informare il medico se:

- Soffre di infezioni che richiedono la somministrazione di ganciclovir (GCV) o valganciclovir (VCV) (antivirali) al momento dell'infusione. In tal caso, il trattamento con Zalmoxis deve essere rinviato fino a 24 ore dopo la conclusione della terapia antivirale.
- Soffre di malattia del trapianto contro l'ospite con necessità di utilizzare medicinali per la soppressione del sistema immunitario.
- Se sta prendendo medicinali per la soppressione del sistema immunitario o sta prendendo G-CSF (che stimola la produzione di cellule del sangue da parte del midollo osseo) dopo aver ricevuto un trapianto di cellule staminali. In tal caso, Zalmoxis potrebbe essere somministrato dopo un opportuno periodo di washout (il tempo necessario per rimuovere un medicinale dall'organismo).
- Se ha precedentemente sviluppato una qualsiasi reazione avversa dopo la somministrazione di Zalmoxis e questa non si è risolta entro 30 giorni dall'insorgenza.

### **Quando Zalmoxis non può essere somministrato**

In alcuni casi potrebbe non essere possibile somministrare un'infusione programmata di Zalmoxis. Ciò può essere dovuto a problemi legati al processo di produzione.

In casi del genere, il medico sarà informato e potrà ancora ritenere preferibile somministrare il trattamento o potrà decidere di selezionare per lei un trattamento alternativo.

### **Bambini e adolescenti**

Attualmente non sono disponibili dati per questi pazienti. L'uso di Zalmoxis non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Zalmoxis**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

L'uso sicuro di Zalmoxis non è stato dimostrato durante la gravidanza e l'allattamento.

Zalmoxis non deve essere usato in donne in gravidanza o che allattano.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento con Zalmoxis.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zalmoxis non dovrebbe influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, deve prestare attenzione al suo stato generale quando prende in considerazione la possibilità di eseguire attività che richiedono discernimento e abilità motorie o cognitive.

### **Zalmoxis contiene sodio**

Zalmoxis 5-20 x 10<sup>6</sup> cellule/mL dispersione cellulare per infusione contiene 13,3 mmol (305,63 mg) di sodio per dose. Ciò deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

## **3. COME VIENE SOMMINISTRATO ZALMOXIS**

Zalmoxis può essere prescritto e somministrato unicamente in un ospedale da un medico o un infermiere con formazione specifica nella somministrazione di questo medicinale. Informazioni pratiche sulla manipolazione e somministrazione di Zalmoxis destinate al medico o all'infermiere sono disponibili alla fine di questo foglio illustrativo.

Zalmoxis è stato prodotto specificamente per lei e non può essere somministrato a nessun altro paziente. La quantità di cellule da somministrare dipende dal suo peso corporeo. La dose corrisponde a  $1 \pm 0,2 \times 10^7$  cellule/kg.

Zalmoxis viene somministrato per via endovenosa (in una vena) mediante infusione (fleboclisi) durante un periodo di 20-60 minuti circa dopo un intervallo di tempo di 21-49 giorni dal trapianto. Ulteriori infusioni vengono somministrate una volta al mese, per un massimo di 4 mesi. La decisione di procedere con il trattamento successivo viene presa dal medico/specialista ed è legata al suo stato immunitario.

### **Se riceve più Zalmoxis di quanto deve**

Poiché questo medicinale è prescritto da un medico, ogni dose è preparata solo per lei e ogni preparazione è costituita da una singola dose. È improbabile che le venga somministrata una quantità eccessiva.

### **Se dimentica di usare Zalmoxis**

Questo medicinale è prescritto da un medico e viene somministrato in un ospedale sotto stretta sorveglianza e in base a un calendario prestabilito, per cui non è possibile dimenticare una dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutti li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi e richiedere il ricovero in ospedale.

Per qualsiasi dubbio sui sintomi o sugli effetti collaterali oppure se nota l'insorgenza di sintomi che ritiene preoccupanti

→ Contatti immediatamente il suo medico.

### **Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

Malattia acuta del trapianto contro l'ospite (una complicanza che si può verificare dopo un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali, in cui le cellule del donatore appena trapiantate attaccano l'organismo del paziente).

#### **Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)**

- Patologia linfoproliferativa post-trapianto (aumento del numero di globuli bianchi nel sangue dopo un trapianto)
- Malattia cronica del trapianto contro l'ospite (una complicanza che si può verificare dopo un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali, in cui le cellule del donatore appena trapiantate attaccano l'organismo del paziente)
- Emorragia intestinale (sanguinamento nell'intestino)
- Insufficienza epatica (cattivo funzionamento del fegato)
- Neutropenia febbrile (febbre associata a una riduzione del numero di globuli bianchi)
- Emoglobina ridotta (riduzione del numero di globuli rossi)
- Conta delle piastrine diminuita (riduzione del numero di piastrine nel sangue)
- Bronchite (infezione polmonare)
- Piressia (febbre)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. COME CONSERVARE ZALMOXIS**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in vapori di azoto liquido.

La soluzione per infusione deve essere utilizzata subito dopo lo scongelamento. Il tempo massimo consentito tra lo scongelamento e l'infusione è di 2 ore a temperatura ambiente (15 °C -30 °C).

La confezione viene controllata per rilevare la presenza di eventuali anomalie nella scatola esterna e l'etichetta viene controllata per verificare la corrispondenza paziente/donatore.

Il medicinale non utilizzato e il materiale di scarto derivati da tale medicinale devono essere smaltiti come materiale a rischio biologico contenente organismi geneticamente modificati e in conformità alla normativa locale vigente.

Il personale dell'ospedale è responsabile della corretta conservazione del prodotto sia prima che durante l'uso, nonché del suo corretto smaltimento.

### **6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI**

#### **Cosa contiene Zalmoxis**

Il **principio attivo** è costituito da linfociti T allogenei geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso ( $\Delta$ LNFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

Ogni sacca contiene un volume di 10-100 mL di dispersione congelata a una concentrazione di  $5-20 \times 10^6$  cellule/mL.

Gli **altri componenti** sono cloruro di sodio, albumina sierica umana e dimetilsolfossido (vedere paragrafo 2).

### **Descrizione dell'aspetto di Zalmoxis e contenuto della confezione**

Zalmoxis è una dispersione di cellule per infusione che appare come una dispersione cellulare congelata opaca, di colore biancastro.

Zalmoxis è fornito come una singola dose di trattamento in sacche per crioconservazione in etilene vinil acetato da 50-500 mL.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttori**

MolMed SpA  
Via Olgettina 58  
20132  
Milano  
Italia

MolMed SpA  
Via Meucci 3  
20091  
Bresso (MI)  
Italia

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno annualmente e questo foglio illustrativo verrà aggiornato all'occorrenza.

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

-----  
Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **Informazioni pratiche per medici od operatori sanitari sulla manipolazione e somministrazione di Zalmoxis.**

Zalmoxis deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche per il trattamento dei tumori del sangue.

È importante leggere l'intero contenuto di questa procedura prima di somministrare Zalmoxis.

### **Dose e ciclo di trattamento**

Una sacca contiene cellule T ottenute da un donatore, geneticamente modificate per esprimere HSV-TK e  $\Delta$ LNGFR alla concentrazione di  $5-20 \times 10^6$  cellule/mL.

Il ciclo di trattamento consiste in un massimo di quattro infusioni a intervalli di circa un mese. La decisione di procedere con un nuovo trattamento dipende dallo stato di immunoricostruzione del paziente, raggiunto quando la conta di linfociti T circolanti è uguale o superiore a 100 per  $\mu$ L.

### Istruzioni per la manipolazione

#### Prima della manipolazione o somministrazione di Zalmoxis

- Zalmoxis viene inviato direttamente alla struttura medica in cui verrà somministrata l'infusione. La spedizione avviene in vapori di azoto liquido. La sacca viene posta in una seconda sacca (contenitore intermedio), che a sua volta viene collocata in una scatola di alluminio (contenitore esterno). L'intera confezione viene fissata in un contenitore per azoto liquido progettato per mantenere una temperatura di trasporto e di conservazione appropriata fino al momento dell'infusione. Se il medicinale non viene preparato immediatamente per l'infusione, trasferire la sacca in vapori di azoto liquido. Non irradiare.
- Zalmoxis è preparato a partire da sangue umano di un donatore specifico ed è costituito da cellule geneticamente modificate. I donatori vengono sottoposti ad analisi per rilevare l'eventuale presenza di agenti infettivi trasmissibili in linea con la normativa locale vigente. Tuttavia, il rischio di trasmissione di virus infettivi agli operatori sanitari non può essere totalmente escluso. Di conseguenza, gli operatori sanitari devono adottare opportune precauzioni (ad es. indossare guanti e occhiali) durante la manipolazione di Zalmoxis.
- La confezione esterna e quella intermedia devono essere controllate per verificare il prodotto e l'etichetta paziente-specifica situata sulla parte superiore della scatola e sulla sacca intermedia.

#### Cosa controllare prima dell'infusione

- Controllare che il Certificato di Analisi contenente gli identificatori del paziente, la data di scadenza e l'approvazione per l'infusione sia stato inviato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Controllare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche essenziali relative al paziente riportate sulla sacca di Zalmoxis e sul relativo Certificato di Analisi.
- Una volta preparato il paziente per l'infusione, ispezionare la sacca di Zalmoxis per verificarne l'integrità. La sacca deve apparire come una dispersione cellulare congelata opaca, di colore biancastro. Se la sacca presenta chiari segni di rottura o sembra non essere intatta, non utilizzare il prodotto.
- Collocare la sacca in due sacchetti di plastica (doppio involucro) per evitare il contatto diretto con l'acqua.

- Mantenendo la parte superiore del sacchetto esterno fuori dall'acqua, collocarla in un bagno termostatico a  $37\pm 1$  °C, facendo attenzione a non permettere all'acqua di penetrare all'interno. In caso di fuoriuscita durante lo scongelamento, non utilizzare il prodotto.

#### Somministrazione

- A scongelamento ultimato, rimuovere la sacca di Zalmoxis dal doppio involucro, asciugarla e disinfettare la parte esterna.
- Procedere quanto prima con l'infusione, evitando di mantenere la sacca nel bagno termostatico dopo lo scongelamento.
- Deve essere somministrato l'intero volume contenuto nella sacca. Il tempo di infusione raccomandato è di circa 20-60 minuti.

#### Dopo l'infusione

- Al termine dell'infusione, lavare la sacca 2 o 3 volte con soluzione fisiologica utilizzando una tecnica sterile, al fine di somministrare l'intera dose di Zalmoxis.
- Una volta completato il lavaggio, l'etichetta paziente-specifica presente sulla sacca deve essere rimossa e collocata nel registro del paziente.
- La sacca per crioconservazione e l'eventuale prodotto non utilizzato o il materiale di scarto derivati da tale prodotto contengono organismi geneticamente modificati e devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Non procedere con l'infusione di Zalmoxis se

- Non è stato ricevuto il Certificato di Analisi.
- Il Certificato di Analisi è contrassegnato come rifiutato.
- La data di scadenza è stata superata.
- Le informazioni univoche del paziente presenti sulla sacca di infusione non corrispondono a quelle del paziente in procinto di essere sottoposto all'infusione.
- L'integrità del prodotto è stata violata in qualsiasi modo.

#### Periodo di validità e precauzioni particolari per la conservazione

- Zalmoxis presenta un periodo di validità di 18 mesi quando conservato in vapori di azoto liquido.
- Zalmoxis deve essere usato subito dopo la rimozione dal contenitore di spedizione. Se non viene utilizzata immediatamente, la sacca di Zalmoxis deve essere trasferita dal contenitore di spedizione ai vapori di azoto liquido.
- Il periodo di validità dopo lo scongelamento è pari a 2 ore.



**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONDIZIONATA E ALLA SIMILARITÀ  
PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI**

**Conclusioni presentate dall'Agenzia Europea dei Medicinali su:**

- **Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata**

A seguito dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio- sia favorevole per raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).

Agenzia Italiana del Farmaco