

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalmoxis 5-20 × 10⁶ células/ml, dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Células T alogénicas modificadas genéticamente con un vector retroviral que codifica una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso (Δ LNGFR) humano y la timidina quinasa del virus del herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de Zalmoxis contiene un volumen de 10-100 ml de una dispersión congelada a una concentración de 5-20 × 10⁶ células/ml. Las células son de origen humano y están modificadas genéticamente con un vector retroviral γ de replicación defectuosa que codifica los genes HSV-TK y Δ LNGFR de modo que estas secuencias se integren en el genoma de las células huésped.

La composición celular y el número de células final variarán en función del peso de cada paciente. Además de las células T, es posible que se encuentren presentes células NK, así como niveles residuales de monocitos y de células B.

Excipiente con efecto conocido

Cada bolsa contiene aproximadamente 13,3 mmol (305,63 mg) de sodio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión congelada blanquecina y opaca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zalmoxis está indicado como tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) haploidénticas de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Zalmoxis debe ser administrado bajo la supervisión de un facultativo con experiencia en el TCMH para neoplasias hematológicas.

Posología

La dosis recomendada y el programa es de $1 \pm 0,2 \times 10^7$ células/kg administrada en forma de perfusión intravenosa en un intervalo de tiempo de 21-49 días a partir del trasplante, en ausencia de una reconstitución inmunitaria espontánea y/o desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Se administran perfusiones adicionales a intervalos de aproximadamente un mes hasta un máximo de cuatro veces, hasta que el recuento de linfocitos T circulantes sea igual o superior a 100 por μl .

No se debe administrar Zalmoxis si el recuento de linfocitos T circulantes es ≥ 100 por μl el día previsto para la perfusión tras un TCMH haploidénticas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (menores de 18 años de edad). No se dispone de datos. Por ello, Zalmoxis no se recomienda para uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Zalmoxis se utiliza exclusivamente como un medicamento específico para el paciente que se administra por perfusión intravenosa tras un TCMH.

Zalmoxis se debe perfundir intravenosamente durante un período de 20-60 minutos. Se debe administrar el volumen de la bolsa en su totalidad.

En caso de interrumpir la perfusión, ésta no se debe reanudar si la bolsa de perfusión se ha mantenido a temperatura ambiente (15 – 30 °C) durante más de 2 horas.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Antes de proceder a la perfusión se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información única esencial indicada en la etiqueta de la bolsa de Zalmoxis y en el Certificado de Análisis (CoA) correspondiente.

La bolsa se debe retirar del nitrógeno líquido, colocarse en un contenedor constituido de dos bolsas y descongelarse en un baño de agua precalentada a 37 °C. Tras la descongelación completa de la dispersión celular, la bolsa se seca, desinfecta y se prepara para perfusión a la velocidad indicada por el médico. Una vez perfundido el contenido de la bolsa, ésta se lava 2 a 3 veces con solución de cloruro sódico de modo que se administre Zalmoxis en su totalidad. Es necesario realizar la perfusión de todo el volumen de la bolsa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La reconstitución inmunitaria se define como ≥ 100 linfocitos T circulantes por μl en el día previsto para la perfusión posterior al TCMH haploidénticas.

EICH que precise de una terapia inmunosupresora sistémica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Zalmoxis es un producto específico para cada paciente y en ningún caso se debe administrar a otros pacientes. No se debe administrar si se presentan las siguientes condiciones:

- a) infecciones que precisen de la administración de ganciclovir (GCV) o valganciclovir (VCV) en el momento de la perfusión;
- b) EICH que precise de una terapia inmunosupresora sistémica;
- c) terapia inmunosupresora sistémica en curso o administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) posterior al TCMH haploidénticas.

A los pacientes caracterizados por la afección a) se les puede administrar Zalmoxis a las 24 horas posteriores a la interrupción de la terapia antirretroviral; a los pacientes caracterizados por las afecciones b) y c) se les puede administrar Zalmoxis tras un período adecuado de reposo posológico.

Zalmoxis 5-20 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión contiene 13,3 mmol (305,63 mg) de sodio por dosis. Lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Se recomienda encarecidamente que, al final de la perfusión de Zalmoxis, se retire de la bolsa la etiqueta del producto y se coloque en la hoja de registro del paciente.

Se debe detener el tratamiento si se manifiesta cualquier acontecimiento de grado 3-4 relacionado con la administración de Zalmoxis o un acontecimiento adverso de grado 2 que no pase a grado 1 o inferior en un plazo de 30 días.

Zalmoxis se obtiene a partir de células sanguíneas de donantes. Pese a que se analiza previamente a los donantes y se comprueba que presenten un resultado negativo para enfermedades infecciosas, se deben tomar precauciones al manipular Zalmoxis. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que manipulen Zalmoxis deben tomar precauciones adecuadas (utilizar guantes y gafas) para evitar la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas.

Casos en los que no se puede suministrar/perfundir Zalmoxis

En algunos casos, es posible que el paciente no pueda recibir Zalmoxis debido a problemas de fabricación.

En algunos casos, es posible que el médico encargado del tratamiento siga considerando preferible administrar el tratamiento o bien que opte por seleccionar un tratamiento alternativo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

El riesgo de transmisión viral vertical por excreción de virus es, teóricamente insignificante sin embargo, no se excluye. Las mujeres en edad fértil tienen que presentar una prueba de embarazo negativo (suero u orina) dentro de los 14 días anteriores al inicio del tratamiento. Ambos pacientes masculinos y femeninos (a ser) tratados con Zalmoxis y sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento con Zalmoxis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Zalmoxis en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios en animales. Teniendo en cuenta el uso clínico previsto en el contexto de un trasplante de médula ósea haploidéntico, no se espera que exista la necesidad de tratamiento durante el embarazo.

Como medida de precaución, Zalmoxis no se debe administrar durante el embarazo ni a mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Se ha demostrado que pueden circular células de Zalmoxis durante años después de la última administración. En caso de embarazo después del tratamiento con Zalmoxis no se espera ningún efecto adverso sobre el embarazo ni el feto en desarrollo pues los linfocitos no pasan la placenta.

Lactancia

No existen datos sobre el uso de Zalmoxis durante la lactancia materna. Las células inmunitarias se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades.

Se recomienda no amamantar durante o después del tratamiento con Zalmoxis.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto del tratamiento con Zalmoxis en la fecundidad. Sin embargo, regímenes de acondicionamiento mieloablatoivo realizados en el contexto de un trasplante de médula ósea haploidéntico se asocia a la esterilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zalmoxis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sobre la base de la farmacología del medicamento no se prevé que tenga efectos perjudiciales sobre tales actividades. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Zalmoxis al considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio clínico TK007, 30 pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo sometidos a TCMH recibieron Zalmoxis mensualmente hasta un máximo de cuatro perfusiones. La reacción adversa notificada de forma más frecuente por los pacientes tratados con Zalmoxis en el ensayo clínico TK007 fue la EICH aguda.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas registradas en el estudio clínico TK007 según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia de manifestación. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Tabla 1. Reacciones adversas de Zalmoxis registradas en el estudio TK007

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia y reacciones adversas	
	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Trastorno linfoproliferativo postrasplante
Trastornos del sistema inmunológico	EICH aguda (33 % de los pacientes)	EICH crónica
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia intestinal
Trastornos hepatobiliares		Insuficiencia hepática
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia febril Disminución de la hemoglobina Recuento disminuido de plaquetas
Infecciones e infestaciones		Bronquitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En general, los episodios agudos de EICH se produjeron en 10 pacientes (33 %) con una mediana del tiempo hasta la aparición de 90 días después de TCMH y 42 días después de la última perfusión de células Zalmoxis. La intensidad de la EICH aguda fue de grado 1 en un caso (3 %), grado 2 en siete (23 %), grado 3 en uno (3 %) y de grado 4 en uno (3 %). Todos los acontecimientos de EICH aguda se resolvieron por completo después de una mediana de duración del tratamiento de 12 días. Solo un paciente (3 %) desarrolló una EICH crónica masiva que se presentó a los 159 días y 129 días posteriores al TCMH y la última perfusión, respectivamente, y se resolvió totalmente después de 107 días. No hubo muertes relacionadas con EICH o complicaciones a largo plazo. Los acontecimientos EICH tanto agudos como crónicos se presentaron solo en pacientes que habían alcanzado la reconstitución inmunitaria.

Para el tratamiento de la EICH relacionada con Zalmoxis a través de la activación del gen suicida, los pacientes recibieron GCV por vía intravenosa o VCV por vía oral, según fuese más conveniente para el paciente. Todos los signos y síntomas de grado 2 a 4 de EICH aguda y crónica masiva se resolvieron por completo después de una mediana de duración del tratamiento con GCV o VCV de 15 días. Un paciente con EICH aguda de grado 1 no recibió ningún tratamiento. En siete pacientes también fue necesario instituir un tratamiento inmunosupresor que consistió en esteroides, micofenolato y/o ciclosporina.

Población pediátrica

En la actualidad no se ha estudiado ningún grupo pediátrico específico. Solo un varón de 17 años de edad, en el ensayo TK007, afectado por linfoma linfoblástico T fue tratado con dos perfusiones de Zalmoxis. No se notificaron reacciones adversas para este paciente.

Otras poblaciones especiales

En el estudio clínico TK007 solo una mujer de 66 años de edad fue tratada con una perfusión de Zalmoxis. La paciente no experimentó ninguna reacción adversa. No se han establecido implicaciones con el uso de Zalmoxis en pacientes de 65 años de edad o más.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se desconoce cuáles son los síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, e instituirse de inmediato el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: **No se ha asignado aún**

Mecanismo de acción

El mecanismo primario de acción de Zalmoxis se basa en su capacidad para injertarse y estimular la reconstitución inmunitaria.

Zalmoxis está constituido por los linfocitos T del donante modificados genéticamente para expresar HSV-TK Mut2, como un gen suicida. Esto permite la eliminación selectiva de las células en división tras la administración del profármaco GCV, que se fosforila enzimáticamente por la HSV-TK al análogo de trifosfato activo. De forma competitiva, el GCV trifosfatado inhibe la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina (dGTP) en el proceso de elongación del ADN, eliminando así a las células proliferantes.

Si se produce la EICH, se administrará GCV/VCV. Los linfocitos T transducidos, activados, que están causando la EICH deben convertir el GCV a su forma tóxica y sufrir de este modo apoptosis. Esta estrategia permite el reconocimiento directo de los linfocitos T que están iniciando la respuesta EICH.

Efectos farmacodinámicos

En general, en el estudio clínico TK007, los 30 pacientes tratados recibieron su primera perfusión de células Zalmoxis en un periodo de tiempo de 43 días, como mediana, después de la fecha del TCMH. La mediana del intervalo de tiempo entre la primera perfusión y las posteriores de células Zalmoxis fue de 30 días.

Los pacientes inmunorreconstituidos alcanzaron un recuento celular $CD3^+ \geq 100/\mu l$, en una mediana de 77 días después del TCMH.

En particular, cuando se produce la reconstitución inmunitaria, Zalmoxis representa una alta proporción de los linfocitos circulantes, mientras que posteriormente la proporción de Zalmoxis disminuye de forma progresiva y se expanden los linfocitos no transducidos procedentes de los precursores derivados del donante. Un año después de la administración de Zalmoxis, el repertorio de células T recién reconstituido se ve dominado por células no transducidas derivadas de donante, que muestran un patrón policlonal comparable al de los individuos sanos.

Eficacia clínica y seguridad

Zalmoxis se evaluó en un estudio clínico de fase I/II (TK007) en pacientes adultos con neoplasias hematológicas con un alto riesgo de recidiva que han recibido un trasplante de células madre a partir de un donante con grado de compatibilidad con antígeno leucocitario humano (HLA) no idéntico (haploidéntico). Entre las neoplasias hematológicas de alto riesgo tratadas con Zalmoxis se incluyeron la leucemia mieloide aguda (LMA), la LMA secundaria, la leucemia linfoblástica aguda, el síndrome mielodisplásico y el linfoma no hodgkiniano.

El plan de tratamiento consistió en la administración de linfocitos T de donante, modificados genéticamente (oscilando de 1×10^6 a 1×10^7 células/kg de peso corporal). Los objetivos primarios del estudio TK007 fueron evaluar la incidencia y el tiempo que transcurre hasta la reconstitución inmunitaria, definida por el número de $CD3^+$ circulantes $\geq 100/\mu l$ en dos observaciones consecutivas, y la incidencia de EICH y la respuesta al GCV. Entre los criterios para recibir perfusiones de Zalmoxis se encontraron la ausencia tanto de reconstitución inmunitaria como de EICH.

De los 30 pacientes que recibieron Zalmoxis, 23 pacientes (77 %) alcanzaron la reconstitución inmunitaria, en un periodo de tiempo de 31 días, como mediana, después de la primera perfusión. Para los pacientes que alcanzaron la reconstitución inmunitaria, se informó una mortalidad sin recidiva (non-relapse mortality - NRM) del 17 %, con un 35 % de estos pacientes hallándose libres de enfermedad a los 5 años y un 34 % con vida a los 10 años.

Los resultados de los análisis emparejados, en los que se incluyeron 36 pacientes tratados con Zalmoxis (22 el estudio TK007 y 14 del estudio de fase III en curso TK008) y 127 pacientes control, concluyeron que los pacientes tratados con Zalmoxis que habían sobrevivido a las 3 primeras semanas tras el trasplante sin sufrir una recidiva se beneficiaron en cuanto a la supervivencia global (SG) al cabo de un año (40 % frente a 51 % [$p=0,03$]) y la NRM al cabo de un año (42 % frente al 23 % [$p=0,04$]). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia sin leucemia ni en cuanto a la probabilidad de recidiva.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zalmoxis en uno o más grupos de la población pediátrica en

la siguiente indicación: tratamiento adyuvante en el trasplante de células hematopoyéticas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La naturaleza y el uso previsto del producto son tales que los estudios convencionales sobre farmacocinética incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción no son aplicables.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicología convencional, carcinogénesis, mutagénesis ni de toxicología para la reproducción.

Los datos preclínicos sobre seguridad que se obtuvieron en dos modelos de animales inmunodeficientes diferentes para la EICH no indicaron riesgos especiales para los seres humanos, pero solo permiten realizar una evaluación de seguridad muy limitada. La evaluación *in vitro* del potencial oncológico indica que el riesgo de transformación neoplásica maligna es baja.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Albúmina sérica humana
Sulfóxido de dimetilo

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Dieciocho (18) meses cuando se almacena en vapores de nitrógeno líquido.

El producto se debe administrar inmediatamente después de la descongelación. Los plazos y las condiciones de conservación en uso no deben exceder de 2 horas a temperatura ambiente (15 - 30 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en vapores de nitrógeno líquido.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Una dosis de tratamiento individual en una criobolsa de etilvinilacetato de 50-500 ml, en el interior de una bolsa de plástico y, a su vez, dentro de una caja de metal.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Zalmoxis es un medicamento diseñado específicamente para cada paciente. La identidad del paciente debe corresponderse con la información esencial del donante único antes de la perfusión.

Zalmoxis se obtiene a partir de células sanguíneas de donantes. Pese a que se analiza previamente a los donantes y se comprueba que presenten un resultado negativo para enfermedades infecciosas, se deben tomar precauciones al manipular Zalmoxis (ver sección 4.4).

Este medicamento contiene células modificadas genéticamente. Se deben seguir las directrices locales de seguridad biológica relativas a este tipo de productos para el medicamento sin usar y para los materiales de desecho.

Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber entrado en contacto con Zalmoxis se deben descontaminar por medio de un desinfectante adecuado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1121/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. **FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. **OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. **OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes de que se produzca el lanzamiento de Zalmoxis en cada Estado miembro, el Titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos para profesionales sanitarios (PS) con la autoridad nacional competente.

El TAC se debe asegurar de que, en cada Estado miembro donde se vaya a comercializar Zalmoxis, todos los PS que esté previsto que vayan a prescribir, dispensar y administrar este producto hayan recibido una guía que contenga los siguientes elementos fundamentales:

1. Información relevante acerca de los problemas de seguridad relativos a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

Durante y después del tratamiento con Zalmoxis, el médico debe conocer en todo momento los signos y síntomas de EICH crónica y aguda, además de asegurarse de disponer en la planta de ganciclovir o valganciclovir para el tratamiento precoz de la EICH.

En caso de que en cualquier momento durante o después del tratamiento con Zalmoxis se manifieste una EICH aguda de grado igual o superior a 2 o una EICH crónica, se debe tratar al paciente durante 14 días con una dosis de 10 mg/kg/día de ganciclovir dividida en 2 administraciones intravenosas o bien con 900 mg de valganciclovir dividida en dos administraciones orales.

En caso de progresión de la EICH al cabo de 3 días de tratamiento con ganciclovir o valganciclovir en monoterapia, se debe añadir un tratamiento inmunodepresor estándar.

Zalmoxis se debe administrar tras un periodo de reposo de 24 horas respecto al tratamiento con ganciclovir o valganciclovir así como del tratamiento inmunodepresor.

2. Información relevante acerca de los problemas de seguridad relativos a la administración concomitante de ganciclovir y valganciclovir

El médico encargado del tratamiento se debe asegurar de que los pacientes no reciban ganciclovir ni valganciclovir durante las 24 horas previas a la administración de Zalmoxis. Es posible que deba aplicarse un intervalo más prolongado en caso de insuficiencia renal.

3. Información relevante acerca de los problemas de seguridad relativos al tratamiento inmunodepresor concomitante

No se debe administrar Zalmoxis a los pacientes en los siguientes casos:

- Manifestación de EICH que requiera la administración de tratamiento inmunodepresor sistémico.
- Tratamiento inmunodepresor sistémico en curso o administración de factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF) tras un trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas.

Los pacientes pueden ser tratados con Zalmoxis 24 horas después de la interrupción del tratamiento antiviral o inmunosupresor.

Zalmoxis no se debe administrar a pacientes que reciban un tratamiento concomitante con inmunodepresores sistémicos, ya que la eficacia de Zalmoxis podría verse reducida durante las primeras fases de la reconstitución inmunitaria. Por otra parte, el tratamiento inmunodepresor también afecta a las células inmunocompetentes como las que se infunden con Zalmoxis. Se debe aplicar un periodo de reposo farmacológico (de lavado) adecuado antes de proceder con la perfusión de este medicamento.

4. Observaciones relativas a la importancia de notificar RAM (reacciones adversas al medicamento) y de alentar a los pacientes a inscribirse en el estudio TK011 (vinculado con el registro EBMT)

5. Una descripción detallada de los pasos del procedimiento de administración de Zalmoxis, que también se debe centrar en:

- Los requisitos de la sala donde se administrará Zalmoxis.
- Conservación, transporte y descongelación de la bolsa de Zalmoxis.
- Supervisión de la eficacia de Zalmoxis (reconstitución inmunitaria - RI).

Con el fin de monitorizar la RI, se deben realizar análisis de cuantificación de células CD3+ cada semana durante el primer mes tras la administración de Zalmoxis. Si no se produce la RI, se debe administrar una dosis adicional de Zalmoxis con un intervalo de 30 días, hasta un máximo de cuatro dosis. Si se produce la RI, documentada mediante dos recuentos consecutivos de células CD3+ $\geq 100/\mu\text{l}$, se debe detener el tratamiento con Zalmoxis.

Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

Descripción	Fecha límite
<p>Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS) sin intervención: Con el fin de investigar la seguridad y la eficacia en la práctica clínica real así como la seguridad y la eficacia a largo plazo en todos los pacientes tratados con Zalmoxis, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados del estudio TK011 usando el registro EBMT e incluyendo a todos los pacientes tratados con Zalmoxis.</p> <p>Se deben presentar actualizaciones anuales coincidiendo con la renovación anual.</p> <p>El informe del estudio clínico se debe presentar durante el cuarto trimestre de 2022.</p>	4T 2022

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>El TAC llevará a cabo, dentro del plazo indicado, las medidas que se indican a continuación:</p> <p>Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de Zalmoxis como tratamiento complementario del trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas en pacientes adultos con alto riesgo de neoplasias hematológicas malignas, el TAC debe presentar los resultados del estudio TK008, un estudio aleatorizado en fase III de TCH haploidénticas con una estrategia de restitución de linfocitos HSV-TK de donante a pacientes con alto riesgo de leucemia aguda.</p> <p>Además, se deben presentar en los IPS actualizaciones sobre la inclusión de pacientes.</p> <p>El informe del estudio clínico se debe presentar en marzo de 2021.</p>	<p>Marzo de 2021</p>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalmoxis 5-20 × 10⁶ células/ml.
Dispersión para perfusión.

Células T alogénicas modificadas genéticamente con un vector retroviral que codifica una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso (Δ LNGFR) humano y la timidina quinasa del virus del herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La bolsa contiene un volumen de 10-100 ml de una dispersión congelada en una concentración de 5-20 × 10⁶ células/ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina sérica humana, sulfóxido de dimetilo, cloruro sódico.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión
Volumen de la bolsa: _____ ml
Dosis: 1x10⁷ células/kg
Concentración: ___ × 10^x células/ml
Número total de células: _____ × 10^x

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Producto específico para cada paciente que no se debe administrar a otros pacientes

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Periodo de validez después de la descongelación: 2 horas a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar en vapores de nitrógeno líquido

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células modificadas genéticamente. Se deben seguir las directrices locales de seguridad biológica relativas a este tipo de productos para el medicamento sin usar y los materiales de desecho.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1121/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote:
Código del paciente:
Código del donante:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

BOLSA DE PLÁSTICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalmoxis 5-20 × 10⁶ células/ml
Dispersión para perfusión

Células T alogénicas modificadas genéticamente con un vector retroviral que codifica una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso (Δ LNGFR) humano y la timidina quinasa del virus del herpes simplex I (HSV-TK Mut2)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La bolsa contiene un volumen de 10-100 ml de una dispersión congelada en una concentración de 5-20 × 10⁶ células/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Albúmina sérica humana, sulfóxido de dimetilo, cloruro sódico.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión
Volumen de la bolsa: _____ ml
Dosis: 1x10⁷ células/kg
Concentración: ___ × 10^x células/ml
Número total de células: ___ × 10^x

5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Producto específico para cada paciente que no se debe administrar a otros pacientes

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Periodo de validez después de la descongelación: 2 horas a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar en vapores de nitrógeno líquido

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células modificadas genéticamente. Se deben seguir las directrices locales de seguridad biológica relativas a este tipo de productos para el medicamento sin usar y los materiales de desecho.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1121/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote:

Código del paciente:

Código del donante:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

No es aplicable

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zalmoxis 5-20 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

Fecha de caducidad:
Periodo de validez después de la descongelación: 2 horas

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lot:
Código del paciente:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Número total de células: ___ × 10^x

6. OTROS

MolMed SpA

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Zalmoxis 5-20 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión

Células T alogénicas modificadas genéticamente con un vector retroviral que codifica una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso (Δ LNGFR) humano y la timidina quinasa del virus del herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o a un facultativo con experiencia en el tratamiento médico del cáncer de la sangre.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o a un facultativo con experiencia en el tratamiento médico del cáncer de la sangre, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zalmoxis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Zalmoxis
3. Cómo se le administra Zalmoxis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zalmoxis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zalmoxis y para qué se utiliza

Zalmoxis consiste en glóbulos blancos llamados células T (linfocitos T) que se obtienen del donante. Estas células se modificarán genéticamente mediante la introducción de un gen «suicida» (HSV-TK Mut2) en su código genético que puede ser activado posteriormente en caso de que contraiga una enfermedad de injerto contra huésped. Esto asegurará que las células puedan ser eliminadas antes de que sean capaces de causar algún daño a las células del paciente.

Zalmoxis está indicado para uso en adultos con ciertos tumores de la sangre conocidos como neoplasias hematológicas de alto riesgo. Se administra después del trasplante de médula ósea haploidéntico (trasplante de células hematopoyéticas). Haploidéntico significa que las células se han obtenido de un donante cuyos tejidos coinciden parcialmente con el tejido del paciente. Zalmoxis se administra para prevenir una complicación de los trasplantes que no sean totalmente coincidentes, conocida como «enfermedad de injerto contra huésped» en la que las células del donante atacan las propias células del paciente.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Zalmoxis

No use Zalmoxis:

- Si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si, antes de la perfusión, el recuento de linfocitos CD3+ en sus análisis es igual o superior a 100 por μl
- Si padece la enfermedad de injerto contra huésped que requiere el uso de medicamentos para suprimir el sistema inmunitario.

Advertencias y precauciones

Zalmoxis es un producto específico para cada paciente y en ningún caso se debe administrar a otros pacientes.

Su médico supervisará de cerca la terapia de tratamiento. Debe informar a su médico antes de usar Zalmoxis si:

- Sufre de infecciones que requieren la administración de GCV o VCV (antiviral en el momento de la perfusión). En este caso el tratamiento con Zalmoxis se debe retrasar hasta 24 horas después del final de la terapia antiviral.
- Sufre la enfermedad de injerto contra huésped que requiere el uso de medicamentos para suprimir el sistema inmunitario.
- Si está tomando medicamentos para suprimir el sistema inmunitario o si está usando G-CSF (que estimula la médula ósea para producir células sanguíneas) después de recibir un trasplante de células madre. En este caso Zalmoxis se puede administrar después de un periodo de reposo farmacológico adecuado (el tiempo necesario para eliminar del cuerpo a un medicamento).
- Si ha sufrido previamente cualquier reacción adversa después de la administración de Zalmoxis y esto no se ha resuelto en el transcurso de 30 días de haberse producido.

Cuándo no se puede administrar Zalmoxis

En algunos casos es posible que no pueda recibir una perfusión programada de Zalmoxis. Esto puede deberse a problemas de fabricación.

En estos casos, se informará a su médico, quien es posible que siga considerando preferible administrarle el tratamiento o bien podría seleccionar un tratamiento alternativo para usted.

Niños y adolescentes

Actualmente, no se dispone de datos para estos pacientes. No se recomienda el uso de Zalmoxis para los niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Zalmoxis con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

El uso seguro de Zalmoxis no se ha demostrado durante el embarazo y la lactancia.

Zalmoxis no se debe utilizar en mujeres embarazadas y lactantes.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante (y hasta 6 meses después) el tratamiento con Zalmoxis.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Zalmoxis no debería tener ningún efecto sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe prestar atención a su estado general cuando considere la realización de tareas que requieran tener juicio, habilidades motoras o cognitivas.

Zalmoxis contiene sodio

Zalmoxis 5-20 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión contiene 13,3 mmol (305,63 mg) de sodio por dosis. Lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo se le administra Zalmoxis

Zalmoxis solo puede ser recetado y administrado en un hospital por un médico o una enfermera que esté capacitada para la administración de este medicamento. Al final de este prospecto se puede encontrar información práctica para la manipulación y administración de Zalmoxis dirigida al médico o la enfermera.

Zalmoxis se ha fabricado específicamente para usted y no puede ser administrado a ningún otro paciente. La cantidad de células que se administra depende de su peso corporal. La dosis corresponde a $1 \pm 0,2 \times 10^7$ células/kg.

Zalmoxis se administra por vía intravenosa (en una vena) como perfusión por goteo durante aproximadamente 20-60 minutos en un intervalo de tiempo de 21-49 días transcurridos desde el trasplante. Se administran infusiones adicionales una vez al mes, durante un máximo de 4 meses. La decisión de proceder con el siguiente tratamiento la determina su médico/facultativo y se ve relacionada con su estado inmunitario.

Si recibe más Zalmoxis del que debe

Debido a que este medicamento lo receta un médico, cada dosis se prepara exclusivamente para usted y cada preparación consiste en una sola dosis. Es poco probable que se le administre demasiado.

Si olvidó usar Zalmoxis

Este medicamento se lo receta un médico y se le administra en un hospital bajo estricta vigilancia de acuerdo con un calendario predeterminado de modo que no pueda olvidar su dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden conducir a la hospitalización.

Si tiene alguna pregunta sobre los síntomas o efectos adversos, o si le preocupa algún síntoma, → hable inmediatamente con su médico.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Enfermedad aguda de injerto contra huésped (una complicación que puede ocurrir después de un trasplante de células madre o de médula ósea en el que las células del donante recién trasplantadas atacan el cuerpo del paciente).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Trastorno linfoproliferativo postrasplante (aumento de la cantidad de glóbulos blancos en la sangre después de un trasplante)
- Enfermedad crónica de injerto contra huésped (una complicación que puede ocurrir después de un trasplante de células madre o de médula ósea en el que las células del donante recién trasplantadas atacan el cuerpo del paciente).
- Hemorragia intestinal (sangrado en el intestino)
- Insuficiencia hepática (disfunción del hígado)
- Neutropenia febril (fiebre asociada a la reducción de la cantidad de glóbulos blancos)
- Disminución de la hemoglobina (reducción de la cantidad de glóbulos rojos)
- Disminución del recuento de plaquetas (reducción de la cantidad de plaquetas en la sangre)
- Bronquitis (infección pulmonar)
- Pirexia (fiebre)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zalmoxis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Almacenar en vapores de nitrógeno líquido.

La solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente después de la descongelación. El tiempo máximo transcurrido desde la descongelación y la perfusión es de 2 horas a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

El paquete se comprueba en caso de presencia de cualquier anomalía en la caja exterior y la etiqueta se comprueba para determinar la correspondencia paciente/donante.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los envases se clasificará como de material de riesgo biológico que contiene organismos modificados genéticamente y de acuerdo con las normativas locales.

El personal del hospital es responsable del correcto almacenamiento del producto tanto antes como durante su uso, así como de su correcta eliminación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zalmoxis

El **principio activo** consiste en células T alogénicas modificadas genéticamente con un vector retroviral que codifica una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso (Δ LNGFR) humano y la timidina quinasa del virus del herpes simplex I (HSV-TK Mut2).

Cada bolsa contiene un volumen de 10-100 ml de una dispersión congelada en una concentración de $5-20 \times 10^6$ células/ml.

Los **demás componentes son** cloruro sódico, albúmina sérica humana y sulfóxido de dimetilo (ver sección 2).

Aspecto de Zalmoxis y contenido del envase

Zalmoxis es una dispersión celular para perfusión con aspecto de dispersión de células congelada, blanquecina y opaca.

Zalmoxis se suministra como una dosis de tratamiento individual en una criobolsa de etilvinilacetato de 50-500 ml.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italia

MolMed SpA
Via Meucci 3
20091
Bresso (MI)
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Información práctica para los profesionales médicos o sanitarios en el manejo y administración de Zalmoxis.

Zalmoxis debe ser administrado bajo la supervisión de un facultativo con experiencia en el trasplante de células madre hematopoyéticas para neoplasias hematológicas.

Es importante que lea el contenido completo de este procedimiento antes de administrar Zalmoxis.

Dosis y curso de tratamiento

Una bolsa contiene las células T de donante modificadas genéticamente para expresar HSV-TK y Δ LNGFR en la concentración de $5-20 \times 10^6$ células/ml.

El curso del tratamiento consiste en cuatro perfusiones como máximo en intervalos de aproximadamente un mes cada una. La decisión de proceder con un nuevo tratamiento depende del estado de reconstitución inmunitaria del paciente que se alcanza cuando un recuento de linfocitos T circulantes es igual o superior a 100 por μ l.

Instrucciones de manipulación

Antes de manipular o administrar Zalmoxis

- Zalmoxis se envía directamente al centro médico en el que se administrará la perfusión. El envío se realiza en vapores de nitrógeno líquido. La bolsa se coloca en una segunda bolsa (envase intermedio) y ésta se coloca en una caja de aluminio (envase exterior). El paquete entero se adapta en un recipiente de nitrógeno líquido diseñado para mantener las temperaturas de envío y de almacenamiento adecuadas hasta el momento de la perfusión. Si el medicamento no se va a preparar inmediatamente para la perfusión, transfiera la bolsa al recipiente de vapores de nitrógeno líquido. No irradiar.
- Zalmoxis se prepara a partir de sangre humana de un donante específico y consta de células modificadas genéticamente. Los donantes se someten a pruebas para la detección de agentes infecciosos transmisibles conforme a las normativas locales aplicables. Sin embargo, el riesgo de transmisión de virus infecciosos a profesionales sanitarios no puede verse totalmente excluido. En consecuencia, los profesionales sanitarios deben tomar las precauciones adecuadas (por ejemplo, llevar puestos guantes y gafas) al manipular Zalmoxis.
- Se deben comprobar el acondicionamiento exterior e intermedio para verificar el producto y que la etiqueta específica del paciente figure en la parte superior de la caja y en la bolsa intermedia.

Qué comprobar antes de la perfusión

- Compruebe que el Certificado de Análisis que contiene los identificadores del paciente, la fecha de caducidad y que la aprobación para perfusión se haya recibido por parte del Titular de la Autorización de Comercialización.
- Compruebe que la identidad del paciente coincida con la información del paciente esencial y única indicada en la bolsa de Zalmoxis y en el Certificado de Análisis.
- Una vez que el paciente esté preparado para recibir la perfusión, inspeccione la bolsa de Zalmoxis para comprobar la integridad de la misma. La bolsa debe presentar un aspecto de dispersión de células congelada, blanquecina y opaca. Si la bolsa parece tener rupturas definidas o verse no intacta, no utilice el producto.
- Coloque la bolsa en dos sobres de plástico (doble envoltura) para evitar el contacto directo con el agua.
- Mientras sujeta la parte superior de la bolsa de doble envoltura fuera del agua, colóquela en un baño de agua a una temperatura de 37 ± 1 °C teniendo cuidado de evitar que el agua penetre el sello. Si se produce alguna fuga durante la descongelación, el producto no se debe utilizar.

Administración

- Una vez que la bolsa de Zalmoxis esté completamente descongelada, retírela de su doble envoltura, séquela y desinfecte el exterior.
- Proceda con la perfusión lo más rápido posible, evitando mantener la bolsa en el baño de agua después de la descongelación.
- Todo el volumen de la bolsa debe ser administrado por perfusión. El tiempo de perfusión recomendado es de aproximadamente 20-60 minutos.

Después de la perfusión

- Al final de la perfusión, lave la bolsa 2 o 3 veces con una solución fisiológica usando una técnica estéril, con el fin de administrar completamente Zalmoxis.
- Al finalizar el lavado, la etiqueta específica del paciente se debe desprender de la bolsa y adherir al archivo específico del paciente.
- La criobolsa y cualquier producto no utilizado o material de desecho contienen organismos modificados genéticamente que se deben eliminar de acuerdo con las normativas locales.

No realizar la perfusión de Zalmoxis si

- No se ha recibido el Certificado de Análisis.
- El Certificado de Análisis está marcado como rechazado.
- La fecha de caducidad ha transcurrido.
- La información única del paciente en la bolsa de perfusión no coincide con la del paciente programado.
- La integridad del producto ha sido alterada de cualquier forma.

Periodo de validez y precauciones especiales de conservación

- Zalmoxis presenta un periodo de validez de 18 meses cuando se almacena en vapores de nitrógeno líquido.
- Zalmoxis debe ser utilizado de inmediato después de retirarse del contenedor de envío. Si no se utiliza inmediatamente, transfiera la bolsa de Zalmoxis del contenedor de envío al de vapores de nitrógeno líquido.
- El periodo de validez después de la descongelación es de 2 horas.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL Y LA SIMILITUD PRESENTADAS POR LA
AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.

Medicamento con autorización anulada