

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3+ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Zemcelpro е терапия с алогенни криоконсервирани хемопоеични стволови и прогениторни клетки, която се състои от два клетъчни компонента, а именно компонент с експандирани и компонент с неекспандирани клетки, и двата получени от една и съща специфична за пациента единица кръв от пъпната връв (CBU).

Експандираният компонент, наричан дорокубицел, който представлява експандирани CD34+ клетки, се състои от фракцията CD34+, експандирани *ex-vivo* в присъствието на UM171.

Неекспандираният компонент, наричан неекспандирани CD34- клетки, се състои от CD34- фракция, от която CD3+ клетките са активната фракция.

2.2 Качествен и количествен състав

Дорокубицел

Всеки инфузионен сак Zemcelpro за конкретен пациент съдържа концентрация на обогатена популация CD34+ клетки, експандирани *ex-vivo* в присъствието на UM171, като концентрацията зависи от партидата. Лекарственият продукт е опакован в до четири инфузионни сака, съдържащи инфузионна дисперсия от най-малко $0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml, суспендирани в разтвор на диметил сулфоксид (DMSO).

Всеки инфузионен сак съдържа 20 ml инфузионна дисперсия.

Неекспандирани CD34- клетки

Всеки инфузионен сак за конкретен пациент съдържа концентрация от неекспандирани CD34- клетки, като концентрацията зависи от партидата. Лекарственият продукт е опакован в четири инфузионни сака, съдържащи инфузионна дисперсия от най-малко $0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3+ клетки/ml, суспендирани в разтвор на диметил сулфоксид (DMSO).

Всеки инфузионен сак съдържа 20 ml инфузионна дисперсия.

Количествена информация

Информацията относно количеството за всеки клетъчен компонент на лекарствения продукт, включително зависимата от партидата клетъчна концентрация и броя на инфузионните сакове, които трябва да се приложат, е представена в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC), който придружава лекарствения продукт за лечение. Има един RfIC за двата клетъчни компонента (вж. точка 6).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа максимум 477 mg натрий, 50 mg калий и 10 % v/v DMSO на доза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Дорокубицел

Безцветна до бледожълта клетъчна инфузионна дисперсия.

Неекспандирани CD34- клетки

Червеникава клетъчна инфузионна дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zemselpro е показан за лечение на възрастни пациенти с хематологични злокачествени заболявания, които налагат трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки след миелоаблативно кондициониране, за които няма друг вид подходящи донорни клетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Zemselpro трябва да се прилага в акредитиран център за трансплантация с опит в трансплантацията на хемопоеични стволови клетки от лекар с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания.

Дозировка

Лечението се състои от единична доза за инфузия, съдържаща инфузионна дисперсия от експандирани CD34⁺ клетки в 1 до 4 инфузионни сака и неекспандирани CD34⁻ клетки в 4 инфузионни сака.

Таргетната доза се състои от 0,4 до $7,5 \times 10^6$ жизнеспособни CD34⁺ клетки/kg за компонента с експандирани CD34⁺ клетки (дорокубицел) и $\geq 0,52 \times 10^6$ жизнеспособни CD34⁺ клетки/kg за компонента с неекспандирани CD34⁻ клетки.

Вижте придружаващия сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC) за допълнителна информация относно дозата.

Избор на единица кръв от пъпната връв

Предписващият лекар трябва да избере единица кръв с намалени еритроцити от пъпната връв (CBU) за експандиране, като същевременно спазва минималното изискване за съвпадение и клетъчна доза на човешкия левкоцитен антиген (HLA) (т.е. предварително замразяване на броя CD34 клетки $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg и общ брой на нуклеарните клетки (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Препоръчва се съответствие за поне 4 от 6 HLA (HLA-A антигени, HLA-B антигени и HLA-DRB1 алели) с таргет 6 от 8 HLA съответствия (типизиране с висока разделителна способност). Типизирането на HLA и съдържанието на нуклеарни клетки за всяка отделна CBU, използвана като изходен

материал при производството на Zemcelpro, са предоставени в придружаващия RfIC.

Миелоаблативно кондициониране преди лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)

Трябва да се прилага подходящ миелоаблативен кондициониращ режим в съответствие с институционалните указания. Избраният режим трябва да е с висок или среден интензитет, т.е. с оценка за интензивност на кондициониране на трансплантацията (TCI) от 2,5 и повече. Кондициониращият режим не трябва да започва, преди да се гарантира, че наличността на Zemcelpro за конкретен пациент е потвърдена в центъра за трансплантация. Включването на анти timocитен глобулин (ATG) не се препоръчва като част от кондициониращия режим (вж. точка 4.5).

Профилактична и поддържаща терапия за предотвратяване на усложнения при трансплантация

Трябва да се прилагат профилактични и поддържащи терапии за профилактика на усложнения при трансплантацията (напр. болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD), инфекция) съгласно институционалните указания. Комбинацията от такролимус и микофенолат мофетил е предпочитаната профилактика на GvHD.

В периода непосредствено след трансплантацията се препоръчва приложение на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) за свеждане до минимум на риска от неутропения и инфекция (вж. точка 4.4).

Премедикация

Препоръчва се премедикация с антипиретици, хистаминови антагонисти и антиеметици съгласно местните институционални указания да се прилага 30—60 минути преди инфузията на двете фракции на Zemcelpro, за да се намали вероятността за реакция, свързана с инфузията. Освен това преди прилагане на неекспандирания CD34- компонент на Zemcelpro се препоръчва премедикация с кортикостероиди, за да се намали вероятността за реакция, свързана с инфузията, в случай на висока хистосъвместимост на HLA.

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Zemcelpro при популацията в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) не са установени.

Бъбречно увреждане

Zemcelpro не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите следва да бъдат изследвани за бъбречно увреждане, за да се определи пригодността за трансплантация.

Чернодробно увреждане

Zemcelpro не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат изследвани за чернодробно увреждане, за да се определи пригодността за трансплантация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zemcelpro при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

За завършване на единична доза Zemcelpro трябва да се вляят предписаният брой сакове дорокубицел (1 до 4 сака) и неекспандирани CD34- клетки (винаги 4 сака). Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в RfIC.

Първо се влива дорокубицел, последван от неекспандирани CD34- клетки. Препоръчва се неекспандираните CD34- клетки да се вливат в същия ден като дорокубицел, но не по-късно от следващия ден.

Ако не се прилага дорокубицел, неекспандираните CD34- клетки не трябва да се вливат, за да се избегне неблагоприятна имунна реакция.

В случай на реакция, свързана с инфузията, се препоръчва прекъсване на инфузията и започване на поддържащо лечение, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Не разреждате, не измивайте и не вземайте проби от Zemselpro преди инфузия.

Само за интравенозно приложение. Препоръчва се централен венозен достъп за инфузията на Zemselpro.

- Пригответе материал за инфузия. Трябва да се използва несъдържаща латекс инфузионна система със стандартен инфузионен филтър (170—260 µm). НЕ използвайте филтър, който води до изчерпване на левкоцитите.
- Потвърдете i) самоличността на пациента с идентификаторите на пациента върху сака и ii) идентичността на клетъчния компонент (дорокубицел или неекспандирани CD34- клетки).
- Отстранете външната обвивка и проверете съдържанието на размразения инфузионен сак за видими клетъчни агрегати. Ако има останали видими клетъчни агрегати, внимателно размесете съдържанието на инфузионния сак. Малките клетъчни агрегати трябва да се диспергират чрез внимателно ръчно смесване. Останалите агрегати се отстраняват ефективно чрез филтрация преди инфузия.
- Размразеният и проверен сак трябва да се влее незабавно с приблизителна скорост 10 до 20 ml на минута чрез гравитационно вливане. Zemselpro е стабилен между 15°C—30°C за период до 1 час след края на размразяването.
 - Напълнете инфузионната система преди инфузия с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
 - Влейте цялото съдържание на инфузионния сак (20 ml на сак).
 - Промийте двукратно чрез напълване на инфузионния сак с 10 ml до 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира, че на пациента са влети всички клетки.
- Процедурата за инфузия трябва да се повтори за другите сакове. Изчакайте, преди да размразите и влеее следващия сак, докато се установи, че предишният сак е безопасно приложен.

Не вливайте Zemselpro, ако инфузионният сак е повреден или от него изтича течност, или ако изглежда, че е компрометиран по друг начин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за миелоаблативна химиотерапия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се приложат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерна терапия на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след изтичане на срока на годност на продукта.

Трансмисия на инфекциозен агент

Съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Изследването за вируси, извършвано върху единици кръв от пъпната връв, е за човешки имунодефицитен вирус (HIV) 1 и HIV 2, хепатит В и хепатит С, човешки Т-клетъчен лимфотропен вирус (human T-cell lymphotropic virus, HTLV) I и HTLV II, сифилис и цитомегаловирус (CMV). Специфични вируси от майката могат да бъдат документирани като част от анамнезата, като трансмисивна спонгиозна енцефалопатия (TSE), вируса на Epstein-Barr (EBV), токсоплазма, хепатит Е (HEV) и малария. В банките с кръв от пъпна връв се документира също дали при кърмачето има находка, предполагаща заболяване, което е възможно да се предава чрез прилагане на единица кръв от пъпната връв.

Резултати от изследването могат да бъдат намерени в придружаващата документация на продукта.

Поради това медицинските специалисти, които прилагат Zemcelpro, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани със Zemcelpro, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки.

Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, може да се дължат на съставките, съдържащи се в Zemcelpro, напр. DMSO. Реакциите трябва да се третират по подходящ начин в съответствие с институционалните указания.

Инфекции

След инфузия на Zemcelpro при пациентите са наблюдавани сериозни инфекции, включително животозастрашаващи или с летални инфекции (вж. точка 4.8). Медианата на времето до поява е 109 дни след трансплантацията, с някои късни събития (вариращи 0—945 дни). Пациентите трябва да бъдат информирани за важността на незабавното съобщаване на признаците на инфекция на лекуващия лекар. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция чрез подходящи диагностични тестове и да бъдат лекувани по подходящ начин в съответствие с институционалните указания. Ако е необходимо, трябва да се прилагат профилактични антибиотици, а преди и след лечение със Zemcelpro трябва да се извършват контролни изследвания (вж. точка 4.2).

Болест на присадката срещу гостоприемника

След лечение със Zemcelpro са настъпили летални и животозастрашаващи събития, свързани с остра и хронична болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD) (вж. точка 4.8). GvHD след лечение със Zemcelpro не се различава от тази при стандартната трансплантация на алогенни стволови клетки, като медианата на времето до поява е 40 дни след трансплантацията, а в 93 % от случаите тя отшумява за средно 18 дни. Препоръчва се пациентите да бъдат наблюдавани за наличие на GvHD и да се лекуват по подходящ начин в съответствие с институционалните указания. След лечение със Zemcelpro трябва да се обмислят профилактични и поддържащи грижи. Комбинацията такролимус и микофенолат мофетил е предпочитаната профилактика на GvHD (вж. точка 4.2).

Синдром на присаждане

По време на клинични изпитвания със Zemcelpro са съобщени животозастрашаващи случаи на синдром на присаждане (вж. точка 4.8) с медиана на времето за възникване 13 дни след

трансплантацията. Трябва да се следи за появата на необяснима висока температура, обрив, хипоксемия, наддаване на тегло и белодробни инфилтрати в периода около присаждането на стволови клетки. Пациентите трябва да бъдат лекувани с кортикостероиди в съответствие с институционалните насоки веднага щом се установи синдром на присаждане с цел облекчаване на симптомите. Ако не се лекува, синдромът на присаждане може да прогресира до мултиорганна недостатъчност и смърт.

Отхвърляне на присадката

По време на клиничните изпитвания със Zemcelpro са съобщени животозастрашаващи случаи на отхвърляне на присадката, определени като невъзможност да се постигне абсолютен брой на неутрофилите, по-голям от 500 на микролитър кръв към 42-ия ден след трансплантацията (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за лабораторни данни за хемопоестично възстановяване.

Тъй като може да повлияе на присаждането на кръвни клетки от пъпната връв, употребата на АТГ не се препоръчва като част от кондициониращия режим и преди присаждането. Трябва да се прилага гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF), за да се сведе до минимум рискът от неутропения и инфекции, 5 µg/kg/ден, като се започне 1—3 дни след трансплантацията, докато броят на неутрофилите достигне 1 000 на микролитър кръв (вж. точка 4.2).

Белодробен алвеоларен кръвоизлив (pulmonary alveolar haemorrhage, РАН)

РАН е добре документирана нежелана реакция при пациенти, подложени на лечение със Zemcelpro. Съобщени са случаи на РАН с медиана на времето до поява 22 дни след трансплантацията, включително летални събития (вж. точка 4.8). Тя се характеризира с развитие на диспнея, повишена температура, понякога хемоптиза, мултифокални инфилтрати на рентгенография на гръдния кош и бърза прогресия до дихателна недостатъчност. Препоръчва се пациентите да бъдат наблюдавани за признаци на РАН и да бъдат подходящо лекувани в съответствие с институционалните указания.

Пневмонит

Пневмонитът, като например синдром на идиопатична пневмония (СИП) или криптогенна организираща пневмония (КОП), е добре документирано събитие след лечение със Zemcelpro. Съобщени са случаи на пневмонит в клиничните изпитвания на Zemcelpro, включително летални събития (вж. точка 4.8). Както СИП, така и КОП обикновено се проявяват със задух, кашлица и понякога с повишена температура. Докато СИП обикновено настъпва средно в ден +22 след трансплантацията, отчасти в резултат на кондициониращия режим преди трансплантацията, КОП обикновено настъпва 3—6 месеца след трансплантацията. Препоръчва се пациентите да бъдат наблюдавани за признаци на пневмонит и да се лекуват по подходящ начин в съответствие с институционалните указания.

Посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване (ПТЛЗ)

Посттрансплантационното лимфопролиферативно заболяване (ПТЛЗ) е нежелана реакция, наблюдавана при пациенти след лечение със Zemcelpro. Съобщени са случаи на ПТЛЗ сред пациенти, на които е извършена трансплантация със Zemcelpro в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). ПТЛН е едно от най-често срещаните злокачествени заболявания след трансплантацията, в повечето случаи свързано с инфекция с вируса на Epstein-Barr (EBV) на В-клетките вследствие на реактивиране на вируса след трансплантация или на първична инфекция с EBV. При пациенти с персистиращи цитопении може да се наложи серийно проследяване на кръвта за ДНК на EBV. ПТЛЗ трябва да се лекува по подходящ начин в съответствие с институционалните указания.

Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

След инфузия със Zemcelpro могат да настъпят реакции, свързани с инфузията. Тези реакции се появяват предимно по време на първоначалната(ите) инфузия(и) и могат да се характеризират със зачервяване, обрив, повишена температура, тръпки, втрисане, диспнея, лека и/или тежка хипотония с(без) бронхоспазм, сърдечна дисфункция и/или анафилаксия.

Премедикацията с антипиретици, хистаминови антагонисти, антиеметици и кортикостероиди може да намали честотата и интензитета на реакциите, свързани с инфузията. Наблюдавайте пациентите за признаци и симптоми на инфузионни реакции по време на приложението на Zemcelpro и след това. Когато възникне РСИ, прекъснете инфузията и започнете поддържащо лечение според необходимостта (вж. точка 4.2). При възобновяване на инфузията трябва да се спазват препоръките от институционалните указания.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия е добре документирано събитие, което се съобщава след лечение със Zemcelpro и може да бъде свързано с намаляване на преживяемостта. Съобщава се при 19 % от пациентите, на които е извършена трансплантация със Zemcelpro (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат наблюдавани за лабораторни данни за хипогамаглобулинемия и да бъдат лекувани по подходящ начин в съответствие с институционалните указания.

Венооклузивна болест

Венооклузивната болест (ВОБ) е добре документирано събитие, което понякога се съобщава след трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки (HSCT). Редки случаи на ВОБ са съобщени в клиничните изпитвания на Zemcelpro (вж. точка 4.8, таблица 1), включително едно летално събитие. Въпреки че не се различава от обичайната HSCT, се препоръчва пациентите да бъдат наблюдавани за признаци за ВОБ и лекувани по подходящ начин в съответствие с институционалните указания.

Хемолитичен уремичен синдром

Хемолитичният уремичен синдром (ХУС) е добре документирано събитие, което понякога се съобщава след HSCT. Редки случаи на ХУС са съобщени при клиничните изпитвания на Zemcelpro (вж. точка 4.8, таблица 1). Въпреки че не се различава от обичайната HSCT, се препоръчва пациентите да бъдат наблюдавани за признаци за ХУС и лекувани по подходящ начин в съответствие с институционалните указания.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 477 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 24 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий за възрастен.

Калий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1,3 mmol калий (50 mg) на доза.

Диметил сулфоксид (DMSO)

Този лекарствен продукт съдържа 17,6 g DMSO на доза. За възрастен с тегло 70 kg, полученият с инфузията DMSO представлява 25 % от максималната дневна препоръчителна доза от 1 g DMSO/kg.

Известно е, че това помощно вещество може да предизвика анафилактична реакция след парентерално приложение. Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на периода на инфузия.

Теоретични рискове, свързани с донора

Въпреки че не се подкрепя от клиничния опит, след лечението със Zemselpro могат да възникнат клонална хематопоеза и рискове, свързани с донора (напр. злокачествени заболявания или наследствени генетични нарушения). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по подходящ начин в съответствие с институционалните указания.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи ваксини по време на или след лечение със Zemselpro не е проучена. Ваксинирането с живи ваксини не се препоръчва поне 6 седмици преди началото на кондициониращия режим и до възстановяване на имунната система след лечението със Zemselpro.

Антитимоцитен глобулин (АТГ)

Употребата на АТГ не се препоръчва като част от кондициониращия режим и преди присаждането.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

За рисковете, свързани с миелоаблативната кондиционираща терапия, необходима преди употребата на Zemselpro и съпътстващата препоръка, трябва да се направи справка с продуктовата информация за миелоаблативната кондиционираща терапия.

Жени с детероден потенциал

Пациентките с детероден потенциал трябва да имат отрицателен серумен тест за бременност в рамките на 30 дни преди лечението със Zemselpro и трябва да имат готовност да използват ефективен метод на контрацепция.

Контрацепция при мъже и жени

Няма достатъчно данни за експозицията, за да се предостави препоръка относно продължителността на контрацепцията след лечение със Zemselpro. Трябва да се използват ефективни методи за контрацепция при мъже и жени с репродуктивен потенциал, на които е приложен Zemselpro.

Бременност

Липсват данни от употребата на дорокубицел при бременни жени. Не са провеждани проучвания с животни, за да се прецени дали дорокубицел може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени (вж. точка 5.3). Zemselpro не трябва да се използва по време на бременност или от жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали дорокубицел се екскретира в кърмата. Не се препоръчва употребата на Zemselpro по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на дорочуицел върху фертилитета при хора или животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно дали Zemselpro повлиява способността за шофиране и работа с машини. Тъй като кондиционирането, профилактичната и поддържащата терапия, прилагани във връзка със Zemselpro, могат да доведат до умора и промяна в умствените способности, на пациентите се препоръчва да се въздържат от шофиране и упражняване на опасни професии или дейности като работа с тежки или потенциално опасни машини през този първоначален период.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции от степен 3 или по-висока са лимфопения (46,6 %), инфекции (44,8 %), анемия (44,0 %), неутропения (35,3 %), тромбоцитопения (31,9 %), левкопения (20,3 %), хипогамаглобулинемия (18,1 %), фебрилна неутропения (15,5 %), хипертония (12,9 %), синдром на присаждане (11,2 %) и пневмония (11,2 %). Според критериите на NIH остра GvHD се съобщава при 60,0 % от пациентите, а хронична GvHD — при 16,0 % от пациентите.

Летални нежелани реакции настъпват при 7,8 % от пациентите, лекувани със Zemselpro, включително инфекции (2,6 % включително сепсис (0,9 %), ентерококова инфекция (0,9 %), пневмония (0,9 %), остра GvHD (1,7 %), РАН (1,7 %), СИП (0,9 %), КОП (0,9 %) и белодробна хипертония (0,9 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции на Zemselpro, включени в Таблица 1, се основават на сборни данни от 5 проучвания (001, 002, 003, 004 и 007) при 116 пациента, които са получили доза Zemselpro и са проследявани за средна продължителност от 24 месеца. Честотите на нежеланите реакции от клиничните проучвания се базират на честотите на всички нежелани реакции, като част от случаите на нежелана реакция може да се дължат на други причини.

По-долу са представени Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) от степен 3 или по-висока, и необичайните нежелани реакции от степен 1-2. Тези нежелани реакции са представени по системно-органи класове, съгласно MedDRA, и честотата. Във всеки системно-органи клас нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като първи са най-честите реакции, и е използвана следната условна класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции на лекарството са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции въз основа на CTCAE, наблюдавани при клинични проучвания със Zemselpro, представени по системно-органи класове

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Лимфопения Анемия Неутропения Тромбоцитопения Левкопения Фебрилна неутропения
Нечести	Автоимунна хемолитична анемия Цитопения

	Тромботична микроангиопатия
Сърдечни нарушения	
Нечести	Стенокардия Предсърдно мъждене Предсърдно трептене Перикардит Дясна вентрикуларна дисфункция
Вродени, фамилни и генетични нарушения	
Нечести	Аплазия Цитогенетична аномалия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Хипоакузис
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	Надбъбречна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария Гадене Стоматит Коремна болка
Нечести	Стеноза на ануса Колит Ентероколит Перфорация на йеюнума Малабсорбция Чревна пневматоза
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение	
Чести	Пирексия Умора
Нечести	Генерализиран едем Неразположение Възпаление на лигавица
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Венооклузивна болест на черния дроб
Нечести	Хипербилирубинемия
Нарушения на имунната система	
Много чести	Остра GvHD (степен II-III)* Хипогамаглобулинемия Синдром на присаждане Хронична GvHD**
Инфекции и инфестации***	
Много чести	Бактериални инфекции (включително пневмонии) Вирусни инфекции
Чести	Гъбични инфекции Неуточнени инфекции
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести	Отхвърляне на присадката
Изследвания	
Чести	Понижаване на CD4 лимфоцитите Повишена аланинаминотрансфераза Понижени имуноглобулини Повишена аспартатаминотрансфераза
Нечести	Увеличен билирубин в кръвта Намален билирубин в кръвта Намален капацитет за дифузия на въглероден оксид Положителен тест за CMV

	Удължен QT интервал на електрокардиограма Понижен хемоглобин Понижен брой неутрофили
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Понижен апетит Хипокалиемия Хипергликемия Хипофосфатемия
Нечести	Дехидратация Хипонатриемия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Костна болка Мускулна слабост
Нечести	Некроза на меките тъкани
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Чести	Посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие
Нечести	Мозъчносъдов инцидент Енцефалопатия
Психични нарушения	
Нечести	Делириум Обсесивно-компулсивно разстройство
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Хемолитичен уремичен синдром (ХУС) Остро бъбречно увреждане Хеморагичен цистит
Нечести	Бъбречна ограничена тромботична микроангиопатия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Криптогенна организираща пневмония Епистаксис РАН Белодробна хипертония Белодробна емболия
Нечести	Синдром на идиопатична пневмония (пневмонит) Белодробна инфилтрация Пневмоторакс
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Макулопапулозен обрив
Нечести	Акнеiformен дерматит Екзема Пруритус
Хирургически и медицински процедури	
Нечести	Колектомия
Съдови нарушения	
Много чести	Хипертония
Чести	Микроангиопатия
Нечести	Понижено кръвно налягане и неспецифични нарушения на кръвното налягане Хематом Хипотония Ортостатична хипотония

* съгласно критериите на NIH (45,7 % степен II, 10,3 % степен III и 0,9 % степен IV aGvHD след 100 дни след трансплантацията)

** съгласно критериите на NIH (7,8 % умерено тежка и 5,2 % умерено тежка до тежка форма на cGvHD след 1 година след трансплантацията).

*** представените инфекции и инфестации отразяват групови термини от високо ниво.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Тежки инфекции, включително животозастрашаващи и летални инфекции, са възниквали след инфузията на Zemcelpro. Общата честота на инфекциите от степен ≥ 3 по CTCAE след трансплантацията е 75,0 % (62,1 % тежки, 6,0 % животозастрашаващи и 6,9 % летални). Те са от бактериален (52,6 %, в които сепсис и пневмония са най-чести), вирусен (45,7 %, в които вирусът на Епщайн-Бар, цитомегаловирусът, коронавирусът и аденовирусът са най-чести), гъбичен (9,5 %) или неуточнен (8,6 %) произход. Появата им е с широк диапазон — медиана 109 дни след трансплантацията. Повечето от тях отзвучават с медиана на продължителност 13 дни. Леталните инфекции включват сепсис, септичен шок и пневмония. За препоръки относно лечението вж. точка 4.4.

Синдром на присаждане

Синдром на присаждане се съобщава при 11,2% (13/116) от пациентите, на които е извършена трансплантация със Zemcelpro, с честота 8,6 % без тежки случаи сред пациентите, лекувани с такролимус/MMF като профилактика на GvHD. Медианата на времето до появата е 13 дни след трансплантацията (диапазон: 8—25 дни). Всички случаи се възстановяват с кортикостероидна терапия с медиана на продължителност 5 дни (диапазон: 1—18 дни). За препоръки относно лечението вж. точка 4.4

Белодробен алвеоларен кръвоизлив

Белодробен алвеоларен кръвоизлив се съобщава при 3 (2,6 %) пациента, на които е извършена трансплантация със Zemcelpro, с медиана на времето до поява 22 дни след трансплантацията (диапазон: 20—355 дни). Докато един пациент се е възстановил на 9-ия ден, 2 пациента са починали въпреки подходящата терапия. За препоръки относно лечението вж. точка 4.4.

Пневмонит

Пневмонит се съобщава при 8 (6,9%) пациенти, на които е извършена трансплантация със Zemcelpro, с медиана на времето до поява 157 дни след трансплантацията (диапазон: 7—283 дни). Включват 3 случая на синдром на идиопатична пневмония (ИП) (2,6 %), 4 случая на криптогенна организираща пневмония (3,4 %) (КОП) и 1 случай на неуточнен пневмонит (0,9 %). Възстановяване е постигнато в 66,7 % от случаите с медиана на продължителност 29 дни (диапазон: 9—201 дни). Двама пациенти (1,7 %) (един с ИП и един с КОП) са починали от заболяването. За препоръки относно лечението вж. точка 4.4.

Посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване

Посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване се съобщава при 3 (2,6 %) пациента, на които е извършена трансплантация със Zemcelpro, с медиана на времето до поява 90 дни след трансплантацията (диапазон: 70—112 дни). Всички са се възстановили с терапия с ритуксимаб с медиана на продължителност 39 дни (диапазон: 33—157 дн). За препоръки относно лечението вж. точка 4.4.

Болест на присадката срещу гостоприемника

Като цяло честотата на остри и хронични случаи на GvHD е съответно 66,4 % и 14,7 %. 100 дни след трансплантацията са съобщени остри случаи на GvHD от степен II, III и IV съответно при 52,0 %, 11,8 % и 1,0 % от пациентите. По сходен начин леки и умерено тежки до тежки случаи на хронична GvHD са съобщени 1 година след трансплантацията съответно при 12,9 % и 8,6 % от пациентите. По-голямата част от случаите е било възможно да се контролират с кортикостероидна терапия с медиана на продължителност 18 (0—321) дни, но 2-ма (1,7 %) пациенти са починали от инфекции, свързани с GvHD. При лечението на GvHD трябва да се спазват на местните институционални указания (за препоръки относно лечението вж. точка 4.4.).

Отхвърляне на присадката

Отхвърляне на присадката се съобщава при 5,2 % от пациентите, на които е извършена трансплантация със Zemselpro, с медиана на времето до поява 26,5 дни след трансплантацията (диапазон: 7—28 дни). Спасителна терапия е могло да се прилага с медиана на продължителност 23 дни (диапазон: 7—32 дни) при всички пациенти с изключение на един, които е починал от смъртност, която не е свързана с рецидив, преди да му бъде приложена спасителна терапия.

Продължителни цитопении

Продължителните цитопении, включително неутропения (64,7 %), тромбоцитопения (63,8 %), левкопения (62,9 %), лимфопения (61,2 %) и анемия (56,9 %) се наблюдават много често след миелоаблативен кондициониращ режим. За препоръки относно лечението вж. точка 4.4.

Педиатрична популация

Въпреки че данните са ограничени, профилът на безопасност е сходен с този при възрастни (нежелани лекарствени реакции с честота ≥ 20 %: анемия, намален апетит, фебрилна неутропения, гадене, стоматит и епистаксис). Медиана на времето на проследяване 7 месеца не позволява допълнително тълкуване на клиничните резултати.

Съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Рискът от предозиране е ограничен. По време на клиничните проучвания не са наблюдавани случаи на предозиране.

Винаги трябва да се влеят всички 4 сака с компонента с неекспандирани CD34- клетки, получени в резултат на производството на Zemselpro. Само при много редки обстоятелства в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC) ще е посочено да не се прилагат всички 4 сака от компонента с експандирани CD34+ клетки (дорокубицел), получен в резултат на производството на Zemselpro. Ако това не се спазва стриктно, произтичащото от това предозиране с дорокубицел може да доведе до повишен риск от реакции, свързани с инфузията, и синдром на присаждане. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за настъпването на такива събития.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кръвни заместители и перфузионни разтвори, други кръвни продукти. АТС код: B05AX04

Механизъм на действие

Дорокубицел е терапия с криоконсервирани алогенни хемопоеитични прогениторни клетки, експандирани с UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-бензил-7-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-4-ил)циклохексан-1,4-диамин-дихидробромид), получена от една единица кръв от пълна връв и използвана като източник на донор на алогенни стволови клетки.

Основният механизъм на действие на дорокубицел се състои в стимулиране на хемопоетичното възстановяване и имунното възстановяване чрез действието на експандираните CD34⁺ хемопоетични стволови клетки.

Неекспандираните CD34⁻ клетки, състоящи се предимно от CD3⁺ Т клетки, играят допълваща роля, като подкрепят имунното възстановяване и осигуряват ефекти на присадката срещу левкемия (GVL) след трансплантацията.

Хемопоетичните стволови/прогениторни клетки от Zemselpo мигрират в костния мозък, където се делят, зреят и диференцират във всички хематологични клетъчни линии. Зрелите клетки се освобождават в кръвообращението, където някои циркулират, а други мигрират в участъците от тъкани, като частично или напълно възстановяват кръвните показатели и функция, включително имунната функция, на кръвните клетки с произход от костния мозък.

Фармакодинамични ефекти

Трансплантацията на Zemselpo е довела до хематологично възстановяване с пълен донорен химеризъм във всички линии на хемопоетични стволови клетки. Освен това реконституцията на Т-клетките също е била бърза, с разнообразие от Т-клетъчни рецептори (TCR) на 6- и 12-ия месец след трансплантацията.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на лечението със Zemselpo при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, нуждаещи се от трансплантация на хемопоетични стволови клетки, са оценени в две отворени, неконтролирани, еднораменни проучвания без сравнение с други видове донорни клетки; при пациенти с високорискова левкемия и миелодисплазия (ECT-001-SB.002 (002), n=30 и CT-001-SB.004 (004), n=30).

Безопасността на Zemselpo е оценена също в 3 допълнителни отворени, неконтролирани, еднораменни проучвания без сравнение с други видове донорни клетки; (едно (1) проучване при пациенти с рак на кръвта, за които липсват стандартни HLA съвместими семейни или неродствени донори (ECT-001-SB.001 (001); едно (1) проучване при пациенти с високорисков множествен миелом (ECT-001-SB.003 (003); n=18); едно (1) проучване при педиатрични пациенти с високорискови миелоидни злокачествени заболявания (ECT-001-SB.007 (007); n=12). Вж. точка 4.8.

За да се оцени ефикасността на Zemselpo в представителна популация от възрастни пациенти с хематологични злокачествени заболявания, при които се налага трансплантация на алогенни хемопоетични стволови клетки, при които липсва леснодостъпен подходящ донор, са анализирани сборни данни от проучвания 002 и 004, фокусирани върху основна популация от 25 пациента, включени да получават криоконсервиран Zemselpo, произведен от малка CBU (единица кръв от пъпната връв), след висок или междинен миелоаблативен кондициониращ режим. Вж. таблица 2 за характеристиките на пациентите. Малката единица СВ (кръв от пъпната връв) се определя според критериите на Be Match & Националната донорска програма за костен мозък/Американското дружество по трансплантация и клетъчна терапия (NMDP/ASTCT) за минимална клетъчна доза, за еднократна трансплантация на СВ (кръв от пъпната връв), т.е., TNC и съдържание на CD34 клетки преди криоконсервация на по-малко от съответно $2,5 \times 10^7$ TNC/kg и $1,5 \times 10^5$ CD34 клетки/kg.

Таблица 2 Сборни демографски данни и изходни характеристики на заболяването при

пациенти в проучванията на Zemcelpro (към 15 март 2024 г.)

Категория	Включени със Zemcelpro, произведен от малка СВ (единица кръв от пъпната връв) и криоконсервиран (Intent-to-treat, n=25)
Възраст (години) Медиана (IQR) Мин.-Макс.	47 (40, 53) 24—64
Пол — n (%) Мъже Жени	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Раса Бели Чернокожи Азиатци Други	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Категория на заболяването Остра миелоидна левкемия Остра лимфоидна левкемия Миелодиспластичен синдром Хронична миелоидна левкемия (бластна криза) Ходжкинов лимфом Неходжкинов лимфом, агресивен лимфом Възрастни пациенти с Т-клетъчна левкемия/лимфом Хронична лимфоцитна левкемия и трансформация в Ходжкинов лимфом	11 (44,0 %) 3 (12,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)
Предишна HSCT	7 (28,0 %)

От 25-те пациенти, включени в основната популация, 24 пациенти са получили инфузия със Zemcelpro. Ефикасността е оценена чрез крайните точки - присаждане на неутрофили и тромбоцити (Таблица 3). Към крайната дата за предаване на данните проучвания 002 и 004 все още не са приключили.

Таблица 3 Резултати за ефикасност при възрастни пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с криоконсервиран Zemcelpro, получен от малка СВU (единица кръв от пъпната връв) (n=25), медиана на проследяване 13,3 месеца

Крайни точки	Включени със Zemcelpro, произведен от малка СВU (единица кръв от пъпната връв) и криоконсервиран (Intent-to-treat, n=25³)
Средно време до присаждане на неутрофили * (ANC $\geq$ 500/ μ L): Медиана (IQR)[диапазон] ¹ , Медиана (IQR)[диапазон] ² (най-лош сценарий)	20 дни (17—29) [10—39] 25 дни (17—30) [10—42]
Честота на присаждане на неутрофили	21/25 ³ (84,0 %)

ANC $\geq$ 500/ μ l в ден 42 — n (%)	
Средно време до присаждане на тромбоцити* ($\geq$ 20 000/ μ l) Медиана (IQR) [диапазон] Медиана (IQR) [диапазон] ² (най-лош сценарий)	40 дни (37—62) [29—175] 48 дни (38—100) [29—175]
Честота на присаждане на тромбоцити ($\geq$ 20 000/ μ l) на ден 100 – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Медиана (IQR) на проследяване (месеци) **	13,3 (0,9—38,2)

* Всички продължителности се съобщават като „време от инфузията“. Медианата на продължителност на включване в проучването до дата на наличност на Zemcelpro на мястото на клиничното изпитване е 31 дни (IQR: 22—41 дни), а медианата на продължителност на включване в проучването до датата на инфузия на Zemcelpro е 42 дни (IQR: 35—56 дни).

** време от инфузията до датата на завършване или прекратяване на проследяването преди крайния срок за предаване на данните

ANC: абсолютен брой на неутрофилите; IQR: интерквартилен размах

¹ Гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) е прилаган в периода непосредствено след трансплантацията (5 μ g/kg/ден), за да се сведе до минимум рискът от неутропения и инфекция

² В intent-to treat популациите (с намерение за лечение), при анализ на най-лошия сценарий пациентите, които не са постигнали присаждане на неутрофили до ден 42 или присаждане на тромбоцити до ден 100 след трансплантацията, включително пациентите, на които не е извършено трансплантиране или при които не се е извършило присаждане поради каквато и да е причина (смъртност без рецидив или рецидив преди присаждането), се считат за неуспешни съответно в ден 42 или ден 100.

³ включва 1 пациент, на който не е извършена трансплантация поради неуспешна доставка.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zemcelpro в една или повече подгрупи на педиатричната популация при HSCT при пациенти с хематологични злокачествени заболявания (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Към момента на одобряването при възрастни педиатричните данни са ограничени до 9/12 пациенти на възраст под 18 години, на които е извършена трансплантация със Zemcelpro за високорискови миелоидни злокачествени заболявания в проучване 007 (6 с остра миелоидна левкемия (Aml), 3 с миелодиспластичен синдром (MDS). Zemcelpro осигурява съответно 88,9% и 77,8% присаждане на неутрофили и тромбоцити с медиана на времето на присаждане съответно 21,5 и 48 дни.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

В клинични проучвания Zemcelpro е довел до пълен донорен химеризъм (определен като $\geq$ 95% клетки с произход от донора) в миелоидни клетки при всички пациенти още на 0,5 месеца след трансплантацията. Само пациентите в процеса на рецидив на заболяването впоследствие са проявили донорен химеризъм $<$ 95% в по-късен момент. В съответствие с по-дългия период, необходим за възстановяване на Т-клетките след трансплантация, пълният донорен химеризъм в Т-клетъчната подгрупа е постигнат малко по-късно: 63 % и 88 % от пациентите са достигнали пълен донорен химеризъм при Т-клетъчната популация на 0,5 и 1 месец след трансплантацията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Присаждането на експандирани от UM171 CD34+ клетки след първична или вторична трансплантация и хематологично възстановяване за до 28 седмици при имунокомпрометирани NSG мишки, на които са трансплантирани до 5 000 000 клетки (еквивалентни на до $2,5 \times 10^8$ клетки/kg при хора, като по този начин се превишава дозата при хора), не води до нежелана токсичност.

Не са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

In vitro цитогенетичният анализ на експандираните CD34+ клетки не показва абнормни хромозомни промени в експандираните клетки.

Предвид естеството на продукта не са провеждани неклинични проучвания върху фертилитета, репродукцията и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диметил сулфоксид
Разтвор на човешки албумин
Магнезиев хлорид (E511)
Калиев хлорид (E508)
Натриев ацетат (E262)
Натриев хлорид
Натриев глюконат (E576)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост Zemselpro не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Криоконсервиран: 1 година.

След размразяване: 1 час при 15°C—30°C.

Не замразявайте отново вече размразения лекарствен продукт.

6.4 Специални условия за съхранение

Zemselpro трябва да се съхранява и транспортира в парната фаза на течен азот ($\leq 150^\circ\text{C}$) и трябва да остане замразен, докато пациентът бъде готов за лечението, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Zemselpro е опакован в инфузионен сак от етилен-винилацетат (EVA) (50 ml) с два порта, съдържащ 20 ml клетъчна дисперсия.

Всеки инфузионен сак е поставен във външна обвивка. Този вторичен опаковъчен слой,

изработен от EVO съполимер, е запечатан два пъти. Всеки инфузионен сак в запечатаната външна обвивка се поставя в метална касета. След това касетите се поставят в етиктирана модулна опаковка в рамките на стандартен, контролиран криоконтейнер.

Една индивидуална доза за лечение включва до осем (8) инфузионни сака с обем от 20 ml всеки, до четири (4) сака с дорокубицел и четири (4) сака с неекспандирани CD34- клетки.

Със Zemcelpro се предоставя и криофлакон, съдържащ проба от оригиналната единица кръв от пъпната връв за наблюдение за химеризъм.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Zemcelpro трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Zemcelpro трябва да се транспортира в контейнер, който поддържа продукта на температура под -150°C, и с него трябва да се борава с подходяща защитна престилка и ръкавици.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят със Zemcelpro, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Zemcelpro се състои от два (2) компонента алогенни хемопоеични клетки:

- Дорокубицел (експандирани CD34+ клетки)
- Неекспандирани CD34- клетки

Потвърждаването на броя на саковете дорокубицел (1 до 4 сака) и броя на инфузионните сакове неекспандирани CD34 клетки (винаги 4 сака) трябва да се извършва въз основа на рецептата, посочена в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC). RfIC включва и двата компонента.

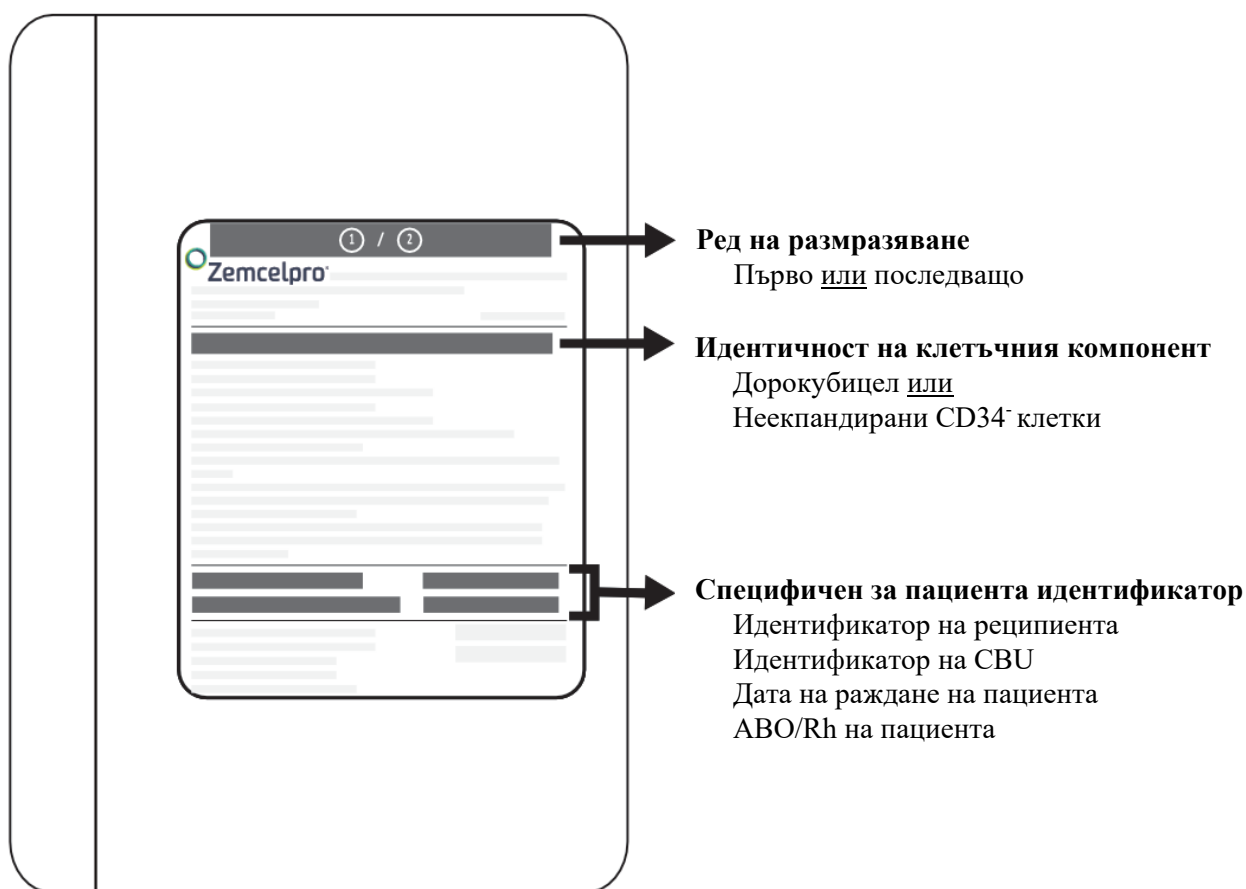
Първо се влива дорокубицел, последван от неекспандираните CD34- клетки. Препоръчва се неекспандираните CD34- клетки да се вливат в същия ден като дорокубицел, или най-късно на следващия ден.

Координирайте времето за размразяване и инфузия на Zemcelpro по следния начин: потвърдете предварително готовността на пациента за прилагане на инфузията и определете началото на размразяването на Zemcelpro така, че да е на разположение за инфузия, когато пациентът е готов.

Размразяване

Преди размразяване на Zemcelpro потвърдете самоличността на пациента и броя на саковете, които трябва да се вляят, съгласно сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC). Размразете всички предписани сакове дорокубицел преди саковете с неекспандирани CD34- клетки. Размразявайте саковете един (1) по един. Изчакайте с размразяването на следващия сак, докато се установи, че предишният сак е безопасно приложен.

Фигура 1. Касета за съхранение на Zemcelpro



- Извадете касетата за съхранение от криоконтейнера. Потвърдете i) самоличността на пациента с идентификаторите на пациента върху касетата и ii) идентичността на клетъчния компонент (дорокубицел или неекспандирани CD34⁺ клетки) (фигура 1).
- След проверка на касетата незабавно извадете инфузионния сак от касетата. Потвърдете i) самоличността на пациента с идентификаторите на пациента върху инфузионния сак и ii) идентичността на клетъчния компонент (дорокубицел или неекспандирани CD34⁺ клетки) (фигура 2).
- Преди размразяване проверете инфузионния(ите) сак(ове) за разкъсвания или пукнатини. Ако инфузионният сак е повреден, не вливайте съдържанието.
- Поставете незабавно инфузионния сак в неговата запечатана външна обвивка на водна баня с температура 37°C. При достигане на полутечна консистенция, започнете леко да размачквате сака, докато изчезнат кристалчетата лед. Пълната продължителност на размразяването отнема приблизително 2—5 минути на сак.
- Извадете сака във външната обвивка от водната баня. След като инфузионният сак бъде размразен, той трябва да се влее възможно най-бързо. Доказано е, че Zemcelpro е стабилен при температури между 15°C—30°C за период до 1 час. Не разреждайте, не измивайте и не вземайте проби от Zemcelpro преди инфузия.
- Ако не е приготвен до леглото на пациента, транспортирайте продукта до леглото при стайна температура в затворена кутия/сак, за да предпазите продукта по време на транспортиране.

Не вливайте Zemcelpro, ако инфузионният сак е повреден или от него изтича течност, или ако изглежда, че е компрометиран по друг начин.

Приложение

За завършване на единична доза Zemcelpro трябва да се вляят предписаният брой сакове дорокубицел (1 до 4 сака) и неекспандирани CD34-клетки (винаги 4 сака). Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в RfIC.

Първо се влива дорокубицел, последван от неекспандирани CD34-клетки. Препоръчва се неекспандираните CD34-клетки да се вливат в същия ден като дорокубицел или най-късно на следващия ден.

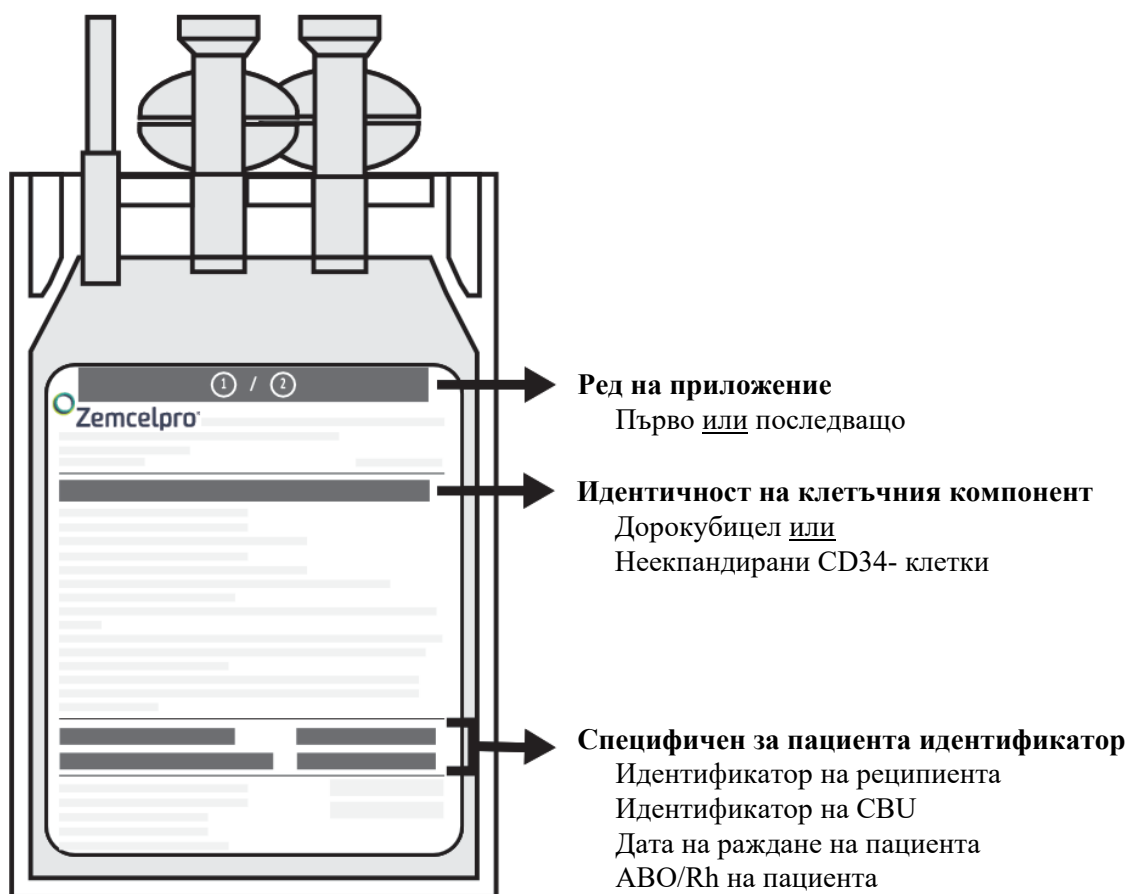
Ако не се прилага дорокубицел, неекспандираните CD34 клетки не трябва да се вливат, за да се избегне неблагоприятна имунна реакция.

В случай на реакция, свързана с инфузията, се препоръчва прекъсване на инфузията и започване на поддържащо лечение, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Не разреждате, не измивайте и не вземайте проби от Zemcelpro преди инфузия.

Само за интравенозно приложение. Препоръчва се централен венозен достъп за инфузията на Zemcelpro.

Фигура 2. Инфузионен сак Zemcelpro



- Пригответе консумативите за инфузия. Трябва да се използва несъдържаща латекс инфузионна система със стандартен инфузионен филтър (170—260 µm). НЕ използвайте филтър за изчерпване на левкоцити.
- Потвърдете i) самоличността на пациента с идентификаторите на пациента върху сака и ii) идентичността на клетъчния компонент (дорокубицел или неекспандирани CD34-клетки) (фигура 2).
- Отстранете външната обвивка и проверете съдържанието на размразения инфузионен сак

за видими клетъчни агрегати. Ако има останали видими клетъчни агрегати, внимателно размесете съдържанието на инфузионния сак. Малките клетъчни агрегати трябва да се отстранят чрез внимателно ръчно смесване. Останалите агрегати се отстраняват ефективно чрез филтрация преди инфузия.

- Размразеният и проверен сак трябва да се влее незабавно с приблизителна скорост 10 до 20 ml на минута чрез гравитационно вливане. Zemselpro е стабилен между 15°C – 30°C за период до 1 час след края на размразяването.
 - Напълнете инфузионната система преди инфузията с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
 - Влейте цялото съдържание на инфузионния сак (20 ml на сак).
 - Промийте двукратно чрез напълване на инфузионния сак с 10 ml до 30 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира, че на пациента са влети всички клетки.
- Процедурата за инфузия трябва да се повтори за другите сакове. Изчакайте, преди да влеее следващия сак, докато се установи, че предишният сак е безопасно приложен.

Не вливайте Zemselpro, ако инфузионният сак е повреден или от него изтича течност, или ако изглежда, че е компрометиран по друг начин.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Zemselpro, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт със Zemselpro (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Дъблин, Ирландия
тел.: 353 1 905 3140
имейл: info@cordexbio.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1960/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Centre C3i Inc.
5415 De L'Assomption Boulevard
Монреал, Qc, H1T 2M4, Канада

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E Iveagh Court, Harcourt Road
Dublin2, D02 YT22, Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 от Регламент (ЕО) № 507/2006 и съответно притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, алинея 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно член 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел потвърждаване на ефикасността и безопасността на Zemcelpro при възрастни пациенти с хематологични злокачествени заболявания, нуждаещи се от алогенна HSCT след миелоаблативно кондициониране, за които няма друг вид подходящи донорни клетки, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване ECT-001-CB.002: отворено проучване фаза II за трансплантация на експандирани ECT-001 единици кръв от пъпна връв при пациенти с високорискова остра левкемия/миелодисплазия.	28 февруари 2026 г.
С цел потвърждаване на ефикасността и безопасността на Zemcelpro при възрастни пациенти с хематологични злокачествени заболявания, нуждаещи се от алогенна HSCT след миелоаблативно кондициониране, за които няма друг вид подходящи донорни клетки, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване ECT-001-CB.004: отворено проучване фаза II за трансплантация на експандирани ECT-001 единици кръв от пъпна връв при пациенти с високорискова и много високорискова остра левкемия/миелодисплазия.	31 август 2026 г.
С цел потвърждаване на ефикасността и безопасността на Zemcelpro при пациенти на възраст 18—21 години с хематологични злокачествени заболявания, нуждаещи се от алогенна HSCT след миелоаблативно кондициониране, за които няма друг вид подходящи донорни клетки, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от подгруповия анализ при пациенти на възраст 18—21 години от проучване CT-001-CB.010: проспективно рандомизирано изпитване фаза II за трансплантация на алогенни стволови клетки с трансплантат от експандирани ECT-001-CB единици кръв от пъпна връв без серотерапия спрямо друг източник на стволови клетки при педиатрични пациенти с високорискова/рефрактерна/рецидивираща остра миелоидна левкемия в съответствие със съгласуван протокол.	30 юни 2030 г.
С цел да се потвърди ефикасността и безопасността на Zemcelpro и да се оценят допълнително параметрите на дозата, използвана при възрастни пациенти с високорискова и много високорискова остра левкемия/миелодиспластичен синдром (MDS), ПРУ трябва да представи резултатите от проучване ECT-001-CB.011: многоцентрово, проспективно, рандомизирано, отворено проучване фаза III за трансплантация на експандирани ECT-001-CB (ECT-001 единици кръв от пъпна връв спрямо трансплантация на алогенни стволови клетки от най-добрия алтернативен източник (Haplo, MMUD) при пациенти с високорискова остра левкемия/миелодисплазия, което се провежда в съответствие със съгласуван протокол.	30 юни 2030 г.
За да потвърди ефикасността и безопасността на Zemcelpro при възрастни пациенти с хематологични злокачествени заболявания, нуждаещи се от алогенна HSCT след миелоаблативно кондициониране, за които няма друг вид подходящи донорни клетки, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проспективно, неинтервенционно проучване, основано на данни от регистър, и да оцени параметрите на дозата, събрани за партидата Zemcelpro, произведена за всеки пациент, включен в проучването, в съответствие със съгласуван протокол.	30 юни 2031 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ВЪРХУ МОДУЛНАТА ОПАКОВКА, НА КОЙТО СА ИЗБРОЕНИ ДВАТА КЛЕТЪЧНИ КОМПОНЕНТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3⁺ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Това лекарство съдържа клетки от човешки произход, взети от дарена кръв от пъпна връв. Лекарството съдържа два клетъчни компонента:

- 1) дорокубицел (експандирани CD34+ клетки) съдържа $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml за инфузионна дисперсия
- 2) компонентът от неекспандирани CD34- клетки съдържа $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3⁺ клетки/ml за инфузионна дисперсия

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: разтвор на човешки албумин, диметилсулфоксид, натриев хлорид, калиев хлорид (E508), натриев глюконат (E576), натриев ацетат (E262) и магнезиев хлорид (E511). За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Комбинирана опаковка от 1 до 4 сака с експандирани CD34+ клетки и 4 сака с неекспандирани CD34- клетки.

Съдържание: 20 ml на сак.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение чрез централен венозен катетър

Прилага се под формата на интравенозна инфузия чрез гравитационно вливане.

Не използвайте филтър за изчерпване на левкоцити.

Свържете инфузионния сак към несъдържаща латекс инфузионна система посредством стандартен инфузионен филтър (170—260 μ m).

Преди инфузията се уверете, че самоличността на пациента съвпада с информацията върху инфузионния сак.

Преди употреба прочетете листовката.

Първо приложете всички сакове дорокубицел.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След размразяване срокът на годност е 1 час при температура 15°C – 30°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира при температура под -150°C. Не размразявайте продукта до момента, в който ще го използвате. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Дъблин, Ирландия
тел.: 353 1 905 3140
имейл: info@cordexbio.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1960/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Идентификатор на реципиента:
Идентификатор на СБУ:
Партида:

Дата на раждане:
ABO/Rh:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА (МЕТАЛНА КАСЕТА)

ДОРОКУБИЦЕЛ (експандирани CD34+ КЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3⁺ клетки/ml
инфузионна дисперсия

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Дорокубицел (експандирани CD34+ клетки) съдържа инфузионна дисперсия на $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34 клетки/ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: разтвор на човешки албумин, диметилсулфоксид, натриев хлорид, калиев хлорид (E508), натриев глюконат (E576), натриев ацетат (E262) и магнезиев хлорид (E511). За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия
Сак X/4 с експандирани CD34+ клетки
Съдържание: 20 ml на сак.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение чрез централен венозен катетър
Прилага се под формата на интравенозна инфузия чрез гравитационно вливане
Не използвайте филтър за изчерпване на левкоцити.
Свържете инфузионния сак към несъдържаща латекс инфузионна система посредством стандартен инфузионен филтър (170—260 μ m).
Преди инфузията се уверете, че самоличността на пациента съвпада с информацията върху инфузионния сак.
Преди употреба прочетете листовката.
Да се приложи ПЪРВО.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След размразяване срокът на годност е 1 час при температура между 15°C – 30°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира при температура под -150°C. Не размразявайте продукта до момента, в който ще го използвате. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Дъблин, Ирландия
тел.: 353 1 905 3140
имейл: info@cordexbio.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1960/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Идентификатор на реципиента:
Идентификатор на СБУ:
Партида:

Дата на раждане:
ABO/Rh:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА (МЕТАЛНА КАСЕТА)

КОМПОНЕНТ ОТ НЕЕКСПАНДИРАНИ CD34- КЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3⁺ клетки/ml
инфузионна дисперсия

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Компонентът от неекспандирани CD34-клетки съдържа $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3⁺ клетки/ml
инфузионна дисперсия

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: разтвор на човешки албумин, диметил сулфоксид, натриев хлорид, калиев хлорид (E508),
натриев глюконат (E576), натриеви ацетати (E262) и магнезиев хлорид (E511). За повече информация
прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Сак X/4 с неекспандирани CD34- клетки

Съдържание: 20 ml на сак.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение чрез централен венозен катетър

Прилага се под формата на интравенозна инфузия чрез гравитационно вливане

Не използвайте филтър, който води до изчерпване на левкоцитите.

Свържете инфузионния сак към несъдържащата латекс инфузионна система посредством стандартен
инфузионен филтър (170—260 μ m).

Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с инфузионния сак преди инфузията

Преди употреба прочетете листовката.

Да се приложи СЛЕД приключване на прилагането на всички сакове дорокубицел.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След размразяване срокът на годност е 1 час между 15°C — 30°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира при температура под -150°C . Не размразявайте продукта до момента, в който ще го използвате. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Дъблин, Ирландия
Тел.: 353 1 905 3140
Електронна поща: info@cordexbio.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1960/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Идентификатор на реципиента:
Идентификатор на СБУ:
Партида:

Дата на раждане:
ABO/Rh

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложено

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ИНФУЗИОННИЯ САК — ДОРОКУБИЦЕЛ (ЕКСПАНДИРАНИ CD34+ КЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3⁺ клетки/ml
инфузионна дисперсия

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Дорокубицел (експандирани CD34+ клетки) съдържа $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml
инфузионна дисперсия

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: разтвор на човешки албумин, диметил сулфоксид, натриев хлорид, калиев хлорид (E508),
натриев глюконат (E576), натриеви ацетати (E262) и магнезиев хлорид (E511). За повече информация
прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия
Един сак от 4 сака дорокубицел
20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение чрез централен венозен катетър. Прилага се под формата на интравенозна
инфузия чрез гравитационно вливане

Не използвайте филтър, който води до изчерпване на левкоцитите.

Свържете инфузионния сак към несъдържащата латекс инфузионна система посредством стандартен
инфузионен филтър (170—260 μ m).

Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с инфузионния сак преди инфузията

Преди употреба прочетете листовката.

Приложете продукта ПЪРВИ

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След размразяване срокът на годност е 1 час между 15°C — 30°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира при температура под -150°C. Не размразявайте продукта до момента, в който ще го използвате. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Дъблин, Ирландия
Тел.: 353 1 905 3140
Електронна поща: info@cordexbio.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1960/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Идентификатор на реципиента:
Идентификатор на СБУ:
Партида:

Дата на раждане:
ABO/Rh:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ИНФУЗИОННИЯ САК — КОМПОНЕНТ НЕЕКСПАНДИРАНИ CD34- КЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3+ клетки/ml
инфузионна дисперсия

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Компонентът с неекспандирани CD34- клетки съдържа $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3 клетки/ml
инфузионна дисперсия

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: разтвор на човешки албумин, диметил сулфоксид, натриев хлорид, калиев хлорид (E508),
натриев глюконат (E576), натриеви ацетати (E262) и магнезиев хлорид (E511). За повече информация
прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

1 от 4 сака неекспандирани CD34- клетки

20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение чрез централен венозен катетър

Прилага се под формата на интравенозна инфузия чрез гравитационно вливане

Не използвайте филтър, който води до изчерпване на левкоцитите.

Свържете инфузионния сак към несъдържащата латекс инфузионна система посредством стандартен
инфузионен филтър (170—260 μ m).

Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с инфузионния сак преди инфузията

Преди употреба прочетете листовката.

Да се приложи СЛЕД приключване на прилагането на всички сакове дорокубицел.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След размразяване срокът на годност е 1 час между 15°C — 30°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира при температура под -150°C. Не размразявайте продукта до момента, в който ще го използвате. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Дъблин, Ирландия
Тел.: 353 1 905 3140
Електронна поща: info@cordexbio.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1960/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Идентификатор на реципиента:
Идентификатор на СВU:
Партида:

Дата на раждане:
ABO/Rh:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34+ клетки/ml $\geq 0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3+ клетки/ml инфузионна дисперсия
дорокубицел/неекспандирани CD34- клетки

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zemcelpro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zemcelpro
3. Как се прилага Zemcelpro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Zemcelpro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zemcelpro и за какво се използва

Zemcelpro е терапия на базата на кръвни клетки. Това лекарство е произведено специално за Вас от човешки кръвни стволови клетки (клетки в кръвта, които могат да се превърнат в друг вид кръвни клетки), които се вземат от дарена кръв от пълна връв. Лекарството съдържа активното вещество дорокубицел заедно с непроменени донорни клетки (наречени CD34-клетки).

Zemcelpro се използва за лечение на възрастни с видове рак на кръвта, които се нуждаят от трансплантация на кръвни стволови клетки след химиотерапия и за които няма наличен подходящ донор.

Как действа Zemcelpro

Кръвните стволови клетки в това лекарство се променят и експандират в лаборатория. Това гарантира, че те ще имат оптимално действие за лечението Ви. Преди да Ви бъде приложено това лекарство, ще Ви бъде приложена химиотерапия за унищожаване на раковите клетки в кръвта. Когато Ви бъде приложен Zemcelpro, новите стволови клетки в това лекарство ще заменят Вашите собствени стволови клетки. Това ще помогне на имунната Ви система (естествените защитни сили на организма) да Ви предпази от рак на кръвта или да се бори с него.

Ако имате някакви въпроси относно действието на Zemcelpro или защо Zemcelpro е предписан на Вас, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zemcelpro

Не трябва да Ви се прилага Zemcelpro

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6)

- ако не можете да понесете подходящо химиотерапевтично лечение преди приложението на Zemcelpro.

Предупреждения и предпазни мерки

Zemcelpro е произведен специално за Вас от кръвни клетки от донор и трябва да бъде приложен само на Вас.

Преди да Ви бъде приложен Zemcelpro, кажете на Вашия лекар, ако

- забележите, че симптомите на рака се влошават (напр. повишена температура, чувство на слабост, кървене на венците или образуване на синини);
- имате признаци на инфекции (напр. повишена температура, кашлица, студени тръпки, възпалено гърло).

Вашият лекар ще провери белите дробове, сърцето и кръвното налягане, както и кръвните Ви показатели, за да установи общото Ви здравословно състояние и дали левкемията (рак на кръвта) се влошава.

По време на прилагане на Zemcelpro или след това

Информирайте веднага Вашия лекар или медицинска сестра при появата на някои от следните признаци:

- стягане в гърдите, кашлица, затруднено преглъщане, замаяност, ускорен пулс, подуване, обрив, сърбеж, затруднено дишане по време на прилагането на това лекарство или след това. Това може да са симптоми на сериозни алергични реакции или реакции, свързани с инфузията, които може да наложат преустановяване или спиране на лечението (вижте точка 3 — Как се прилага Zemcelpro).
- повишена температура, което може да е симптом на инфекция. Измервайте температурата си два пъти дневно в продължение на 3—4 седмици след лечение със Zemcelpro. Ако температурата Ви е висока, незабавно посетете Вашия лекар, тъй като някои инфекции могат да бъдат животозастрашаващи.
- диария, повишена температура, обрив, необяснимо увеличаване на телото или пожълтяване на очите (жълтеница). Това може да са симптоми на сериозни заболявания, наречени „болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD)“ и „синдром на присаждане“. Те могат да бъдат животозастрашаващи и може да се наложи допълнително лечение.
- общо усещане за неразположение, подути жлези, загуба на тегло или пожълтяване на кожата и очите. Това може да са признаци на вторичен рак, например посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване. Вашият лекар може да назначи допълнителни изследвания.
- задух, болка в гърдите, повишена температура, кръв в храчките могат да бъдат признаци на белодробен алвеоларен кръвоизлив. Той може да бъде животозастрашаващ, което налага допълнително лечение.
- задух, кашлица и повишена температура могат да бъдат признаци на пневмонит (възпаление на белите дробове). Пневмонитът, включително криптогенна организираща пневмония (КОП) и идиопатичен белодробен синдром (ИБС), може да е животозастрашаващ и може да се наложи допълнително лечение.
- повтарящи се инфекции могат да бъдат признак на хипогамаглобулинемия, което може да налага допълнително лечение.
- жълтеница, болезненост на черния дроб (под десните ребра), натрупване на течност в корема и внезапно наддаване на тегло могат да бъдат признак на венооклузивна болест, която може да налага специфично лечение.
- повръщане, кървава диария, болка в корема, повишена температура, втрисане и главоболие могат да бъдат признаци на хемолитично-уремичен синдром (ХУС).
- сериозно или често кървене или инфекции могат да бъдат признак за отхвърляне на присадката — животозастрашаващо състояние, което налага специално внимание.

Zemcelpro се произвежда от дарена човешка кръв. Чрез някои продукти от човешка кръв са предавани определени вируси (като ХИВ, хепатит В или С). Те също така може да крият теоретични рискове, свързани с донора (напр. злокачествени заболявания или генетични заболявания), за хората, на които се прилагат, въпреки че рискът е нисък. Както донорите, така и дарената кръв се изследват за вируси, за да се поддържа нисък рискът от предаване на инфекции. Говорете с Вашия лекар, ако имате опасения относно този риск.

Вашият лекар редовно ще следи кръвната Ви картина след прилагане на Zemcelpro, тъй като е възможно броят на кръвните клетки и други съставки на кръвта да се понижи.

Говорете с Вашия лекар, преди да обмислите даряване на кръв, органи, тъкани или клетки.

Деца и юноши

Употребата на Zemcelpro не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, защото опитът в тази възрастова група е ограничен.

Други лекарства и Zemcelpro

Преди да Ви бъде приложен Zemcelpro трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително живи ваксини и лекарства, отпускани без рецепта. Това се дължи на факта, че други лекарства могат да повлияят на начина на действие на Zemcelpro.

Бременност и кърмене

Zemcelpro не се препоръчва по време на бременност и кърмене.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Ефектите на Zemcelpro по време на бременност не са известни. Това лекарство може да навреди на нероденото Ви бебе или новороденото/кърмачето.

- Ако забременеете или мислите, че може да сте бременна след лечение с това лекарство, говорете незабавно с Вашия лекар.
- Ако сте жена, която е в състояние да има бебе, ще Ви бъде направен тест за бременност преди началото на лечението. Zemcelpro трябва да се прилага само ако резултатът показва, че не сте бременна.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Това лекарство може да навреди на кърмачето.

Контрацепция

Трябва да се използват ефективни методи за контрацепция при мъже и жени с репродуктивен потенциал, които са получили Zemcelpro. Обсъдете ги с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали Zemcelpro повлиява способността за шофиране и работа с машини. Лекарствата, използвани заедно със Zemcelpro, могат да причинят умора или да намалят бдителността. През този първоначален период се въздържайте от шофиране и упражняване на опасни професии или дейности, например работа с тежки или потенциално опасни машини.

Zemcelpro съдържа натрий, калий и диметилсулфоксид (DMSO)

Това лекарство съдържа 477 mg натрий на доза. Това количество е еквивалентно на 24 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Трябва да бъдете наблюдавани внимателно по време на периода на инфузия.

Това лекарство съдържа по-малко от 1,3 mmol калий (50 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

Това лекарство съдържа също DMSO, който може да причини тежки реакции на свръхчувствителност.

3. Как се прилага Zemcelpro

Zemcelpro ще Ви бъде приложен от лекар в акредитиран център за трансплантации.

Лечението със Zemcelpro е еднократно. Преди да Ви бъде приложен Zemcelpro, Вашият лекар ще Ви предпише вид лечение, наречено кондициониращ режим, за да подготви организма Ви за трансплантацията на стволови клетки.

През периода от 30 до 60 минути преди да Ви бъде приложен Zemcelpro, може да Ви бъдат дадени други лекарства. Целта е да се предотвратят реакции, свързани с инфузията, и повишена температура (вижте точка 2 — Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zemcelpro). Тези лекарства може да включват антипиретици (срещу повишена температура), антихистамини (срещу алергия) и антиеметици (срещу гадене и повръщане). Може да включват и кортикостероиди, за да се намали възможността от реакция, свързана с инфузията.

Как ще Ви бъде приложен Zemcelpro

- Вашият лекар ще провери дали индивидуалните идентификатори на пациента върху инфузионните сакове Zemcelpro отговарят на Вашите данни.
- Вашият лекар ще Ви приложи това лекарство под формата на инфузия (вливане) през катетър във вена.
- Ще получите 1 до 4 сака, съдържащи активното вещество (дорокубицел, които се състои от клетки, отгледани (култивирани) и експандирани в лаборатория. Това е „експандираният“ компонент, последван от 4 сака с непроменени донорни клетки (това е „неекспандираният“ компонент). Времето за инфузия варира, но обикновено всеки сак се влива за по-малко от 15 минути.
- По време на инфузията Вашият лекар ще провери дали имате затруднено дишане или замаяност (възможни симптоми на алергична реакция) (вижте точка 2 — Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zemcelpro). В определени случаи инфузията със Zemcelpro може да се преустанови.

След като Ви бъде приложен Zemcelpro

Като част от процедурата по трансплантация ще Ви бъде приложено лекарство за намаляване на риска от болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD) — усложнение, което настъпва, когато кръвните стволови клетки от пъпна връв разпознават собствените клетки на организма на пациента като чужди и ги атакуват. Първоначално лекарството може да се прилага чрез централен венозен катетър (тънка тръбичка в голяма вена, известно също като централна линия) и след това да се премине към таблетна форма, когато сте в състояние да приемате лекарството перорално.

Ще Ви бъде приложено също лекарство, което помага на Вашите кръвни клетки да се възстановят възможно най-бързо и сигнализира на костния мозък да произвежда бели кръвни клетки, които са необходими за борба и предотвратяване на инфекции. Това лекарство ще Ви бъде приложено чрез централна линия или като подкожна инжекция в деня след получаване на Zemcelpro. Ще продължите да получавате лекарството всеки ден, докато нивото на белите Ви кръвни клетки се възстанови.

Преди и след като Ви бъде приложен Zemcelpro

Вашият лекар ще Ви препоръча да останете в болницата като хоспитализиран пациент през седмицата преди инфузията, за да можете да преминете кондициониращия режим, както и в продължение на 3—4 седмици след прилагането на Zemcelpro. След престоя в болницата Вашият лекар ще Ви насрочи редовни прегледи за проследяване. Това е с цел Вашият лекар да може да провери дали лечението Ви действа и да Ви помогне, ако имате някакви нежелани реакции.

Ако пропуснете назначено посещение, свържете се с Вашия лекар или с болницата колкото е възможно по-скоро, за да пренасрочите посещението.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Преди да започнете лечение, Вашият лекар ще обсъди рисковете от употребата на това лекарство.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции след инфузията на Zemselpro.

Много чести: *може да засегнат повече от 1 на 10 души*

- Абнормно ниски нива на лимфоцитите (лимфопения), вид бели кръвни клетки. Това може да увеличи риска от инфекция
- Ниски нива на червените кръвни клетки (анемия). Признаците включват бледа кожа, слабост и задух
- Абнормно нисък брой неутрофили (неутропения), вид бели кръвни клетки. Това може да увеличи риска от инфекция
- Ниски нива на тромбоцитите в кръвта — компоненти, които помагат за съсирването на кръвта (тромбоцитопения). Признаците включват прекомерно или продължително кървене и образуване на синини
- Ниски нива на белите кръвни клетки (левкопения).
- Необичайно ниски нива на неутрофилите с повишена температура (фебрилна неутропения)
- Болест на присадката срещу гостоприемника (състояние, при което трансплантираните клетки атакуват собствените клетки на организма). Симптомите включват обрив, гадене, повръщане, диария, включително кървави изпражнения
- Чести и упорити инфекции, дължащи се на намаление на вид антитела в кръвта (хипогамаглобулинемия)
- Синдром на присаждане (усложнение при трансплантация на стволови клетки). Симптомите включват кашлица, повишена температура, задух, обрив
- Инфекции, причинени от бактерии
- Инфекции, причинени от вируси
- Пневмония (инфекция на белите дробове), водеща до задух, болка в гърдите, повишена температура, кашлица
- Високо кръвно налягане (хипертония)

Други възможни нежелани реакции

Други нежелани лекарствени реакции са изброени по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки или сериозни, незабавно уведомете Вашия лекар

Чести: *може да засегнат не повече от 1 на 10 души*

- Диария
- Гадене
- Афти в устата, кървене в устата, възпаление на венците (стоматит)
- Коремна болка
- Висока температура (пирексия)
- Умора
- Чернодробно заболяване със запушване на кръвоносните съдове (венооклузивна чернодробна болест). Симптомите включват жълтеница, болезненост на черния дроб (под десните ребра), натрупване на течност в корема, наддаване на тегло
- Инфекции, причинени от гъбички

- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания (нисък брой CD34 лимфоцити — понижение на CD4 лимфоцитите, ниско ниво на имуноглобулините — понижени имуноглобулини)
- Високи нива на чернодробните ензими в кръвта (повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза). Това е признак, че черният Ви дроб може да не работи нормално
- Понижен апетит
- Високи нива на захар в кръвта (хипергликемия)
- Ниски нива на калий (хипокалиемия) и фосфор (хипофосфатемия) в кръвта. Това са признаци, че бъбреците може да не работят нормално
- Болка в костите
- Мускулна слабост
- Неконтролирани високи нива на белите кръвни клетки (посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване). Възможни признаци са подути лимфни възли, повишена температура, нощно изпотяване, загуба на тегло, умора, общ дискомфорт.
- Главоболие
- Остро бъбречно увреждане. Признаците, че бъбреците Ви не функционират правилно, включват малко или липса на урина, подуване на краката и стъпалата, умора, задух, обърканост, гадене
- Възпаление на пикочния мехур, което води до кръвене (хеморагичен цистит) Симптомите включват кръв в урината, кръвни съсиреци в урината, болезнено уриниране, повишена температура, позиви или неспособност за уриниране
- Възпаление на белите дробове (криптогенна организираща пневмония (пневмонит) — КОП). Симптомите включват задух, суха кашлица, повишена температура, умора, загуба на апетит
- Кървене от носа (епистаксис)
- Кървене в белите дробове (белодробен алвеоларен кръвоизлив – БАК). Симптомите включват кашлица, повишена температура, болка в гърдите, изкашляне на кръв
- Блокиране на кръвообращението в белите дробове (белодробна емболия). Признаците включват внезапен задух, болка в гърдите, тревожност, повишена температура, кашлица
- Кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- Увреждане на най-малките кръвоносни съдове (микроангиопатия). Симптомите включват болка в гърдите, дискомфорт, задух, умора
- Неуспех на трансплантацията (отхвърляне на присадката). Симптомите включват сериозно или често кървене или инфекции
- Повръщане, кървава диария, стомашни болки, повишена температура, втрисане и главоболие могат да бъдат признаци на хемолитично-уремичен синдром (ХУС)

Нечести: *може да засегнат не повече от 1 на 100 души*

- Умора или слабост, бледа кожа и лесно образуване на синини или кървене могат да бъдат признаци на нисък брой кръвни клетки или образуване на кръвни съсиреци в най-малките кръвоносни съдове (автоимунна хемолитична анемия, цитопения, тромботична микроангиопатия)
- Болка в гърдите, неравномерен сърдечен ритъм, възпаление на сърцето или слабост и задух (стенокардия, предсърдно мъждене, предсърдно трептене, перикардит, дясна вентрикуларна дисфункция)
- Чести инфекции, умора и лесно образуване на синини или кървене могат да означават костно-мозъчна недостатъчност или абнормни клетъчни гени (аплазия, цитогенетична аномалия)
- Загуба на слуха (хипоакузис)
- Умора или слабост, непреодолимо желание за консумация на сол може да са признаци на ниски нива на хормона, секретирани от надбъбречните жлези (надбъбречна недостатъчност)

- Болка или спазми в корема, диария или запек, загуба на тегло или слаб апетит може да са признаци на проблеми с червата (анална стеноза, колит, ентероколит, перфорация на йеюнума, малабсорбция, чревна пневматоза).
- Подуване, умора и възпалена лигавица на устата/червата (генерализиран едем, общо неразположение, възпаление на лигавиците)
- Пожълтяване на очите (жълтеница) и потъмняване на урината може да са признаци на хипербилирубинемия
- Промени в кръвните изследвания или в белодробната или сърдечната функция (повишен билирубин в кръвта, понижен билирубин в кръвта, понижен дифузионен капацитет на въглероден оксид, положителен резултат при CMV тест, удължен QT интервал на електрокардиограмата, понижен хемоглобин, намален брой на неутрофилите)
- Жажда или сухота в устата, замаяност или обърканост, главоболие или гадене може да са признаци на обезводняване или ниско съдържание на натрий в кръвта (дехидратация, хипонатриемия)
- Некроза на кожата или мускулите (некроза на меките тъкани)
- Внезапна слабост или изтръпване, проблеми с говора или разбирането, обърканост може да означават инсулт или проблеми с мозъчната функция (цереброваскуларен инцидент, енцефалопатия)
- Обърканост, дезориентация или повтарящи се мисли/поведение (делириум, obsесивно-компулсивно разстройство)
- Подуване, намалено отделяне на урина, високо кръвно налягане може да са признаци на образуване на малки съсиреци, увреждащи бъбреците (бъбречна ограничена тромботична микроангиопатия)
- Задух, болка в гърдите или кашлица могат да означават възпаление, натрупване на течност във или колапс на белите дробове (синдром на идиопатична пневмония (пневмонит), белодробна инфилтрация, пневмоторакс)
- Зачервена възпалена кожа, сърбеж или усещане за парене, обрив може да са признаци на екзема, акнеформен дерматит, пруритус
- Хирургично отстраняване на цялото дебело черво или на част от него (колоктомия)
- Замаяност, умора, замъглено зрение и локализирано подуване, бучка или кръвонасядане може да са признаци на понижено кръвно налягане, хематом, хипотония, ортостатична хипотония

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Zemcelpro

Посочената по-долу информация е предназначена само за лекари и фармацевти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на инфузионния сак след „Годен до:“.

Да се съхранява и транспортира при температура под -150°C. Не размразявайте продукта до момента, в който ще го използвате. Да се използва в рамките на 1 час след размразяване. След размразяване не трябва да се замразява повторно.

Не използвайте това лекарство, ако инфузионните сакове са повредени или от тях изтича течност.

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Трябва да се спазват местните указания за работа с биологични отпадъци за използваното лекарство или отпадъчните материали.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zemcelpro

Zemcelpro е лекарство за клетъчна терпия, съдържащо криоконсервирани алогенни хемопоеетични стволови и прогениторни клетки, и се състои от два клетъчни компонента, а именно компонент с експандирани и компонент с неекспандирани клетки, и двата получени от една и съща специфична за пациента единица кръв от пъпна връв (CBU).

- „Експандираният“ компонент, наричан дорокубицел, който представлява експандирани CD34⁺ клетки, се състои от фракцията CD34⁺, експандирани *ex-vivo* в присъствието на UM171. Този компонент е опакован в един до четири сака, съдържащи най-малко $0,23 \times 10^6$ жизнеспособни CD34⁺ клетки/ml, суспендирани в разтвор на диметилсулфоксид (DMSO).
- „Неекспандираният“ компонент, наричан неекспандирани CD34⁻ клетки, се състои от CD34⁻ фракция, от която CD3⁺ клетките са активната фракция. Този компонент е опакован в четири сака, съдържащи най-малко $0,53 \times 10^6$ жизнеспособни CD3⁺ клетки/ml, суспендирани в разтвор на диметилсулфоксид (DMSO).

Другите съставки са разтвор на човешки серумен албумин, диметилсулфоксид, натриев хлорид, калиев хлорид (E508), натриев глюконат (E576), натриев ацетат (E262) и магнезиев хлорид (E511). Вижте точка 2 „Zemcelpro съдържа натрий, калий и диметилсулфоксид (DMSO)“.

Как изглежда Zemcelpro и какво съдържа опаковката

Zemcelpro е клетъчна дисперсия за интравенозна инфузия.

Компонентът експандирани CD34⁺ клетки е безцветна до бледожълта клетъчна дисперсия.

Компонентът неекспандирани CD34⁻ клетки е червеникава клетъчна дисперсия.

Zemcelpro се предлага под формата на една индивидуална доза за лечение, състояща се от до осем (8) инфузионни сака с обем от 20 ml всеки, четири (4) сака с неекспандирани CD34⁻ клетки и от един (1) до четири (4) сака с дорокубицел.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Дъблин, Ирландия

тел.: 353 1 905 3140

имейл: info@cordexbio.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Zemcelpro трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Zemcelpro трябва да се транспортира в контейнер, който поддържа продукта при температура под -150°C, и с него трябва да се борави с подходяща предпазна престилка и ръкавици.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят със Zemcelpro, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Zemcelpro се състои от два (2) компонента с алогенни хемопоеитични клетки:

- Дорокубицел (експандирани CD34+ клетки)
- Неекспандирани CD34- клетки

Потвърждаването на броя на саковете дорокубицел (1 до 4 сака) и броя на инфузионните сакове неекспандирани CD34 клетки (винаги 4 сака) трябва да се извършва въз основа на рецептата, посочена в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC). RfIC включва и двата компонента.

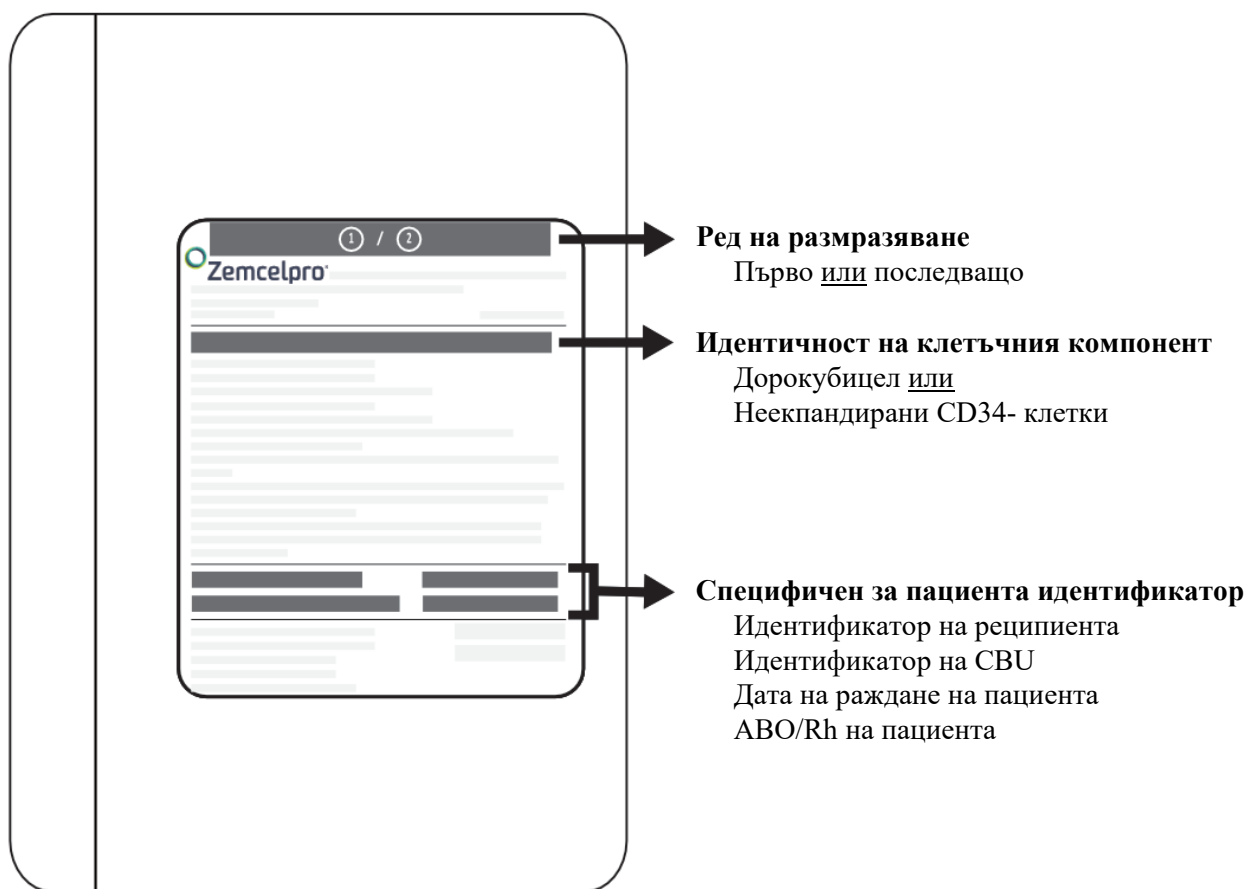
Първо се влива дорокубицел, последван от неекспандирани CD34-клетки. Препоръчва се неекспандираните CD34- клетки да се вливат в същия ден като дорокубицел, но не по-късно от следващия ден.

Координирайте времето за размразяване и инфузия на Zemcelpro по следния начин: потвърдете предварително готовността на пациента да премине вливане и определете началното време на размразяване на Zemcelpro така, че да е на разположение за инфузия, когато пациентът е готов.

Размразяване

Преди размразяване на Zemcelpro потвърдете самоличността на пациента и броя на саковете, които се вливат съгласно сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC). Размразете всички предписани сакове дорокубицел преди саковете с неекспандирани CD34-клетки. Размразявайте саковете един (1) по един. Изчакайте да размразите следващия сак, докато се установи, че предишният сак е безопасно приложен.

Фигура 1. Касета за съхранение на Zemcelpro



- Извадете касетата за съхранение от криоконтейнера. Потвърдете i) самоличността на пациента с идентификаторите на пациента върху касетата и ii) идентичността на клетъчния компонент (дорокубицел или неекспандирани CD34- клетки) (фигура 1).
- След проверка на касетата незабавно извадете инфузионния сак от касетата. Потвърдете i) самоличността на пациента с идентификаторите на пациента в инфузионния сак и ii) идентичността на клетъчния компонент (дорокубицел или неекспандирани CD34- клетки) (фигура 2).
- Преди размразяване проверете инфузионния(ите) сак(ове) за разкъсвания или пукнатини. Ако инфузионният сак е повреден, не вливайте съдържанието.
- Поставете незабавно инфузионния сак, съдържащ се в неговия запечатан опаковъчен плик, във водна баня с температура 37°C. При достигане на полутечна консистенция, започнете леко да размачквате сака, докато изчезнат кристалчетата лед. Пълната продължителност на размразяването отнема приблизително 2—5 минути на сак.
- Извадете сака от водната баня. След като инфузионният сак бъде размразен, той трябва да се влее възможно най-бързо. Доказано е, че Zemcelpro е стабилен при температура между 15 и 30°C за период до 1 час. Не разреждайте, не измивайте и не вземайте проби Zemcelpro преди инфузия.
- Ако не е приготвен до леглото на пациента, транспортирайте продукта до леглото при стайна температура в затворена кутия/сак, за да предпазите продукта по време на транспортиране.

Не вливайте Zemcelpro, ако инфузионният сак е повреден или от него изтича течност, или ако изглежда, че е компрометиран по друг начин.

Приложение

За завършване на единична доза Zemselpro трябва да се вляят предписаният брой сакове дорокубицел (1 до 4 сака) и неекспандирани CD34-клетки (винаги 4 сака). Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в RfIC.

Първо се влива дорокубицел, последван от неекспандирани CD34-клетки. Препоръчва се неекспандираните CD34-клетки да се вливат в същия ден като дорокубицел, но не по-късно от следващия ден.

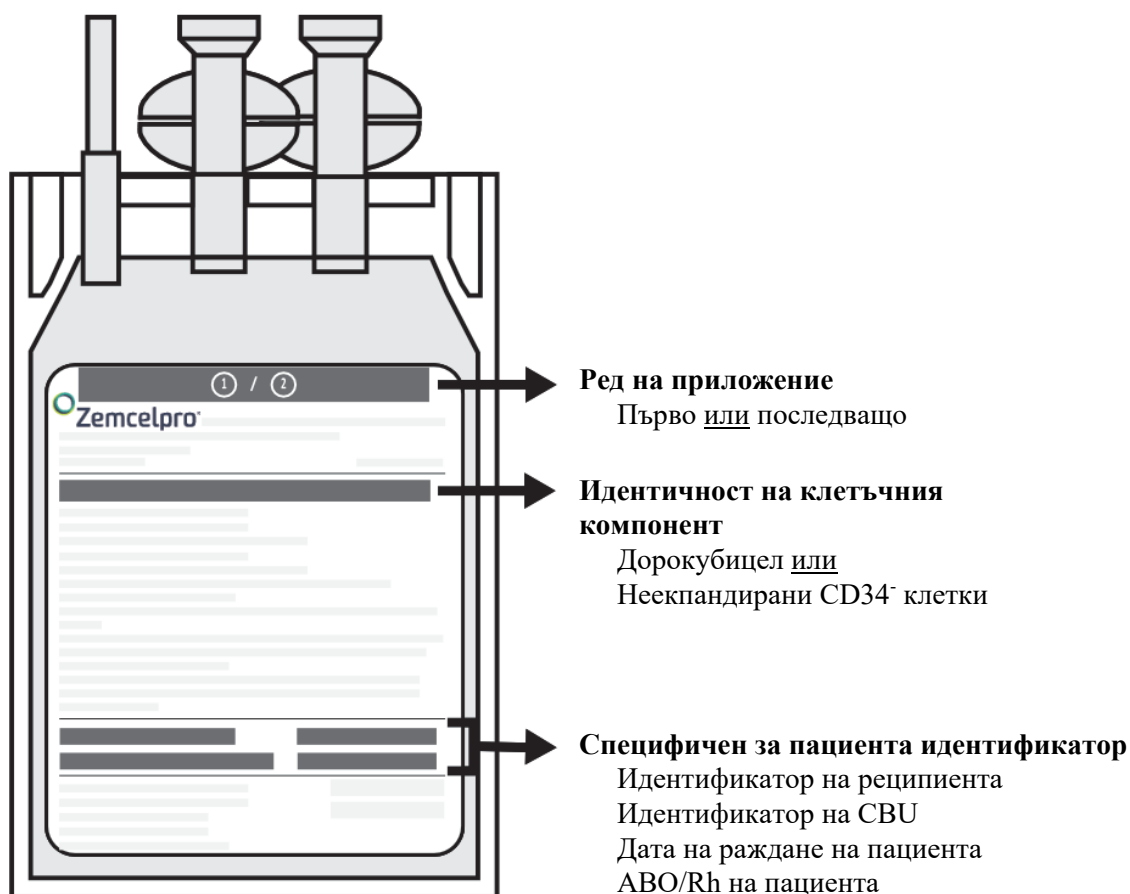
Ако не се прилага дорокубицел, неекспандираните CD34 клетки не трябва да се вливат, за да се избегне неблагоприятна имунна реакция.

В случай на реакция, свързана с инфузията, се препоръчва прекъсване на инфузията и започване на поддържащо лечение, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Не разреждате, не измивайте и не вземайте проби от Zemselpro преди инфузия.

Само за интравенозно приложение. Препоръчва се централен венозен достъп за инфузията на Zemselpro.

Фигура 2. Инфузионен сак Zemselpro



- Пригответе материал за инфузия. Трябва да се използва несъдържаща латекс инфузионна система със стандартен инфузионен филтър (170—260 µm). НЕ използвайте филтър, който води до изчерпване на левкоцитите.
- Потвърдете i) самоличността на пациента с идентификаторите на пациента в сака и ii) идентичността на клетъчния компонент (дорокубицел или неекспандирани CD34-клетки) (фигура 2).

- Отстранете външната обвивка и проверете съдържанието на размразения инфузионен сак за видими клетъчни агрегати. Ако има останали видими клетъчни агрегати, внимателно размесете съдържанието на инфузионния сак. Малките клетъчни агрегати трябва да се отстранят чрез внимателно ръчно смесване. Останалите агрегати се отстраняват ефективно чрез филтрация преди инфузия.
- Размразеният и проверен сак трябва да се влее незабавно с приблизителна скорост 10 до 20 ml на минута чрез гравитационно вливане. Zemcelpro е стабилен между 15°C—30°C за период до 1 час след края на размразяването.
 - Напълнете инфузионната система преди инфузия с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
 - Влейте цялото съдържание на инфузионния сак (20 ml на сак).
 - Промийте двукратно чрез напълване на инфузионния сак с 10 ml до 30 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира, че на пациента са влети всички клетки.
- Процедурата за инфузия трябва да се повтори за другите сакове. Изчакайте, преди да размразите и влее следващия сак, докато се установи, че предишният сак е безопасно приложен.

Не вливайте Zemcelpro, ако инфузионният сак е повреден или от него изтича течност, или ако изглежда, че е компрометиран по друг начин.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт със Zemcelpro, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт със Zemcelpro (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА
АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

След като разгледа заявлението, CHMP счита, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.