



Zalmoxis[®] Zell-Infusionsdispersion (Zalmoxis[®])

Wichtige Informationen zur Risikominimierung für Ärzte und das medizinische Fachpersonal

Diese Information ist keine Werbung und sollte vor der Verschreibung, Abgabe oder Verabreichung von Zalmoxis[®] sorgfältig gelesen werden. Nachfolgend finden Sie wichtige Informationen zur Risikominimierung bei der Verwendung von Zalmoxis[®]. Stellen Sie bitte sicher, dass vor dem Beginn der Behandlung mit Zalmoxis[®] sämtliche Risiken erwogen und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen wurden.

Die Fachinformation (FI) wird durch diese Informationen nicht ersetzt und muss vor Therapiebeginn vollständig gelesen und verstanden worden sein.

▼ **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 siehe letzte Seite.**

Diese Broschüre ist ein verpflichtender Teil der Zulassung von Zalmoxis[®] und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zalmoxis[®] zu erhöhen. Mit dieser Broschüre soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige von Heilberufen, die Zalmoxis[®] verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Einleitung

Zalmoxis® wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.

Zalmoxis® besteht aus genetisch veränderten T-Lymphozyten eines Spenders zur Expression der Herpes-simplex-Virus-Thymidinkinase (HSV-TK) als Suizidgen. Damit können nach Verabreichung des Prodrugs Ganciclovir (GCV), das durch die HSV-TK enzymatisch zu einem aktiven Triphosphat-Analogon phosphoryliert wird, sich teilende Zellen selektiv getötet werden. Triphosphat-GCV hemmt kompetitiv die Aufnahme von Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) zur Verlängerung der DNA und tötet so die proliferierenden Zellen. Demzufolge ist Ganciclovir nur für die transduzierten Lymphozyten toxisch, die sich in der aktiven Proliferation befinden, während ruhende transduzierte T-Zellen oder nicht-transduzierte Zellen verschont bleiben.

Dieser Vorgang erlaubt es, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und das Auftreten von infektiösen Ereignissen und einem Rezidiv zu reduzieren, während es gleichzeitig möglich ist, eine aufkommende Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) [Graft versus Host Disease] selektiv zu kontrollieren. Das Suizidgen stattet die genetisch modifizierten Zellen mit einer selektiven Sensitivität auf ein Arzneimittel aus, das später im Fall einer aufkommenden GvHD verwendet wird, um infundierte Zellen selektiv zu eliminieren.

A. Zu berücksichtigende Risiken

Zu Beginn der Zalmoxis®-Therapie sind folgende Risiken zu berücksichtigen:

1. Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Die häufigste von den in der klinischen Studie TK007 mit Zalmoxis® behandelten Patienten gemeldete Nebenwirkung war die akute Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD).

In der klinischen Studie TK007, wurde akute GvHD von 33 % der Patienten gemeldet und ein Patient (3 %) hatte eine ausgeprägte chronische GvHD.

Sämtliche akute und chronische GvHDs konnten durch die Verabreichung von Ganciclovir/Valganciclovir, mit oder ohne standardisierte immunsuppressive Therapie, vollständig kontrolliert werden.

Maßnahmen zur Risikominimierung: Während und nach der Behandlung mit Zalmoxis® muss der Arzt kontinuierlich auf Symptome von GvHD achten. Die GvHD Reaktion kann erfolgreich mit Ganciclovir/Valganciclovir behandelt werden.

Weitere Informationen: Verschreibende Ärzte müssen sicherstellen, dass sie mit den Anzeichen und Symptomen der GvHD vertraut sind und entweder Ganciclovir oder Valganciclovir auf der Station zur Verfügung steht, um die GvHD frühzeitig behandeln zu können.

Eine akute GvHD kann jedes der folgenden Symptome umfassen:

- Hautausschlag oder gerötete Hautflächen
- Ikterus und/oder anomale Bluttestergebnisse
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchkrämpfe
- Erhöhte Trockenheit/Reizung der Augen

Eine chronische GvHD kann jedes der folgenden Symptome umfassen:

- Ausschlag, erhabene oder verfärbte Bereiche, Verdickung und Spannen der Haut
- Abdominale Schwellung, Ikterus und/oder anomale Bluttestergebnisse
- Trockene Augen oder Veränderung des Sehens
- Trockener Mund, weiße Flecken im Mund, Schmerzen oder Empfindlichkeit bei gewürzten Speisen
- Kurzatmigkeit oder sichtbare Veränderungen auf Thorax-Röntgenaufnahmen
- Schluckbeschwerden, Schmerzen beim Schlucken oder Gewichtsverlust
- Ermüdung, Muskelschwäche oder Schmerz
- Erhöhter Harndrang (Häufigkeit des Wasserlassens), Brennen oder Bluten beim Wasserlassen, vaginale Trockenheit/ Spannung oder penile Dysfunktion

Verabreichung von Ganciclovir/Valganciclovir bei Zalmoxis®-bezogener GvHD

Falls sich während oder nach der Behandlung mit Zalmoxis® eine akute GvHD vom Grad 2 oder größer als 2 oder eine chronische GvHD entwickelt, muss der Patient mit Ganciclovir mit einer Dosis von 10 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 intravenöse Verabreichungen, oder mit Valganciclovir 900 mg zwei Mal täglich oral über 14 Tage behandelt werden.

Für genauere Informationen zu Ganciclovir oder Valganciclovir sollte der verschreibende Arzt die entsprechende Fachinformation zu Rate ziehen.

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

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

2. Gleichzeitige Verabreichung von Ganciclovir und Valganciclovir

Das Arzneimittel darf Patienten nicht verabreicht werden, wenn folgende Umstände eintreten:

a) Infektionen, die zum Zeitpunkt der Infusion mit Ganciclovir oder Valganciclovir behandelt werden müssen;

Maßnahmen zur Risikominimierung: Der behandelnde Arzt muss sicherstellen, dass die Patienten innerhalb von 24 Stunden vor der Verabreichung von Zalmoxis® weder Ganciclovir noch Valganciclovir erhalten haben. Für den Fall eines Nierenversagens kann ein längeres Intervall gelten. Für genauere Informationen zur Halbwertszeit von Ganciclovir oder Valganciclovir, benutzen Sie bitte die FI des verwendeten Arzneimittels.

Weitere Informationen: Die Gabe von Ganciclovir oder Valganciclovir wird als Notfallmedikation angesehen, um die akute und chronische GvHD bei Patienten, die Zalmoxis® erhalten haben, zu behandeln.

Es ist wichtig, dass Patienten, die zum ersten Mal für die Behandlung mit Zalmoxis® ausgewählt wurden, mindestens 24 Stunden vor der Verabreichung von Zalmoxis® nicht mit Ganciclovir oder Valganciclovir behandelt wurden.

3. Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

Das Arzneimittel darf Patienten nicht verabreicht werden, wenn folgende Umstände eintreten:

- b) Graft-versus-Host-Krankheit, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert;
- c) Laufende systemische immunsuppressive Therapie oder Verabreichung des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) nach haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation;

Patienten, deren Zustände denjenigen von a), b), und c) entsprechen, können 24 Stunden nach Absetzen der antiviralen oder immunsuppressiven Therapie mit Zalmoxis® behandelt werden.

Maßnahmen zur Risikominimierung: Zalmoxis® darf bei Patienten mit gleichzeitiger systemischer immunsuppressiver Therapie nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit der Zalmoxis®-Behandlung während der frühen Immunrestitution verringert sein kann. Eine immunsuppressive Therapie wirkt auch auf immunkompetente Zellen, wie sie auch mit Zalmoxis® infundiert werden. Vor der Infusion von Zalmoxis® muss eine angemessene Auswaschphase eingehalten werden.

Weitere Informationen: In kontrollierten klinischen Studien erhielt kein Patient nach der Transplantation eine immunsuppressive Therapie als GvHD-Prophylaxe und kein Patient mit GvHD erhielt anschließend eine Prophylaxe mittels einer immunsuppressiven Therapie. Aus diesem Grund gibt es keinerlei Informationen über die möglichen Auswirkungen einer solchen immunsuppressiven Therapie auf die Wirksamkeit von Zalmoxis®.

B. Zusätzliche Informationen zur Beachtung bei der Verabreichung und Überwachung von Zalmoxis®

Zu Beginn der Zalmoxis®-Infusion sind folgende Anweisungen zu befolgen:

1. Raumanforderungen für die Verabreichung von Zalmoxis®

Der Infusionsraum wird genau festgelegt und der Zugang hierzu muss autorisiert werden. Patienten müssen in einem Ein-Bett-Zimmer behandelt werden und es dürfen nur die Mitarbeiter anwesend sein, die direkt an der Verabreichung beteiligt sind. Zalmoxis® ist nicht infektiös und kann keine Infektionskrankheiten hervorrufen.

Wenn sich der Patient in seiner normalen Wohnumgebung befindet, kann das Blut im Falle einer zufälligen Blutung genauso wie das Blut von unbehandelten Personen behandelt werden.

2. Lagerung, Transport, Auftauen und Verabreichung

Beim Umgang mit Zalmoxis® unter Bedingungen, bei denen es zu einer Exposition kommen kann, sollten Sie einen Übermantel oder Kittel, Handschuhe, Sicherheitsbrille und eine Gesichtsmaske tragen.

Der Übermantel muss nach dem Umgang mit Zalmoxis® ausgezogen werden. Einmal-Handschuhe werden ersetzt, sobald sie kontaminiert, eingerissen, durchstochen oder anderweitig beschädigt wurden und dementsprechend nicht weiter als Barriere fungieren können.

Dort, wo mit Zalmoxis® umgegangen wird, ist Essen, Trinken, Rauchen, das Anwenden von Kosmetika und der Umgang mit Kontaktlinsen verboten. Vor und nach der Verabreichung müssen die Hände entweder mit Seife und fließendem Wasser oder dem entsprechenden antiseptischen Handreinigungsmittel, das in jedem Behandlungsraum zur Verfügung steht, gewaschen werden.

2.1 Lagerung, Transport und Auftauen des Zalmoxis®-Beutels

- a. Zalmoxis® wird zur Einrichtung transportiert und dort vor der Verwendung in flüssigem Stickstoff gelagert. Verwenden Sie zur Entnahme des Produktes aus dem flüssigen Stickstoff eine Zange und bereiten Sie Maßnahmen vor, um zu verhindern, dass das Produkt auf den Boden fällt.
- b. Mindestens eine Stunde vor der Infusion muss das Wasserbad gesäubert und vorbereitet und die Wassertemperatur auf $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ angepasst werden.
- c. Stellen Sie sicher, dass das Wasserbad die erforderliche Temperatur vor der Verwendung beibehält.
- d. Öffnen Sie den Kanister vorsichtig und entnehmen Sie den Infusionsbeutel, indem Sie ihn an den oberen Ecken greifen, damit das Produkt nicht reißt. Der Beutel ist in zwei Plastikhüllen verpackt, um den direkten Kontakt mit Wasser zu verhindern.
- e. Prüfen Sie den Beutel auf Risse. Farbe und Konsistenz des Beutelinhalts entsprechen einer undurchsichtigen, weißgrauen gefrorenen Zell-Suspension. Weist der Beutel Leckagen oder Risse auf, darf das Produkt nicht verwendet werden.
- f. Tauchen Sie den Beutel in das Wasserbad.
- g. Halten Sie den Beutel an den oberen Ecken der zwei Hüllen fest und bewegen Sie ihn im Wasser vor und zurück.
- h. Sobald der Komponentenbeutel aufgetaut ist, nehmen Sie den Beutel aus dem Wasser und legen Sie ihn auf eine Fläche, die vorher mit einem sterilen Tuch abgedeckt wurde.

- i. Entnehmen Sie den Beutel aus den zwei Hüllen und bringen Sie ihn vorsichtig, ohne dass er auf den Boden fällt oder Flüssigkeit austritt, an das Krankenbett, so dass der Arzt die Infusion vornehmen kann.

2.2 Verabreichung des Zalmoxis®

- a. Für die Anwendung beim Patienten gelten dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei allen anderen Arbeiten mit Patienten oder klinischen Proben. Verwenden Sie aseptische Techniken.
- b. Gehen Sie vorsichtig mit dem Produkt um, um Verlust oder Verschütten zu verhindern.
- c. Lesen Sie die Patienten- und Produktetikett-Identifizierung laut vor, um eine korrekte Zuordnung sicherzustellen.
- d. Verbinden Sie den Zalmoxis®-Beutel mit einem 3-Wege-Hahn und lassen Sie diesen bis zum Beginn der Infusion geschlossen.
- e. Verbinden Sie einen Beutel mit physiologischer Kochsalzlösung mit dem 3-Wege-Hahn und lassen Sie ihn geschlossen.
- f. Starten Sie die Zalmoxis®-Infusion, indem Sie das Ventil öffnen, das mit dem Zalmoxis®-Beutel verbunden ist. Infundieren Sie langsam in der Geschwindigkeit, die vom Arzt verschrieben wurde.
- g. Führen Sie am Ende der Zalmoxis®-Infusion einen sterilen Waschvorgang mit physiologischer Kochsalzlösung durch wie im Folgenden beschrieben:
- h. Schließen Sie den Ventilzugang des Zalmoxis®-Beutels, der mit dem Patienten verbunden ist.
- i. Öffnen Sie den Ventilzugang des Beutels mit physiologischer Kochsalzlösung.
- j. Lassen Sie die Flüssigkeit durch die Schwerkraft aus dem Beutel mit physiologischer Kochsalzlösung in den Zalmoxis®-Beutel fließen, bis dieser zur Hälfte gefüllt ist.
- k. Schließen Sie den Ventilzugang des Beutels mit physiologischer Kochsalzlösung.
- l. Öffnen Sie den Ventilzugang des Zalmoxis®-Beutels, der mit dem Patienten verbunden ist, und lassen Sie die Infusion laufen. Um sämtliche Zalmoxis®-Zellen zu verabreichen, wird ein 2-3-maliges Waschen des Beutels empfohlen, indem die Schritte h. bis l. wiederholt werden.
- m. Sobald der sterile Waschvorgang beendet ist, entsorgen Sie den Beutel und das Infusionsset in einem Behälter, der mit dem Symbol Biogefährdung gekennzeichnet ist. Spritzen und Nadeln, die zum Aufziehen und Injizieren von Zalmoxis® verwendet wurden, müssen in einen Behälter für scharfe Gegenstände gelegt werden, der mit einem auslaufsicheren Schutz vor Materialien mit Biogefährdung ausgelegt wurde. Vermeiden Sie den Kontakt mit kontaminierten Kanülen und verwenden Sie Entnahmesysteme mit Kanülen-Schutzvorrichtungen. Sämtlicher Müll und sämtliche Schutzkleidung müssen als infektiöser Müll mit Biogefährdung behandelt werden.

2.3 Überwachung der Wirksamkeit von Zalmoxis® (Immunrekonstitution)

Um die Immunrekonstitution (IR) zu überwachen, sollte die Quantifizierungsanalyse der CD3⁺-Zellen im ersten Monat nach der Zalmoxis®-Verabreichung wöchentlich durchgeführt werden. In Abwesenheit von IR muss eine zusätzliche Dosis Zalmoxis® nach einem Intervall von 30 Tagen verabreicht werden, wobei die maximale Anzahl 4 Dosen beträgt. Beim Erreichen der IR, dokumentiert durch zwei aufeinander folgende CD3⁺-Zellenzählungen $\geq 100/\mu\text{l}$, muss die Zalmoxis®-Behandlung beendet werden.

C. Wichtige Hinweise

Sie können diese Broschüre bei Dompé Deutschland GmbH nachbestellen (siehe Kontaktinformationen am Ende des Kapitels) oder auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts <http://www.pei.de/schulungsmaterial> herunterladen.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von Zalmoxis® und auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu>.

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 zu melden an:

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: 06103 77 0
Fax: 01603 77 1234
Website: www.pei.de
E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de

oder

MolMed S.p.A

Via Olgettina 58
20132 Mailand
Italien
Tel: +39 02 212771
Fax: +39 02 21277239
E-Mail: safety@molmed.com

Meldeformulare und Informationen finden Sie unter www.molmed.com.

Kontakt:

Dompé Deutschland GmbH
Volmerstraße 5
12489 Berlin
Tel.: +49-30-639 28 5000

Version 1.1

Stand der Information: Januar 2018

Genehmigungsdatum: 22.01.2018

