

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Forud for markedsføring af Zalmoxis i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og formen af undervisningsmaterialet til sundhedspersoner.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at i alle medlemsstater, hvor Zalmoxis markedsføres, bliver alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere, udlevere og administrere Zalmoxis, forsynet med en vejledning, der indeholder følgende nøgleelementer:

1. Relevant information om sikkerhedsproblemer i relation til *graft versus host*-sygdom (GvHD)

Under og efter behandling med Zalmoxis skal lægen når som helst være opmærksom på symptomer på akut og kronisk GvHD og sikre, at enten ganciclovir eller valganciclovir forefindes på afdelingen til tidlig behandling af GvHD.

Hvis akut GvHD grad ≥ 2 eller kronisk GvHD opstår på noget tidspunkt under eller efter behandling med Zalmoxis, skal patienten behandles med ganciclovir i en dosis på 10 mg/kg/dag fordelt på 2 intravenøse administrationer eller valganciclovir 900 mg oralt to gange dagligt i 14 dage.

I tilfælde af progression af GvHD efter 3 dages behandling kun med ganciclovir eller valganciclovir, skal standard immunsupprimerende behandling tilføjes.

Zalmoxis bør administreres efter en periode på 24-timer efter seponering af ganciclovir eller valganciclovir og immunsupprimerende behandling.

2. Relevant information om sikkerhedsproblemer i relation til samtidig administration af ganciclovir og valganciclovir

Den behandlende læge skal sikre, at patienten ikke har fået ganciclovir eller valganciclovir inden for en periode på 24 timer forud for administration af Zalmoxis. Et længere tidsinterval kan være gældende i tilfælde af nyreinsufficiens.

3. Relevant information om sikkerhedsproblemer i relation til samtidig immunsupprimerende behandling

Patienterne bør ikke få Zalmoxis i tilfælde af:

- o Optræden af GvHD, hvor systemisk immunsupprimerende behandling er nødvendig
- o Igangværende systemisk immunsupprimerende behandling eller administration af granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) efter haploidentisk hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Patienterne kan behandles med Zalmoxis 24 timer efter seponering af den antivirale eller immunsupprimerende behandling.

Zalmoxis må ikke administreres til patienter i samtidig systemisk immunsupprimerende behandling, da effekten af behandling med Zalmoxis på tidlig immunrekonstitution kan reduceres. Immunsupprimerende behandling påvirker også immunkompetente celler, der infunderes med Zalmoxis. En tilstrækkelig udvaskningsperiode skal anvendes forud for infusion af dette lægemiddel.

4. Bemærkninger om vigtigheden af at rapportere bivirkninger og opmuntre patienten til at indgå i studie TK011 (knyttet til EBMT-registret)

5. En detaljeret trin-for-trin beskrivelse af administrationsproceduren for Zalmoxis, hvor der også fokuseres på:

- o Kravene til omgivelserne ved administration af Zalmoxis
- o Opbevaring, transport og optøning af posen med Zalmoxis
- o Overvågning af effekten ved Zalmoxis (immunrekonstitution - IR)

For at monitorere IR bør kvantifikationsanalyse af CD3+-celler udføres ugentligt den første måned efter administration af Zalmoxis. Ved fravær af IR skal yderligere en dosis Zalmoxis administreres med et interval på 30 dage op til et maksimum på fire doser. Ved opnåelse af IR, dokumenteret ved to konsekutive CD3+-celletællinger $\geq 100/\mu\text{l}$, skal behandlingen med Zalmoxis stoppes.