

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Zemcelpro je kryokonzervovaný přípravek buněčné terapie z alogenních hematopoetických kmenových a progenitorových buněk obsahující dvě buněčné složky, a to expandovanou a neexpandovanou. Obě složky jsou získány ze stejné jednotky pupečnickové krve (CBU) specifické pro konkrétního pacienta.

Expandovanou složku, označovanou jako dorokubiceľ, což jsou expandované buňky CD34+, tvoří frakce CD34+ expandovaná *ex vivo* za přítomnosti UM171.

Neexpandovanou složku, označovanou jako neexpandované buňky CD34-, tvoří frakce CD34-, z níž buňky CD3+ představují aktivní frakci.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Dorokubiceľ

Jeden infuzní vak přípravku Zemcelpro specifický pro konkrétního pacienta obsahuje na výrobní šarži závislou koncentraci buněčné populace obohacené o buňky CD34+ expandované *ex vivo* za přítomnosti UM171. Léčivý přípravek je balen až ve čtyřech infuzních vacích obsahujících infuzní disperzi o koncentraci nejméně $0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml suspendovaných v roztoku dimethylsulfoxidu (DMSO).

Jeden infuzní vak obsahuje 20 ml infuzní disperze.

Neexpandované buňky CD34-

Jeden infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje na výrobní šarži závislou koncentraci neexpandovaných buněk CD34-. Léčivý přípravek je balen ve čtyřech infuzních vacích obsahujících infuzní disperzi o koncentraci nejméně $0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml suspendovaných v roztoku dimethylsulfoxidu (DMSO).

Jeden infuzní vak obsahuje 20 ml infuzní disperze.

Kvantitativní informace

Kvantitativní informace pro každou buněčnou složku léčivého přípravku, včetně koncentrace buněk závislé na výrobní šarži a počtu infuzních vaků, které mají být podány, jsou uvedeny v propouštěcím certifikátu infuze (RfIC), který je přiložen k léčivému přípravku. Pro obě buněčné složky je k dispozici jeden certifikát RfIC (viz bod 6).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 477 mg sodíku, 50 mg draslíku a 10 % v/v DMSO na

dávku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Dorokubicel

Bezbarvá až nažloutlá buněčná infuzní disperze.

Neexpandované buňky CD34-

Načervenalá buněčná infuzní disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zemcelpro je indikován k léčbě dospělých pacientů s hematologickými malignitami vyžadujícími alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk po myeloablativním přípravném režimu, pro které není k dispozici žádný jiný typ vhodných dárcovských buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zemcelpro musí být podán ve kvalifikovaném transplantačním centru, které se specializuje na transplantaci hematopoetických kmenových buněk, lékařem, který má zkušenosti s léčbou hematologických malignit.

Dávkování

Léčba spočívá v podání jednorázové dávky infuze obsahující infuzní disperzi expandovaných buněk CD34+ v 1 až 4 infuzních vacích a neexpandovaných buněk CD34- ve 4 infuzních vacích.

Cílová dávka je $0,4$ až $7,5 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/kg v případě expandované buněčné složky CD34+ (dorokubicel) a $\geq 0,52 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/kg v případě neexpandované buněčné složky CD34-.

Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Výběr jednotky pupečnickové krve

Jednotku pupečnickové krve (CBU) zbavené erytrocytů pro expanzi vybírá předepisující lékař s ohledem na minimální požadavky na shodu lidských leukocytárních antigenů (HLA) a dávku buněk (tj. počet buněk CD34 před zmrazením $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg a celkový počet buněk s jádry (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Doporučuje se shoda minimálně u 4 ze 6 HLA (HLA-A antigeny, HLA-B antigeny a alely HLA-DRB1) s cílem shody 6 z 8 HLA (typizace s vysokým rozlišením). Typizace HLA a obsah buněk s jádry pro jednu jednotku CBU použitou jako výchozí surovina při výrobě přípravku Zemcelpro jsou uvedeny v příloženém certifikátu RfIC.

Myeloablativní přípravný režim před léčbou (lymfodepleční chemoterapie)

Vhodný myeloablativní přípravný režim musí být podáván v souladu s pokyny zdravotnického zařízení. Vybraný režim má mít vysokou nebo střední intenzitu, tj. se skóre intenzity přípravného

transplantačního režimu (TCI) 2,5 a vyšší. Přípravný režim nesmí být zahájen dříve, než bude v transplantačním centru potvrzena dostupnost přípravku Zemcelpro pro daného pacienta. Do přípravného režimu se nedoporučuje zařadit antithymocytární globulin (ATG) (viz bod 4.5).

Profylaktická a podpůrná léčba k prevenci komplikací po transplantaci

Profylaktická a podpůrná léčba k prevenci komplikací po transplantaci (např. reakce štěpu proti hostiteli a infekce) musí být podávána v souladu s pokyny zdravotnického zařízení. Upřednostňovanou profylaxí reakce štěpu proti hostiteli je kombinace takrolimu a mofetil-mykofenolátu.

V období bezprostředně po transplantaci se k minimalizaci rizika neutropenie a infekce doporučuje podávat faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) (viz bod 4.4).

Premedikace

V souladu s místními pokyny zdravotnického zařízení se doporučuje podat premedikaci antipyretiky, antagonisty histaminu a antiemetiky, a to 30 až 60 minut před infuzí obou frakcí přípravku Zemcelpro s cílem omezit možnost reakce související s infuzí. Kromě toho se před podáním neexpandované složky CD34- přípravku Zemcelpro doporučuje premedikace kortikosteroidy, aby se snížila možnost reakce související s infuzí v případě významné histokompatibility HLA.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Zemcelpro u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) nebyly stanoveny.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Zemcelpro nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin studován. Pacienty je třeba vyšetřit z hlediska poruchy funkce ledvin, aby bylo možné určit způsobilost k transplantaci.

Porucha funkce jater

Přípravek Zemcelpro nebyl u pacientů s poruchou funkce jater studován. Pacienty je třeba vyšetřit z hlediska poruchy funkce jater, aby bylo možné určit způsobilost k transplantaci.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zemcelpro u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

K dokončení podání jednorázové dávky přípravku Zemcelpro musí být podán předepsaný počet infuzních vaků s dorokubicem (1 až 4 vaky) a s neexpandovanými buňkami CD34- (vždy 4 vaky). Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být potvrzen pomocí identifikačních údajů pacienta na certifikátu RfIC.

Nejprve se podává infuze dorokubicelu a poté infuze neexpandovaných buněk CD34-. Neexpandované buňky CD34- se doporučuje infuzně podat ve stejný den jako dorokubicel, nejpozději však následující den.

Pokud není dorokubicel podán, nesmí být infuzně podány ani neexpandované buňky CD34-, aby se zabránilo jakékoli nežádoucí imunitní reakci.

V případě reakce související s infuzí se podle potřeby doporučuje infuzi dočasně přerušit a zahájit podpůrnou léčbu (viz bod 4.4).

Před infuzí přípravek Zemcelpro neřed'te, nepromývejte ani z něj neodebírejte vzorek.

Pouze k intravenóznímu podání. K podání infuze přípravku Zemcelpro se doporučuje centrální žilní vstup.

- Připravte si infuzní materiál. Musíte použít hadičku bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 µm). NEPOUŽÍVEJTE filtr k depleci leukocytů.
- Ověřte i) totožnost pacienta pomocí identifikačních údajů pacienta na vaku a ii) identitu buněčné složky (dorokubicel, nebo neexpandované buňky CD34-).
- Odstraňte přebal a zkontrolujte obsah rozmrazeného infuzního vaku, zda neobsahuje viditelné shluky buněk. Pokud jsou přítomny viditelné shluky buněk, jemně obsah vaku promíchejte. Malé shluky buněčného materiálu je třeba rozptýlit jemným ručním mícháním. Zbývající shluky se před infuzí účinně odstraní filtrací.
- Rozmrazený a zkontrolovaný vak musí být ihned infuzně podán rychlostí přibližně 10 až 20 ml za minutu gravitačním spádem. Přípravek Zemcelpro je stabilní při teplotě 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny po rozmrazení.
 - Před infuzí naplňte hadičku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
 - Podejte infuzi veškerý obsah infuzního vaku (20 ml na vak).
 - Zpětným plněním dvakrát propláchněte infuzní vak 10 až 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi budou podány všechny buňky.
- U ostatních vaků je třeba použít stejný postup podání infuze. S rozmrazením a infuzním podáním dalšího vaku vyčkejte, dokud se neujistíte, že byl předchozí vak bezpečně podán.

Nepodávejte infuzi přípravku Zemcelpro, pokud je infuzní vak poškozen, prosakuje nebo se zdá, že je jinak narušena jeho celistvost.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Je třeba vzít v úvahu kontraindikace myeloablativní chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávané po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti léčivého přípravku.

Přenos infekčního agens

Existuje riziko přenosu infekčního agens. Virové testy prováděné na jednotkách pupečnickové krve zahrnují virus lidské imunodeficiency (HIV) 1 a HIV 2, hepatitidu B a hepatitidu C, lidský lymfotropní virus T-buněk (HTLV) I a HTLV II, syfilis a cytomegalovirus (CMV). Specifické viry od matky mohou být zdokumentovány jako součást anamnézy, jako je přenosná spongiformní encefalopatie (TSE), virus Epsteina-Barrové (EBV), toxoplazmóza, hepatitida E (HEV) a malárie. Banky pupečnickové krve dále dokumentují, zda se u dítěte nevyskytl nějaký nález naznačující onemocnění potenciálně přenosné podáním jednotky pupečnickové krve.

Výsledky testů lze nalézt v dokumentaci přiložené k přípravku.

Zdravotníci pracovníci, kteří podávají přípravek Zemcelpro, proto musí po léčbě sledovat u pacientů známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Zemcelpro nesmí darovat krev, orgány, tkáně ani buňky.

Hypersenzitivní reakce

Závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, mohou být způsobeny složkami obsaženými v přípravku Zemcelpro, např. dimethylsulfoxidem. Tyto reakce je třeba vhodným způsobem léčit v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

Infekce

Po podání infuze přípravku Zemcelpro se u pacientů vyskytly závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8). Medián doby do nástupu byl 109 dnů po transplantaci s několika pozdními příhodami (v rozmezí 0–945). Pacienty je třeba informovat o důležitosti rychlého nahlášení známek infekce ošetřujícímu lékaři. Pacienty je třeba sledovat z hlediska známek a příznaků infekce za použití vhodných diagnostických testů a vhodným způsobem je léčit v souladu s pokyny zdravotnického zařízení. Podle potřeby mají být podávána profylaktická antibiotika a před léčbou přípravkem Zemcelpro a po ní je třeba provést kontrolní testování (viz bod 4.2).

Reakce štěpu proti hostiteli

Po léčbě přípravkem Zemcelpro se vyskytly fatální a život ohrožující příhody akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (viz bod 4.8). Reakce štěpu proti hostiteli po léčbě přípravkem Zemcelpro se neliší od standardní alogenní transplantace kmenových buněk s mediánem doby do nástupu 40 dnů po transplantaci, přičemž 93 % případů odezní (medián doby do odeznění: 18 dnů). Doporučuje se, aby pacienti byli sledováni s ohledem na výskyt reakce štěpu proti hostiteli a aby byli náležitě léčeni v souladu s pokyny zdravotnického zařízení. Po léčbě přípravkem Zemcelpro je třeba zvážit profylaktickou a podpůrnou léčbu. Upřednostňovanou profylaxí reakce štěpu proti hostiteli je kombinace takrolimu a mofetil-mykofenolátu (viz bod 4.2).

Syndrom z přihojení štěpu

Během klinických studií přípravku Zemcelpro byly hlášeny život ohrožující případy syndromu z přihojení štěpu (viz bod 4.8), k nimž došlo v mediánu doby do nástupu 13 dnů po transplantaci. V období kolem přihojení štěpu je třeba sledovat výskyt neobjasněné horečky, vyrážky, hypoxemie, zvýšení tělesné hmotnosti a plicních infiltrátů. Jakmile je rozpoznán syndrom z přihojení štěpu, je pacienty třeba v souladu s pokyny zdravotnického zařízení léčit kortikosteroidy s cílem zmírnit příznaky. U neléčeného syndromu z přihojení štěpu může dojít k selhání vícero orgánů a k úmrtí.

Selhání štěpu

Během klinických studií přípravku Zemcelpro byly hlášeny život ohrožující případy selhání štěpu definované jako nedosažení absolutního počtu neutrofilů více než 500 na mikrolitr krve do 42. dne po transplantaci (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat z hlediska laboratorních důkazů hematopoetické obnovy.

Vzhledem k tomu, že by mohlo dojít k interferenci s přihojením buněk pupečnickové krve, použití ATG se v přípravném režimu a před přihojením nedoporučuje. Za účelem minimalizace rizika neutropenie a infekce má být podáván faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) v dávce 5 µg/kg/den během prvních 1–3 dnů po transplantaci, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty 1 000 na mikrolitr krve (viz bod 4.2).

Plicní alveolární krvácení

Plicní alveolární krvácení je dobře zdokumentovaný nežádoucí účinek u pacientů, kteří podstupují léčbu přípravkem Zemcelpro. Byly hlášeny případy plicního alveolárního krvácení, které se vyskytly v mediánu doby do nástupu 22 dnů po transplantaci, včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). Plicní alveolární krvácení je charakterizováno rozvojem dyspnoe, horečkou, někdy hemoptýzou,

multifokálními infiltráty na rentgenovém snímku hrudníku a rychlou progresí do respiračního selhání. Doporučuje se, aby pacienti byli sledováni s ohledem na příznaky plicního alveolárního krvácení a aby byli náležitě léčeni v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

Pneumonitida

Pneumonitida, jako je syndrom idiopatické pneumonie nebo kryptogenní organizující se pneumonie, je dobře zdokumentovanou příhodou po léčbě přípravkem Zemcelpro. V klinických studiích s přípravkem Zemcelpro byly hlášeny případy pneumonitidy, včetně fatálních (viz bod 4.8). Případy syndromu idiopatické pneumonie a kryptogenní organizující se pneumonie se obvykle projevují dušností, kašlem a někdy horečkou. Zatímco syndrom idiopatické pneumonie se obvykle objevuje v průměru 22. den po transplantaci, což částečně souvisí s přípravným režimem před transplantací, kryptogenní organizující se pneumonie se obvykle objevuje 3–6 měsíců po transplantaci. Doporučuje se, aby pacienti byli sledováni s ohledem na příznaky pneumonitidy a aby byli náležitě léčeni v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

Potransplantační lymfoproliferativní porucha

Potransplantační lymfoproliferativní porucha je nežádoucí účinek pozorovaný u pacientů po léčbě přípravkem Zemcelpro. Případy potransplantační lymfoproliferativní poruchy byly hlášeny u pacientů, kteří v klinických studiích podstoupili transplantaci přípravkem Zemcelpro (viz bod 4.8). Potransplantační lymfoproliferativní porucha je jednou z nejčastějších malignit po transplantaci a ve většině případů je spojena s infekcí B-lymfocytů virem Epstein-Barr (EBV), a to buď v důsledku reaktivace viru po transplantaci, nebo v důsledku primární infekce EBV. U pacientů s perzistentní cytopenií může být nezbytné opakované sledování krve z hlediska DNA viru EBV. Potransplantační lymfoproliferativní porucha musí být náležitě léčena v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

Reakce související s infuzí

Po infuzi přípravku Zemcelpro se mohou objevit reakce související s infuzí. Tyto reakce se vyskytují převážně během první infuze (prvních infuzí) a lze je charakterizovat jako návaly horka, vyrážku, horečku, třesavku, zimnici, dyspnoe, mírnou a/nebo závažnou hypotenzi s bronchospasmy (nebo bez nich), srdeční dysfunkci a/nebo anafylaxi.

Premedikace antipyretiky, antagonisty histaminu, antiemetiky a kortikosteroidy může incidenci a intenzitu reakcí souvisejících s infuzí snížit. Během podávání přípravku Zemcelpro a po něm sledujte pacienty, zda se u nich neobjeví známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí. Pokud dojde k reakci související s infuzí, je třeba přerušit infuzi a podle potřeby zahájit podpůrnou léčbu (viz bod 4.2). Opětovné zahájení infuze musí být v souladu s doporučeními zdravotnického zařízení.

Hypogamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie je dobře zdokumentovaná příhoda, která byla hlášena po léčbě přípravkem Zemcelpro a která by mohla být spojena se sníženou mírou přežití. Byla hlášena u 19 % pacientů po transplantaci přípravkem Zemcelpro (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti byli sledováni z hlediska laboratorních důkazů hypogamaglobulinemie a aby byli náležitě léčeni v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

Venookluzivní onemocnění

Venookluzivní onemocnění je dobře zdokumentovaná příhoda, která je někdy hlášena po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. V klinických studiích s přípravkem Zemcelpro byly hlášeny vzácné případy venookluzivního onemocnění (viz bod 4.8, tabulka 1), včetně jedné fatální příhody. Vzhledem k tomu, že se tato transplantace neliší od běžné transplantace hematopoetických kmenových buněk, doporučuje se, aby pacienti byli sledováni s ohledem na příznaky venookluzivního onemocnění a aby byli náležitě léčeni v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

Hemolyticko-uremický syndrom

Hemolyticko-uremický syndrom je dobře zdokumentovaná příhoda, která je někdy hlášena po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. V klinických studiích s přípravkem Zemcelpro byly hlášeny vzácné případy hemolyticko-uremického syndromu (viz bod 4.8, tabulka 1). Vzhledem k tomu, že se tato transplantace neliší od běžné transplantace hematopoetických kmenových buněk, doporučuje se, aby pacienti byli sledováni s ohledem na příznaky hemolyticko-uremického syndromu a aby byli náležitě léčeni v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 477 mg sodíku v jedné dávce. To odpovídá 24 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého podle WHO.

Draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1,3 mmol (50 mg) draslíku v jedné dávce.

Dimethylsulfoxid (DMSO)

Tento léčivý přípravek obsahuje 17,6 g DMSO v jedné dávce. Pro dospělého o tělesné hmotnosti 70 kg představuje dimethylsulfoxid podaný v infuzi 25 % maximální doporučené denní dávky 1 g dimethylsulfoxidu/kg.

Je známo, že tato pomocná látka může po parenterálním podání způsobit anafylaktickou reakci. Během infuze je třeba pečlivě sledovat všechny pacienty.

Teoretická rizika spojená s dárce

I když zto klinické zkušenosti nedokládají, po léčbě přípravkem Zemcelpro se může objevit klonální hematopoéza a rizika spojená s dárce (např. malignity nebo dědičné genetické poruchy). Pacienty je třeba náležitě sledovat v souladu s pokyny zdravotnického zařízení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými vakcínami během léčby přípravkem Zemcelpro nebo po ní nebyla studována. Vakcinace živými vakcínami se nedoporučuje po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením přípravného režimu a do zotavení imunitního systému po léčbě přípravkem Zemcelpro.

Antithymocytární globulin (ATG)

Použití ATG se v rámci přípravného režimu a před připojením štěpu nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pokud jde o rizika spojená s myeloablativní přípravnou terapií nezbytnou před použitím přípravku Zemcelpro a související doporučení, je třeba si prostudovat informace o přípravku pro myeloablativní přípravný režim.

Ženy ve fertilním věku

Pacientky ve fertilním věku musí mít během 30 dnů před léčbou přípravkem Zemcelpro negativní těhotenský test ze séra a musí být ochotné používat účinnou antikoncepční metodu.

Antikoncepce u mužů a žen

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout doporučení ohledně délky používání antikoncepce po léčbě přípravkem Zemcelpro. Muži a ženy ve fertilním věku, kterým byl podán přípravek Zemcelpro, mají používat účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání dorokubicelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie s dorokubicelom na zvířatech, které by hodnotily, zda může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu (viz bod 5.3). Přípravek Zemcelpro nemá být podáván v těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se dorokubicel vylučuje do lidského mateřského mléka. Podávání přípravku Zemcelpro se v období kojení nedoporučuje.

Fertilita

O účinku dorokubicelu na fertilitu u lidí a u zvířat nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, zda má přípravek Zemcelpro vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že přípravná, profylaktická a podpůrná léčba podávaná ve spojení s přípravkem Zemcelpro může vést k únavě a ovlivnit duševní schopnosti, doporučuje se pacientům, aby během tohoto počátečního období neřídili ani nevykonávali nebezpečná povolání ani činnosti, jako je obsluha těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího byly lymfopenie (46,6 %), infekce (44,8 %), anémie (44,0 %), neutropenie (35,3 %), trombocytopenie (31,9 %), leukopenie (20,3 %), hypogamaglobulinemie (18,1 %), febrilní neutropenie (15,5 %), hypertenze (12,9 %), syndrom z přijetí štěpu (11,2 %) a pneumonie (11,2 %). Podle kritérií NIH byla akutní reakce štěpu proti hostiteli hlášena u 60,0 % pacientů a chronická reakce štěpu proti hostiteli u 16,0 % pacientů.

Fatální nežádoucí účinky se vyskytly u 7,8 % pacientů léčených přípravkem Zemcelpro, včetně infekcí (2,6 %, včetně sepse (0,9 %), enterokokové infekce (0,9 %), pneumonie (0,9 %)), akutní reakce štěpu proti hostiteli (1,7 %), plicního alveolárního krvácení (1,7 %), syndromu idiopatické pneumonie (0,9 %), kryptogenní organizující se pneumonie (0,9 %) a plicní hypertenze (0,9 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků přípravku Zemcelpro uvedených v tabulce 1 vychází ze souhrnných údajů z pěti studií (001, 002, 003, 004 a 007) u 116 pacientů, kterým byla podána dávka přípravku Zemcelpro a u nichž byl medián doby sledování 24 měsíců. Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích vychází z frekvencí nežádoucích příhod ze všech příčin, kdy část příhod může mít u určitého nežádoucího účinku jiné příčiny.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího a neobvyklé nežádoucí účinky stupně 1–2 podle společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE). Tyto nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence a účinky s nejvyšší frekvencí jsou uvedeny jako první, přičemž jednotlivé frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci každé kategorie frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle snižující se závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle CTCAE pozorované v klinických studiích s přípravkem Zemcelpro podle třídy orgánového systému

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	lymfopenie anemie neutropenie trombocytopenie leukopenie febrilní neutropenie
Méně časté	autoimunitní hemolytická anemie cytopenie trombotická mikroangiopatie
Srdeční poruchy	
Méně časté	angina pectoris fibrilace síní flutter síní perikarditida dysfunkce pravé komory
Vrozené, familiární a genetické vady	
Méně časté	aplazie cytogenetická abnormalita
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	hypoakuzie
Endokrinní poruchy	
Méně časté	adrenální insuficience
Gastrointestinální poruchy	
Časté	průjem nauzea stomatitida bolest břicha
Méně časté	anální stenóza kolitida enterokolitida perforace jejunu malabsorpce střevní pneumatóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	horečka únava
Méně časté	generalizovaný edém malátnost zánět sliznice
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	venookluzivní onemocnění jater
Méně časté	hyperbilirubinemie
Poruchy imunitního systému	
Velmi časté	akutní reakce štěpu proti hostiteli (stupně II–III)* hypogamaglobulinemie syndrom z přihojení štěpu chronická reakce štěpu proti hostiteli**
Infekce a infestace***	
Velmi časté	bakteriální infekce (včetně pneumonií)

	virové infekce
Časté	plísňové infekce nespecifikované infekce
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	selhání štěpu
Vyšetření	
Časté	snížení hladiny CD4 lymfocytů zvýšení hladiny alaninaminotransferázy snížení hladiny imunoglobulinů zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy
Méně časté	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi snížení hladiny bilirubinu v krvi snížená difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý pozitivní test na CMV prodloužení QT intervalu na EKG snížení hladiny hemoglobinu snížený počet neutrofilů
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	snížená chuť k jídlu hypokalemie hyperglykemie hypofosfatemie
Méně časté	dehydratace hyponatremie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	bolest kostí svalová slabost
Méně časté	nekróza měkkých tkání
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	
Časté	potransplantační lymfoproliferativní porucha
Poruchy nervového systému	
Časté	bolest hlavy
Méně časté	cévní mozková příhoda encefalopatie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	delirium obsedantně-kompulzivní porucha
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	hemolyticko-uremický syndrom akutní poškození ledvin hemoragická cystitida
Méně časté	renální trombotická mikroangiopatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	kryptogenní organizující se pneumonie epistaxe plicní alveolární krvácení plicní hypertenze plicní embolie
Méně časté	syndrom idiopatické pneumonie (pneumonitida) infiltrace plic pneumotorax
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	makulopapulózní vyrážka
Méně časté	akneiformní dermatitida ekzém

	pruritus
Chirurgické a léčebné postupy	
Méně časté	kolektomie
Cévní poruchy	
Velmi časté	hypertenze
Časté	mikroangiopatie
Méně časté	snížený krevní tlak a nespecifické poruchy krevního tlaku hematom hypotenze ortostatická hypotenze

* Podle kritérií NIH (akutní reakce štěpu proti hostiteli 100 dnů po transplantaci – 45,7 % stupně II, 10,3 % stupně III a 0,9 % stupně IV).

** Podle kritérií NIH (chronická reakce štěpu proti hostiteli 1 rok po transplantaci – 7,8 % středně závažná a 5,2 % středně závažná až závažná).

*** Uváděné infekce a infestace jsou pojmy pro skupiny vysoce závažných onemocnění.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Po infuzi přípravku Zemcelpro se vyskytly závažné infekce, včetně život ohrožujících a fatálních infekcí. Celková incidence potransplantačních infekcí stupně ≥ 3 podle CTCAE byla 75,0 % (62,1 % závažných, 6,0 % život ohrožujících a 6,9 % fatálních). Původ infekcí byl bakteriální (52,6 %, nejčastěji sepse a pneumonie), virový (45,7 %, nejčastěji virus Epstein-Barr, cytomegalovirus, koronavirus a adenovirus), plísňový (9,5 %) nebo nespecifikovaný (8,6 %). Jejich nástup má široký rozptyl s mediánem 109 dnů po transplantaci. Většina infekcí odezněla s mediánem doby trvání do odeznění 13 dnů. Mezi fatální infekce patří sepse, septický šok a pneumonie. Doporučení pro léčbu viz bod 4.4.

Syndrom z přihojení štěpu

Syndrom z přihojení štěpu byl hlášen u 11,2 % (13 ze 116) pacientů po transplantaci přípravkem Zemcelpro, s incidencí 8,6 % bez závažných případů mezi pacienty léčenými takrolimem/MMF jako profylaxí reakce štěpu proti hostiteli. Medián doby do nástupu byl 13 dnů po transplantaci (rozmezí: 8–25 dnů). Pacienti se ve všech případech zotavili po léčbě kortikosteroidy s mediánem doby trvání do zotavení 5 dnů (rozmezí: 1–18 dnů). Doporučení pro léčbu viz bod 4.4.

Plicní alveolární krvácení

Plicní alveolární krvácení bylo hlášeno u 3 (2,6 %) pacientů po transplantaci přípravkem Zemcelpro s mediánem doby do nástupu 22 dnů po transplantaci (rozmezí: 20–355 dnů). Zatímco jeden pacient se zotavil za 9 dnů, dva pacienti navzdory vhodné léčbě zemřeli. Doporučení pro léčbu viz bod 4.4.

Pneumonitida

Pneumonitida byla hlášena u 8 (6,9 %) pacientů po transplantaci přípravkem Zemcelpro s mediánem doby do nástupu 157 dnů po transplantaci (rozmezí: 7–283 dnů). Případy zahrnovaly 3 syndromy idiopatické pneumonie (2,6 %), 4 kryptogenní organizující se pneumonie (3,4 %) a 1 nespecifikovanou pneumonitidu (0,9 %). Zotavení bylo dosaženo v 66,7 % případů, přičemž medián doby trvání do zotavení byl 29 dnů (rozmezí: 9–201 dnů). Zemřeli dva pacienti (1,7 %) (jeden se syndromem idiopatické pneumonie a jeden s kryptogenní organizující se pneumonií). Doporučení pro léčbu viz bod 4.4.

Potransplantační lymfoproliferativní porucha

Potransplantační lymfoproliferativní porucha byla hlášena u 3 (2,6 %) pacientů po transplantaci přípravkem Zemcelpro s mediánem doby do nástupu 90 dnů po transplantaci (rozmezí: 70–112 dnů). Všichni pacienti se zotavili po léčbě rituximabem s mediánem doby trvání léčby 39 dnů (rozmezí: 33–157 dnů). Doporučení pro léčbu viz bod 4.4.

Reakce štěpu proti hostiteli

Celkově byla incidence akutní reakce štěpu proti hostiteli 66,4 % a chronické reakce štěpu proti hostiteli 14,7 %. 100 dnů po transplantaci byla hlášena akutní reakce štěpu proti hostiteli stupně II

u 52,0 % pacientů, stupně III u 11,8 % pacientů a stupně IV u 1,0 % pacientů. Podobně byly po 1 roce po transplantaci hlášeny případy mírné chronické reakce štěpu proti hostiteli u 12,9 % pacientů a středně závažné až závažné chronické reakce štěpu proti hostiteli u 8,6 % pacientů. Většinu případů bylo možné zvládnout pomocí léčby na bázi kortikosteroidů s mediánem doby trvání léčby 18 dnů (0–321 dnů), avšak 2 pacienti (1,7 %) zemřeli na infekce spojené s reakcí štěpu proti hostiteli. Léčba reakce štěpu proti hostiteli se má řídit pokyny místního zdravotnického zařízení (doporučení pro léčbu viz bod 4.4).

Selhání štěpu

Selhání štěpu bylo hlášeno u 5,2 % pacientů po transplantaci přípravkem Zemcelpro s mediánem doby do nástupu 26,5 dne po transplantaci (rozmezí: 7–28 dnů). Záchranná léčba mohla být nasazena s mediánem doby trvání 23 dnů (rozmezí: 7–32 dnů) u všech pacientů s výjimkou jednoho, který zemřel na nesouvisející příhodu bez relapsu před podáním záchranné léčby.

Prodloužené cytopenie

Po myeloablativním přípravném režimu jsou velmi časté prodloužené cytopenie, včetně neutropenie (64,7 %), trombocytopenie (63,8 %), leukopenie (62,9 %), lymfopenie (61,2 %) a anemie (56,9 %). Doporučení pro léčbu viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Ačkoli jsou údaje omezené, bezpečnostní profil je podobný jako u dospělých (nežádoucí účinky léčivého přípravku s frekvencí ≥ 20 %: anemie, snížená chuť k jídlu, febrilní neutropenie, nauzea, stomatitida a epistaxe). Medián doby sledování 7 měsíců neumožňuje další interpretaci klinických výsledků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Riziko předávkování je omezené. Během klinických studií nedošlo k žádnému případu předávkování.

Všechny 4 vaky se složkou neexpandovaných buněk CD34-, která je výsledkem výroby přípravku Zemcelpro, budou vždy podány formou infuze. Pouze ve velmi vzácných případech bude na základě propouštěcího certifikátu infuze (RfIC) nutné, aby nebyly podány všechny 4 vaky se složkou expandovaných buněk CD34+ (dorokubicel), která je výsledkem výroby přípravku Zemcelpro. Pokud nebudou tyto podmínky striktně dodrženy, výsledné předávkování dorokubicílem může být spojeno se zvýšeným rizikem reakcí souvisejících s infuzí a syndromu z přihojení štěpu. Výskyt takových příhod bude třeba u pacientů sledovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Krev, krevní deriváty a náhrady plazmy, jiné krevní produkty.
ATC kód: B05AX04

Mechanismus účinku

Dorokubicel je kryokonzervované léčivo buněčné terapie z alogenních hematopoetických progenitorových buněk expandovaných za přítomnosti UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzyl-7-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yl)cyklohexan-1,4-diamin-dihydrobromid), které je získáno z jedné jednotky pupečnickové krve a používá se jako zdroj alogenních kmenových buněk.

Primární mechanismus účinku dorokubicelu spočívá v podpoře hematopoetické obnovy a imunitní rekonstituce prostřednictvím aktivity expandovaných hematopoetických kmenových buněk CD34+.

Neexpandované buňky CD34-, které sestávají především z T-lymfocytů CD3+, hrají doplňkovou úlohu tím, že podporují imunitní rekonstituci a posilují potransplantační reakci štěpu proti leukemii.

Hematopoetické kmenové/progenitorové buňky z přípravku Zemcelpro migrují do kostní dřeně, kde se dělí, dozrávají a diferencují ve všech liniích hematopoetických buněk. Zralé buňky se uvolňují do krevního oběhu, kde některé cirkulují a jiné migrují do různých tkání, přičemž dochází k částečnému nebo úplnému obnovení krevního obrazu a funkce (včetně imunitní funkce) krevních buněk pocházejících z kostní dřeně.

Farmakodynamické účinky

Transplantace přípravku Zemcelpro vedla k hematologické rekonstituci s plným dárcovským chimérismem ve všech liniích hematopoetických kmenových buněk. Urychlena byla také rekonstituce T-lymfocytů s diverzitou receptorů T-lymfocytů (TCR) po 6 a 12 měsících po transplantaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Zemcelpro u pacientů s hematologickými malignitami vyžadujícími transplantaci hematopoetických kmenových buněk byly hodnoceny ve dvou otevřených, nekontrolovaných, jednoramenných studiích bez porovnání s jinými typy dárcovských buněk, a to u pacientů s vysoce rizikovou leukémií a myelodysplazií (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 a ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Bezpečnost přípravku Zemcelpro byla hodnocena také ve třech dalších otevřených, nekontrolovaných, jednoramenných studiích bez porovnání s jinými typy dárcovských buněk. Jednalo se o jednu (1) studii u pacientů s nádorovými onemocněními krve bez standardní shody HLA s příbuznými nebo nepříbuznými dárci (ECT-001-CB.001 (001)); jednu (1) studii u pacientů s vysoce rizikovým mnohočetným myelomem (ECT-001-CB.003 (003); n = 18) a jednu (1) studii u pediatrických pacientů s vysoce rizikovými myeloidními malignitami (ECT-001-CB.007 (007); n = 12). Viz bod 4.8.

Za účelem posouzení účinnosti přípravku Zemcelpro v reprezentativní populaci dospělých pacientů s hematologickými malignitami vyžadujícími alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk, kteří nemají snadno dostupného vhodného dárce, byla provedena analýza sloučených údajů ze studií 002 a 004 se zaměřením na klíčovou populaci 25 pacientů zařazených do studií k podání kryokonzervovaného přípravku Zemcelpro vyrobeného z malé jednotky CBU po vysoce nebo středně intenzivním myeloablativním přípravném režimu. Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 2. Malá jednotka pupečnickové krve je definována jako minimální dávka buněk uvedená níže podle kritérií programu „Be The Match & National Marrow Donor Program“ / Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (NMDP/ASTCT) pro jednorázovou transplantaci pupečnickové krve, tj. obsah buněk TNC a CD34 před kryokonzervací musí být menší než $2,5 \times 10^7$ TNC/kg a $1,5 \times 10^5$ buněk CD34/kg.

Tabulka 2 Souhrnná demografie a výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů ve studiích

s přípravkem Zemcelpro (k 15. březnu 2024)

Kategorie	Zařazení do studie s přípravkem Zemcelpro, který byl vyroben z malé jednotky pupečnickové krve a kryokonzervován (se záměrem léčit), n = 25)
Věk (roky) Medián (IQR) Min–max	47 (40, 53) 24–64
Pohlaví, n (%) Muži Ženy	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Rasa Běloši Černoši Asiati Jiná	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Kategorie onemocnění Akutní myeloidní leukemie Akutní lymfoblastická leukemie Myelodysplastický syndrom Chronická myeloidní leukemie (blastická krize) Hodgkinův lymfom Nehodgkinský lymfom, agresivní lymfom Adultní T-buněčná leukemie / adultní T-buněčný lymfom Chronická lymfocytární leukemie a transformace do Hodgkinova lymfomu	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 %)
Předchozí transplantace hematopoetických kmenových buněk	7 (28,0 %)

Z 25 pacientů zařazených do klíčové populace byla 24 pacientům podána infuze přípravku Zemcelpro. Účinnost byla hodnocena na základě cílových parametrů přihojení štěpu neutrofilů a krevních destiček (tabulka 3). Ke dni uzávěrky údajů stále probíhaly studie 002 a 004.

Tabulka 3 Výsledky účinnosti u dospělých pacientů s hematologickými malignitami léčených kryokonzervovaným přípravkem Zemcelpro získaným z malé jednotky pupečnickové krve (CBU) (n = 25), medián sledování: 13,3 měsíce

Cílové parametry	Zařazení do studie s přípravkem Zemcelpro, který byl vyroben z malé jednotky pupečnickové krve a kryokonzervován (se záměrem léčit), n = 25³)
Medián doby do přihojení štěpu neutrofilů* (ANC $\geq$ 500/ μ l): Medián (IQR) [rozmezí] ¹ , Medián (IQR) [rozmezí] ² (nejhorší scénář)	 20 dnů (17–29) [10–39] 25 dnů (17–30) [10–42]
Incidence přihojení štěpu neutrofilů s ANC $\geq$ 500/ μ l 42. den – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)

Medián doby do přihojení štěpu krevních destiček* ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) Medián (IQR) [rozmezí] Medián (IQR) [rozmezí] ² (nejhorší scénář)	40 dnů (37–62) [29–175] 48 dnů (38–100) [29–175]
Incidence přihojení štěpu krevních destiček ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) 100. den – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Medián (IQR) sledování (měsíce) **	13,3 (0,9–38,2)

* Všechny doby trvání jsou uvedeny jako „doba od infuze“. Medián doby od zařazení do studie k datu dostupnosti přípravku Zemcelpro na klinickém pracovišti byl 31 dnů (IQR: 22–41 dnů) a medián doby od zařazení do studie k datu infuze přípravku Zemcelpro byl 42 dnů (IQR: 35–56 dnů).

** Doba od infuze k datu dokončení nebo ukončení sledování před uzávěrkou údajů.

ANC: absolutní počet neutrofilů; IQR: mezikvartilové rozpětí

¹ Za účelem minimalizace rizika neutropenie a infekce byl v období bezprostředně po transplantaci podán faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) (5 $\mu\text{g/kg/den}$).

² V populacích se záměrem léčit byli pacienti, u nichž nebylo dosaženo přihojení štěpu neutrofilů do 42. dne nebo přihojení štěpu krevních destiček do 100. dne po transplantaci, včetně pacientů, kteří nepodstoupili transplantaci nebo u nichž nedošlo k přihojení z jakéhokoli důvodu (NRM nebo relaps před přihojením), v analýze nejhoršího možného scénáře hodnoceni jako pacienti, u nichž došlo k selhání 42. nebo 100. den.

³ Zahnuje 1 pacienta, který nepodstoupil transplantaci v důsledku nedoručení dodávky.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zemcelpro u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v rámci transplantace hematopoetických kmenových buněk u pacientů s hematologickými malignitami (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

V době schválení u dospělých jsou údaje o pediatrické populaci ve studii 007 omezeny na 9/12 subjektů mladších 18 let, které podstoupily transplantaci přípravkem Zemcelpro z důvodu vysoce rizikových myeloidních malignit (6 s AML, 3 s MDS). Použití přípravku Zemcelpro vedlo v 88,9 % případů k přihojení štěpu neutrofilů s mediánem 21,5 dne a v 77,8 % případů k přihojení štěpu krevních destiček s mediánem 48 dnů.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických studiích vedlo použití přípravku Zemcelpro u všech pacientů k plnému dárcovskému chimérismu (definovanému jako $\geq 95\%$ buněk původem od dárce) v myeloidních buňkách již 0,5 měsíce po transplantaci. Pouze pacienti, u nichž došlo k recidivě onemocnění, následně vykazovali v pozdějších časových bodech dárcovský chimérismus $< 95\%$. Vzhledem k delší době potřebné k rekonstituci T-lymfocytů po transplantaci bylo dosaženo plného dárcovského chimérismu v podskupině T-lymfocytů o něco později: plného dárcovského chimérismu v populaci T-lymfocytů dosáhlo 0,5 měsíce po transplantaci 63 % pacientů a 1 měsíc po transplantaci 88 % pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přihojení štěpu buněk CD34+ expandovaných za přítomnosti UM171 po primární nebo sekundární transplantaci a hematologická rekonstituce po dobu až 28 týdnů u NSG myši s oslabenou imunitou, kterým bylo transplantováno až 5 000 000 buněk (což odpovídá až $2,5 \times 10^8$ buněk/kg u člověka, a tudíž překročení dávky u člověka), nevedlo k nežádoucí toxicitě.

Nebyly provedeny žádné studie toxicity po opakovaném podávání.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

Cytogenetická analýza *in vitro* expandovaných buněk CD34+ neodhalila žádné abnormální chromozomální změny v expandovaných buňkách.

Vzhledem k povaze přípravku nebyly provedeny neklinické studie fertility, reprodukce ani vývoje plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylsulfoxid
Roztok lidského albuminu
Chlorid hořečnatý (E 511)
Chlorid draselný (E 508)
Trihydrát natrium-acetátu (E 262)
Chlorid sodný
Natrium-glukonát (E 576)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být přípravek Zemcelpro mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Kryokonzervováno: 1 rok.

Po rozmrazení: 1 hodina při teplotě 15 °C – 30 °C.

Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Zemcelpro musí být uchováván a přepravován v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -150 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Přípravek Zemcelpro je balen v infuzním vaku (50 ml) z ethylenvinylacetátu (EVA) se dvěma porty s obsahem 20 ml buněčné disperze.

Jeden infuzní vak je vložen do přebalu. Tato sekundární obalová vrstva vyrobená z kopolymeru EVO je dvakrát zatavena. Jeden infuzní vak v uzavřeném přebalu je vložen do kovové kazety. Kazety jsou následně umístěny do štítkem označeného modulárního přepravního pouzdra (modpak) v rámci standardního kryogenního přepravního kontejneru s řízenou teplotou.

Jedna individuální léčebná dávka zahrnuje až osm (8) infuzních vaků po 20 ml – až čtyři (4) vaky s dorokubicelem a čtyři (4) vaky s neexpandovanými buňkami CD34-.

Součástí balení přípravku Zemcelpro je také kryogenní lahvička obsahující vzorek původní jednotky pupečnickové krve pro sledování chimérismu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Zemcelpro musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Přípravek Zemcelpro musí být přepravován v nádobě, která jej udržuje při teplotě pod $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$, a je třeba s ním zacházet ve vhodném ochranném oděvu a rukavicích.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotníci pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Zemcelpro, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Přípravek Zemcelpro se skládá ze dvou (2) alogenních hematopoetických buněčných složek:

- dorokubicelu (expandovaných buněk CD34+),
- neexpandovaných buněk CD34-.

Na základě propouštěcího certifikátu infuze (RfIC) musí být potvrzen počet vaků s dorokubicelem (1 až 4 vaky) a počet vaků s neexpandovanými buňkami CD34- (vždy 4 vaky), které mají být infuzně podány. Certifikát RfIC se vztahuje na obě složky.

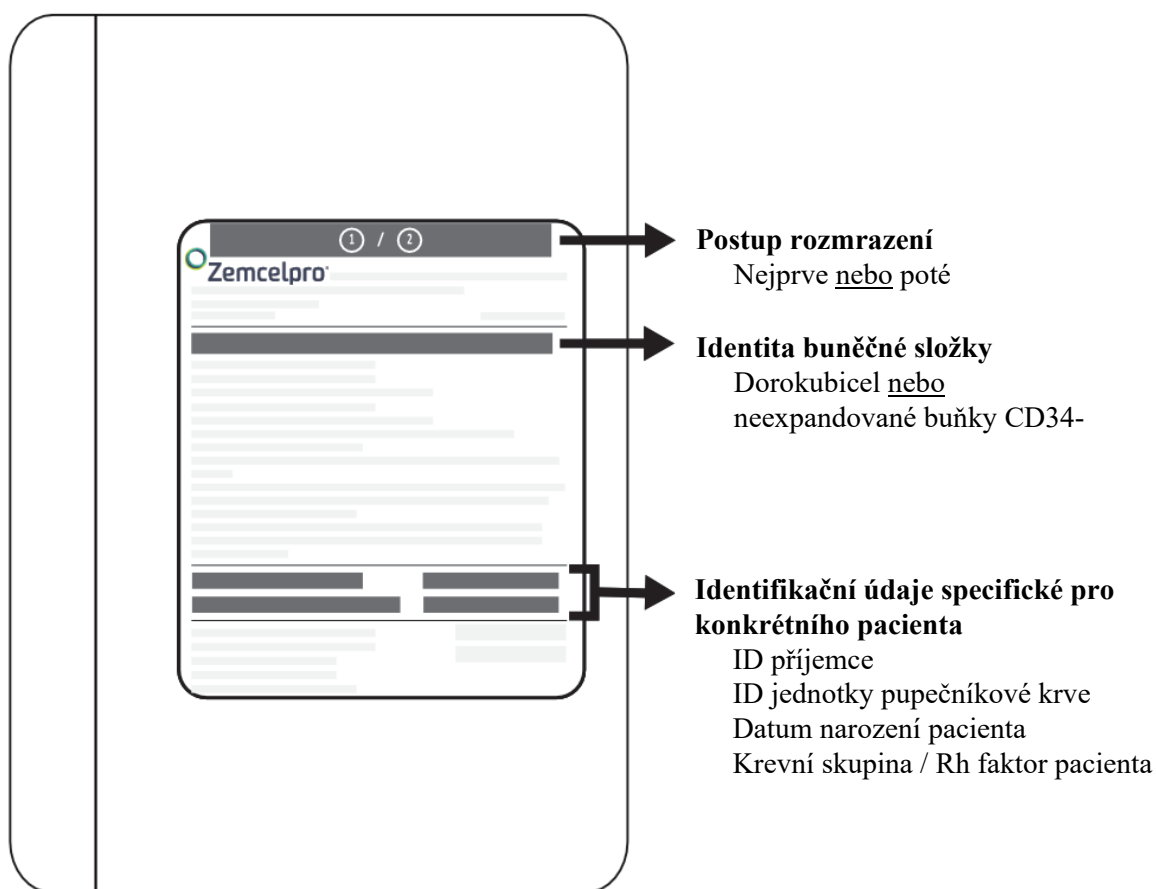
Nejprve se podává infuze dorokubicelu a poté infuze neexpandovaných buněk CD34-. Neexpandované buňky CD34- se doporučuje infuzně podat ve stejný den jako dorokubicel, nejpozději však následující den.

Koordinujte načasování rozmrazení a podání infuze přípravku Zemcelpro takto: předem ověřte připravenost pacienta na podání infuze a upravte čas pro zahájení rozmrazení přípravku Zemcelpro tak, aby byl k dispozici k aplikaci, až bude pacient připraven.

Rozmrazení

Před rozmrazením přípravku Zemcelpro ověřte totožnost pacienta a počet vaků, které mají být podle propouštěcího certifikátu infuze (RfIC) infuzně podány. Nejprve rozmrazte všechny předepsané vaky s dorokubicelem a teprve poté vaky s neexpandovanými buňkami CD34-. Rozmrazujte vždy jen jeden (1) vak. S rozmrazením dalšího vaku vyčkejte, dokud se neujistíte, že byl předchozí vak bezpečně podán.

Obrázek 1. Kazeta pro uložení přípravku Zemcelpro



- Vyjměte kazetu z kryogenního přepravního kontejneru. Ověřte i) totožnost pacienta pomocí identifikačních údajů pacienta na kazetě a ii) identitu buněčné složky (dorokubice, nebo neexpandované buňky CD34-) (obrázek 1).
- Po ověření kazety okamžitě vyjměte infuzní vak z kazety. Ověřte i) totožnost pacienta pomocí identifikačních údajů pacienta na infuzním vaku a ii) identitu buněčné složky (dorokubice, nebo neexpandované buňky CD34-) (obrázek 2).
- Před rozmrazením infuzní vaky zkontrolujte, zda nevykazují poškození nebo trhliny. Pokud došlo k narušení celistvosti vaku, obsah infuzně nepodávejte.
- Infuzní vak uložený v uzavřeném přebalu okamžitě vložte do vodní lázně o teplotě 37 °C. Jakmile obsah dosáhne polotekuté konzistence, začněte vak opatrně mnout, dokud se nerozpustí všechny ledové krystalky. Úplné rozmrazení jednoho vaku trvá přibližně 2–5 minut.
- Vyjměte vak s přebalem z vodní lázně. Po rozmrazení infuzního vaku je třeba podat infuzi co nejdříve. Bylo prokázáno, že přípravek Zemcelpro je stabilní při teplotě 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny. Před infuzí přípravek Zemcelpro neřed'te, nepromývejte ani z něj neodebírejte vzorek.
- Pokud přípravek nepřipravujete u lůžka pacienta, přepravte jej k lůžku při pokojové teplotě v uzavřeném boxu nebo přebalu, aby byl během přepravy chráněn.

Nepodávejte infuzi přípravku Zemcelpro, pokud je infuzní vak poškozen, prosakuje nebo se zdá, že je jinak narušena jeho celistvost.

Podání

K dokončení podání jednorázové dávky přípravku Zemcelpro musí být podán předepsaný počet infuzních vaků s dorokubicem (1 až 4 vaky) a s neexpandovanými buňkami CD34- (vždy 4 vaky). Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být potvrzen pomocí identifikačních údajů

pacienta na certifikátu RfIC.

Nejprve se podává infuze dorokubicelu a poté infuze neexpandovaných buněk CD34-. Neexpandované buňky CD34- se doporučuje infuzně podat ve stejný den jako dorokubicel, nejpozději však následující den.

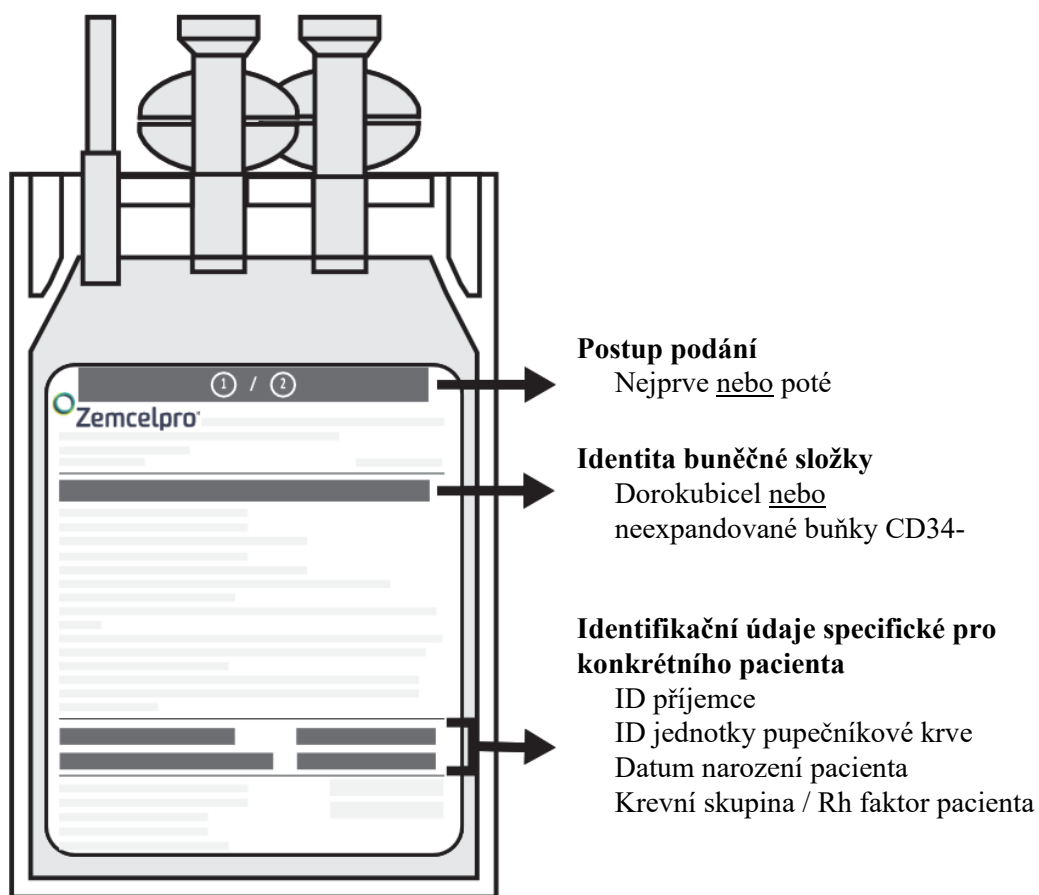
Pokud není dorokubicel podán, nesmí být infuzně podány ani neexpandované buňky CD34-, aby se zabránilo jakékoli nežádoucí imunitní reakci.

V případě reakce související s infuzí se podle potřeby doporučuje infuzi dočasně přerušit a zahájit podpůrnou léčbu (viz bod 4.4).

Před infuzí přípravek Zemcelpro neřed'te, nepromývejte ani z něj neodebírejte vzorek.

Pouze k intravenóznímu podání. Pro podání infuze přípravku Zemcelpro se doporučuje centrální žilní vstup.

Obrázek 2. Infuzní vak s přípravkem Zemcelpro



- Připravte si infuzní materiál. Musíte použít hadičku bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 µm). NEPOUŽÍVEJTE filtr k depleci leukocytů.
- Ověřte i) totožnost pacienta pomocí identifikačních údajů pacienta na vaku a ii) identitu buněčné složky (dorokubicel, nebo neexpandované buňky CD34-) (obrázek 2).
- Odstraňte přebal a zkontrolujte obsah rozmrazeného infuzního vaku, zda neobsahuje viditelné shluky buněk. Pokud jsou přítomny viditelné shluky buněk, jemně obsah vaku promíchejte. Malé shluky buněčného materiálu je třeba rozptýlit jemným ručním mícháním. Zbývající shluky se před infuzí účinně odstraní filtrací.
- Rozmrazený a zkontrolovaný vak musí být ihned infuzně podán rychlostí přibližně 10 až 20 ml

za minutu gravitačním spádem. Přípravek Zemcelpro je stabilní při teplotě 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny po rozmrazení.

- Před infuzí naplňte hadičku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
 - Podejte infuzi veškerý obsah infuzního vaku (20 ml na vak).
 - Zpětným plněním dvakrát propláchněte infuzní vak 10 až 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi budou podány všechny buňky.
- U ostatních vaků je třeba použít stejný postup podání infuze. S infuzním podáním dalšího vaku vyčkejte, dokud se neujistíte, že byl předchozí vak bezpečně podán.

Nepodávejte infuzi přípravku Zemcelpro, pokud je infuzní vak poškozen, prosakuje nebo se zdá, že je jinak narušena jeho celistvost.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice dodržujte místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Zemcelpro, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Zemcelpro, (pevný a kapalný odpad) je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irsko
tel.: 353 1 905 3140
e-mail: info@cordexbio.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1960/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Centre C3i Inc.
5415 De L'Assomption Boulevard
Montreal, Qc, H1T 2M4, Kanada

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E Iveagh Court, Harcourt Road
Dublin 2, D02 YT22, Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou stanoveny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zemcelpro u dospělých pacientů s hematologickými malignitami vyžadujícími alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk po myeloablativním přípravném režimu, pro které není k dispozici žádný jiný typ vhodných dárcovských buněk, držitel rozhodnutí o registraci předloží konečné výsledky studie ECT-001-CB.002: otevřené studie fáze II hodnotící transplantaci expandované pupečnickové krve ECT-001 u pacientů s vysoce rizikovou akutní leukemií / myelodysplazií.	28. února 2026
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zemcelpro u dospělých pacientů s hematologickými malignitami vyžadujícími alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk po myeloablativním přípravném režimu, pro které není k dispozici žádný jiný typ vhodných dárcovských buněk, držitel rozhodnutí o registraci předloží konečné výsledky studie ECT-001-CB.004: otevřené studie fáze II hodnotící transplantaci expandované pupečnickové krve ECT-001 u pacientů s vysoce rizikovou a velmi vysoce rizikovou akutní leukemií / myelodysplazií.	31. srpna 2026
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zemcelpro u pacientů ve věku od 18 do 21 let s hematologickými malignitami vyžadujícími alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk po myeloablativním přípravném režimu, pro které není k dispozici žádný jiný typ vhodných dárcovských buněk, držitel rozhodnutí o registraci provede analýzu podskupin pacientů ve věku od 18 do 21 let ze studie ECT-001-CB.010 (prospektivní, randomizované studie fáze II hodnotící alogenní transplantaci kmenových buněk s využitím transplantátu expandované pupečnickové krve ECT-001 bez séroterapie ve srovnání s jinými zdroji kmenových buněk u pediatrických pacientů s vysoce rizikovou / refrakterní / relabující akutní myeloidní leukemií podle schváleného protokolu) a předloží výsledky této analýzy.	30. června 2030
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zemcelpro a dalšího vyhodnocení parametrů dávky použitých u dospělých pacientů s vysoce rizikovou a velmi vysoce rizikovou akutní leukemií / MDS předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie ECT-001-CB.011: multicentrické, prospektivní, randomizované, otevřené studie fáze III hodnotící transplantaci ECT-001-CB (expandované pupečnickové krve ECT-001) ve srovnání s nejlepší alternativní transplantací využívající alogenní zdroj kmenových buněk (Haplo, MMUD) u pacientů s vysoce rizikovou akutní leukemií / myelodysplazií, která se provádí podle schváleného protokolu.	30. června 2030
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zemcelpro u dospělých pacientů s hematologickými malignitami vyžadujícími alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk po myeloablativním přípravném režimu, pro které není k dispozici žádný jiný typ vhodných dárcovských buněk, držitel rozhodnutí o registraci provede prospektivní neintervenční studii založenou na údajích z registru a předloží její výsledky a vyhodnotí parametry dávky shromážděné pro šarži přípravku Zemcelpro vyráběnou pro každého pacienta zařazeného do studie podle schváleného protokolu.	30. června 2031

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK NA MODULÁRNÍM PŘEPRAVNÍM POUZDRU VZTAHUJÍCÍ SE NA OBĚ BUNĚČNÉ SLOŽKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu odebrané z darované pupečnickové krve. Tento léčivý přípravek obsahuje dvě buněčné složky:

- 1) dorokubice (expandované buňky CD34+), který obsahuje $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml infuzní disperze;
- 2) neexpandovaná buněčná složka CD34-, která obsahuje $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: roztok lidského albuminu, dimethylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E 508), natrium-glukonát (E 576), trihydrát natrium-acetátu (E 262) a chlorid hořečnatý (E 511). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Kombinované balení obsahující až 4 vaky s expandovanými buňkami CD34+ a 4 vaky s neexpandovanými buňkami CD34-.

Obsah: 20 ml na vak.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání centrálním žilním katétrem

Podávejte ve formě intravenózní infuze gravitačním spádem.

Nepoužívejte filtr k depleci leukocytů.

Infuzní vak připojte k hadičce bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 μ m).

Před infuzí porovnejte totožnost pacienta s identifikačními údaji na infuzním vaku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nejprve podejte všechny vaky s dorokubicelem.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozmrazení je doba použitelnosti 1 hodina při teplotě 15 °C – 30 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte při teplotě pod –150 °C. Přípravek až do použití nerozmrazujte. Opakovaně nezmrázujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irsko
tel.: 353 1 905 3140
e-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID příjemce:	Datum narození:
ID jednotky pupečnickové krve:	Krevní skupina / Rh faktor:
Lot:	

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MEZIOBALU (KOVOVÁ KAZETA)

DOROKUBICEL (EXPANDOVANÉ BUŇKY CD34+)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Dorokubicel (expandované buňky CD34+) obsahuje $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34/ml infuzní disperze

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: roztok lidského albuminu, dimethylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E 508), natrium-glukonát (E 576), trihydrát natrium-acetátu (E 262) a chlorid hořečnatý (E 511). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Vak X/4 s expandovanými buňkami CD34+

Obsah: 20 ml na vak.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání centrálním žilním katétrem

Podávejte ve formě intravenózní infuze gravitačním spádem.

Nepoužívejte filtr k depleci leukocytů.

Infuzní vak připojte k hadičce bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 μ m).

Před infuzí porovnejte totožnost pacienta s identifikačními údaji na infuzním vaku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Podejte jako PRVNÍ.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozmrazení je doba použitelnosti 1 hodina při teplotě 15 °C – 30 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte při teplotě pod –150 °C. Přípravek až do použití nerozmrazujte. Opakovaně nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irsko
tel.: 353 1 905 3140
e-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID příjemce:	Datum narození:
ID jednotky pupečnickové krve:	Krevní skupina / Rh faktor:
Lot:	

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MEZIOBALU (KOVOVÁ KAZETA)

SLOŽKA NEEXPANDOVANÝCH BUNĚK CD34-

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Složka neexpandovaných buněk CD34- obsahuje $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: roztok lidského albuminu, dimethylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E 508), natrium-glukonát (E 576), trihydrát natrium-acetátu (E 262) a chlorid hořečnatý (E 511). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Vak X/4 s neexpandovanými buňkami CD34-

Obsah: 20 ml na vak.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání centrálním žilním katétrem

Podávejte ve formě intravenózní infuze gravitačním spádem.

Nepoužívejte filtr k depleci leukocytů.

Infuzní vak připojte k hadičce bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 μ m).

Před infuzí porovnejte totožnost pacienta s identifikačními údaji na infuzním vaku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Podávejte PO dokončení aplikace všech vaků s dorokubicelem.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozmrazení je doba použitelnosti 1 hodina při teplotě 15 °C – 30 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte při teplotě pod –150 °C. Přípravek až do použití nerozmrazujte. Opakovaně nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irsko
tel.: 353 1 905 3140
e-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID příjemce:	Datum narození:
ID jednotky pupečnickové krve:	Krevní skupina / Rh faktor:
Lot:	

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INFUZNÍM VAKU – DOROKUBICEL (EXPANDOVANÉ BUŇKY CD34+)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Dorokubicel (expandované buňky CD34+), který obsahuje $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml infuzní disperze;

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: roztok lidského albuminu, dimethylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E 508), natrium-glukonát (E 576), trihydrát natrium-acetátu (E 262) a chlorid hořečnatý (E 511). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

1 vak ze 4 vaků s dorokubicelem
20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání centrálním žilním katétrem. Podávejte ve formě intravenózní infuze gravitačním spádem.

Nepoužívejte filtr k depleci leukocytů.

Infuzní vak připojte k hadičce bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 μ m).

Před infuzí porovnejte totožnost pacienta s identifikačními údaji na infuzním vaku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Podějte jako první.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozmrazení je doba použitelnosti 1 hodina při teplotě 15 °C – 30 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte při teplotě pod –150 °C. Přípravek až do použití nerozmrazujte. Opakovaně nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irsko
tel.: 353 1 905 3140
e-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID příjemce:	Datum narození:
ID jednotky pupečnickové krve:	Krevní skupina / Rh faktor:
Lot:	

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INFUZNÍM VAKU – SLOŽKA NEEXPANDOVANÝCH BUNĚK CD34-

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Složka neexpandovaných buněk CD34- obsahuje $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3/ml infuzní disperze.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: roztok lidského albuminu, dimethylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E 508), natrium-glukonát (E 576), trihydrát natrium-acetátu (E 262) a chlorid hořečnatý (E 511). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

1 vak ze 4 vaků s neexpandovanými buňkami CD34-
20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání centrálním žilním katétrem

Podávejte ve formě intravenózní infuze gravitačním spádem.

Nepoužívejte filtr k depleci leukocytů.

Infuzní vak připojte k hadičce bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 μ m).

Před infuzí porovnejte totožnost pacienta s identifikačními údaji na infuzním vaku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Podávejte PO dokončení aplikace všech vaků s dorokubicelem.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozmrazení je doba použitelnosti 1 hodina při teplotě 15 °C – 30 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte při teplotě pod –150 °C. Přípravek až do použití nerozmrazujte. Opakovaně nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irsko
tel.: 353 1 905 3140
e-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID příjemce:

ID jednotky pupečnickové krve:

Lot:

Datum narození:

Krevní skupina / Rh faktor:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml infuzní disperze
dorokubicel / neexpandované buňky CD34-

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zemcelpro a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zemcelpro podán
3. Jak se přípravek Zemcelpro podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zemcelpro uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zemcelpro a k čemu se používá

Zemcelpro je přípravek buněčné terapie získaný z krve. Tento léčivý přípravek je pro Vás speciálně vytvořen z lidských krevních kmenových buněk (buněk v krvi, které mohou dozrát do jakéhokoli jiného typu krevní buňky), které jsou odebrány z darované pupečnickové krve. Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku dorokubicel spolu s neupravenými dárčovskými buňkami (označovanými jako buňky CD34-).

Přípravek Zemcelpro se používá k léčbě dospělých s nádorovými onemocněními krve, u kterých je po chemoterapii nutná transplantace krevních kmenových buněk a pro které není k dispozici vhodný dárce.

Jak přípravek Zemcelpro působí

Krevní kmenové buňky v tomto léčivém přípravku jsou upraveny a rozmnoženy v laboratoři. Díky tomu budou optimálně působit v rámci Vaší léčby. Před podáním tohoto léčivého přípravku podstoupíte chemoterapii, která zničí nádorové buňky v krvi. Poté, co Vám bude přípravek Zemcelpro podán, nové kmenové buňky v léčivém přípravku nahradí Vaše vlastní kmenové buňky. To imunitnímu systému (přirozenému obrannému systému těla) pomůže chránit Vás před nádorovým onemocněním krve nebo proti němu bojovat.

Máte-li jakékoli otázky týkající se působení přípravku Zemcelpro nebo toho, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zemcelpro podán

Přípravek Zemcelpro Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže před podáním přípravku Zemcelpro netolerujete vhodnou chemoterapii.

Upozornění a opatření

Přípravek Zemcelpro je vyroben speciálně pro Vás z dárcovských krevních buněk a má být podán výhradně Vám.

Před podáním přípravku Zemcelpro informujte svého lékaře, jestliže:

- zaznamenáte příznaky zhoršení nádorového onemocnění (jako je horečka, pocit slabosti, krvácení z dásní nebo tvorba modřin),
- máte známky infekce (jako je horečka, kašel, zimnice, bolest v krku).

Lékař Vám zkontroluje plíce, srdce, krevní tlak a krev z hlediska celkového zdravotního stavu, jakož i to, zda se leukemie (nádorové onemocnění krve) nezhoršuje.

V průběhu nebo po podání přípravku Zemcelpro

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících příznaků, **neprodleně informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:**

- tíseň na hrudi, kašel, potíže s polykáním, závratě, rychlý srdeční tep, otok, vyrážka, svědění, potíže s dýcháním, a to během podávání tohoto léčivého přípravku nebo po něm. Může se jednat o příznaky závažných alergických reakcí nebo reakcí souvisejících s infuzí, které mohou vyžadovat přerušení nebo ukončení léčby (viz bod 3 – Jak se přípravek Zemcelpro podává),
- horečka, která může být příznakem infekce. Po léčbě přípravkem Zemcelpro si po dobu 3–4 týdnů měřte dvakrát denně teplotu. Jestliže budete mít vysokou teplotu, okamžitě se obraťte na lékaře, protože některé infekce mohou být život ohrožující,
- průjem, horečka, vyrážka, neobjasněné zvýšení tělesné hmotnosti nebo žluté zbarvení očního bělma (žloutenka). Může se jednat o příznaky závažných onemocnění označovaných jako reakce štěpu proti hostiteli nebo syndrom z přijetí štěpu. Tato onemocnění mohou být život ohrožující a mohou vyžadovat další léčbu,
- celkový pocit nemoci, zduření uzlin, úbytek tělesné hmotnosti nebo žluté zbarvení kůže a očí. Může se jednat o známky sekundárního (druhotného) nádorového onemocnění, jako je potransplantační lymfoproliferativní porucha. Lékař může provést další testy,
- dušnost, bolest na hrudi, horečka nebo krev v hlenech mohou být známkami plicního alveolárního krvácení. Plicní alveolární krvácení může být život ohrožující a může vyžadovat další léčbu,
- dušnost, kašel a horečka mohou být známkami pneumonitidy (zánětu plic). Pneumonitida, včetně kryptogenní organizující se pneumonie a syndromu idiopatické pneumonie, může být život ohrožující a může vyžadovat další léčbu,
- rekurentní (opakované) infekce mohou být známkami hypogamaglobulinemie (nízké hladiny protilátek), která může vyžadovat další léčbu,
- žloutenka, citlivost jater (vpravo pod žebry), tekutina v břiše a náhlé zvýšení tělesné hmotnosti mohou být známkami venookluzivního onemocnění, které může vyžadovat zvláštní léčbu,
- zvracení, krvavý průjem, bolest břicha, horečka, zimnice a bolest hlavy mohou být známkou hemolyticko-uremického syndromu,
- závažné nebo časté krvácení nebo infekce mohou být známkou selhání štěpu, což je život ohrožující stav vyžadující zvláštní pozornost.

Přípravek Zemcelpro se vyrábí z darované lidské krve. Některé přípravky z lidské krve přenášejí určité viry (jako je virus HIV, virus hepatitidy B nebo C) nebo mohou být spojeny s teoretickým rizikem spojeným s dárce (např. nádorová onemocnění nebo genetická onemocnění) pro osoby, kterým jsou podány, ačkoli toto riziko je nízké. Jak dárce, tak darovaná krev jsou testováni na přítomnost virů, aby bylo riziko přenosu nízké. Máte-li obavy ohledně tohoto rizika, poraďte se s lékařem.

Lékař bude po podání přípravku Zemcelpro pravidelně sledovat Váš krevní obraz, protože u Vás může dojít ke snížení počtu krvinek a jiných krevních složek.

Než se rozhodnete darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky, poraďte se s lékařem.

Děti a dospívající

Přípravek Zemcelpro se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let, a to z toho důvodu, že zkušenosti v této věkové skupině jsou omezené.

Další léčivé přípravky a přípravek Zemcelpro

Před podáním přípravku Zemcelpro informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně živých vakcín a léků dostupných bez lékařského předpisu. Je to z toho důvodu, že jiné léky mohou ovlivnit způsob působení přípravku Zemcelpro.

Těhotenství a kojení

Podávání přípravku Zemcelpro se v těhotenství a v období kojení nedoporučuje.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Účinky přípravku Zemcelpro během těhotenství nejsou známy. Tento přípravek může poškodit nenarozené dítě nebo novorozence/dítě.

- Pokud po léčbě tímto léčivým přípravkem otěhotníte nebo se budete domnívat, že můžete být těhotná, okamžitě se obraťte na svého lékaře.
- Pokud můžete otěhotnět, bude Vám před zahájením léčby proveden těhotenský test. Přípravek Zemcelpro má být podán pouze tehdy, pokud podle testu nebudete těhotná.

Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do mateřského mléka. Tento přípravek může poškodit kojené dítě.

Antikoncepce

Muži a ženy v plodném věku, kterým byl podán přípravek Zemcelpro, mají používat účinné metody antikoncepce. Poraďte se o nich se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda má přípravek Zemcelpro vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčivé přípravky používané v kombinaci s přípravkem Zemcelpro mohou způsobit únavu nebo snížit pozornost. Během tohoto počátečního období se zdržte řízení a výkonu nebezpečných povolání nebo činností, jako je obsluha těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů.

Přípravek Zemcelpro obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid

Tento léčivý přípravek obsahuje 477 mg sodíku v jedné dávce. To odpovídá 24 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Během infuze máte být pečlivě sledován(a).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1,3 mmol (50 mg) draslíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje rovněž dimethylsulfoxid, který může způsobit závažné hypersenzitivní reakce.

3. Jak se přípravek Zemcelpro podává

Přípravek Zemcelpro Vám podá lékař ve kvalifikovaném transplantačním centru.

Přípravek Zemcelpro je jednorázová léčba. Před podáním přípravku Zemcelpro Vám lékař podá typ léčby zvané přípravný režim s cílem připravit tělo na transplantaci kmenových buněk.

Během 30 až 60 minut před podáním přípravku Zemcelpro Vám mohou být podány další léčivé přípravky. Účelem je zabránit reakcím souvisejícím s infuzí a horečce (viz bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zemcelpro podán). Tyto další léčivé přípravky mohou zahrnovat antipyretika (léky proti horečce), antagonisty histaminu (léky proti alergiím) a antiemetika (léky proti pocitu na zvracení a zvracení). Mohou Vám být podány také kortikosteroidy ke snížení možnosti reakce související s infuzí.

Jak Vám bude přípravek Zemcelpro podán

- Lékař zkontroluje, zda individuální identifikační údaje pacienta na infuzních vacích přípravku Zemcelpro odpovídají Vaším údajům.
- Lékař Vám tento přípravek podá formou infuze (tzv. kapačka) hadičkou do žíly.
- Budou Vám podány 1 až 4 vaky obsahující léčivou látku (dorokubicel složený z buněk, které se kultivují a množí v laboratoři; expandovaná složka) a poté 4 vaky neupravených dárcovských buněk (neexpandovaná složka). Doba infuze se bude lišit, obvykle však bude jeden infuzní vak podán za méně než 15 minut.
- Během infuze lékař zkontroluje, zda nemáte potíže s dýcháním nebo závratě (možné příznaky alergické reakce) (viz bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zemcelpro podán). V některých případech může být infuze přípravku Zemcelpro přerušena.

Po podání přípravku Zemcelpro

V rámci transplantačního postupu Vám bude podáván léčivý přípravek ke snížení rizika reakce štěpu proti hostiteli, což je komplikace, ke které dochází, když kmenové buňky pupečnickové krve rozpoznají tělo pacienta jako cizorodé a napadnou jej. Léčivý přípravek lze nejprve podávat centrálním žilním katétre (tenkou hadičkou do velké žíly, označovanou také jako centrální žilní vstup) a poté přejít na tablety, pokud můžete užívat léky ústy.

Rovněž Vám bude podán léčivý přípravek, který pomůže Vaším krevním buňkám co nejrychleji se zotavit a který instruuje kostní dřev, aby začala vytvářet bílé krvinky, které jsou nezbytné pro boj s infekcemi a jejich prevenci. Tento léčivý přípravek Vám začne být podáván buď centrálním žilním katétre, nebo formou podkožní injekce den po aplikaci přípravku Zemcelpro. Budete jej dostávat každý den, dokud se hladina bílých krvinek neobnoví.

Před podáním a po podání přípravku Zemcelpro

Lékař Vám doporučí, abyste pobýval(a) v nemocnici během týdne před podáním infuze, abyste mohl(a) podstoupit přípravný režim, a po dobu 3–4 týdnů po podání přípravku Zemcelpro. Po pobytu v nemocnici Vás lékař požádá, abyste pravidelně docházel(a) na kontrolu, a to z toho důvodu, aby mohl kontrolovat, zda je léčba účinná, a poskytnout Vám pomoc, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků.

Pokud zmeškáte návštěvu lékaře, co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici a domluvte se na termínu další návštěvy.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Před zahájením léčby s Vámi lékař probere rizika podávání tohoto léčivého přípravku.

Okamžitě informujte lékaře, pokud se u Vás po infuzi přípravku Zemcelpro objeví kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- abnormálně nízký počet lymfocytů (lymfopenie), což je typ bílých krvinek. To může zvýšit riziko infekce,

- nízký počet červených krvinek (anemie). Známkami jsou bledá kůže, slabost a dušnost,
- abnormálně nízký počet neutrofilů (neutropenie), což je typ bílých krvinek. To může zvýšit riziko infekce,
- nízký počet krevních destiček, což jsou složky krve, které napomáhají jejímu srážení (trombocytopenie). Známkami jsou nadměrné nebo dlouhotrvající krvácení a tvorba modřin,
- nízké hladiny bílých krvinek (leukopenie),
- abnormálně nízké hladiny neutrofilů s horečkou (febrilní neutropenie),
- reakce štěpu proti hostiteli (stav, při kterém transplantované buňky napadají vlastní buňky Vašeho těla). Příznaky jsou vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem, včetně krvavé stolice,
- časté a přetrvávající infekce v důsledku snížení hladiny protilátek v krvi (hypogamaglobulinemie),
- syndrom z přijetí štěpu (komplikace při transplantaci kmenových buněk). Příznaky jsou kašel, horečka, dušnost, vyrážka,
- infekce způsobené bakteriemi,
- infekce způsobené viry,
- pneumonie (infekce plic), která vede k dušnosti, bolesti na hrudi, horečce, kašli,
- vysoký krevní tlak (hypertenze).

Další možné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou těžkými nebo závažnými, okamžitě informujte lékaře.

Časté: *mohou postihnout až 1 osobu z 10*

- průjem,
- pocit na zvracení,
- bolest v ústech, krvácení v ústech, zánět dásní (stomatitida),
- bolest břicha,
- horečka (pyrexie),
- únava,
- onemocnění jater blokující krevní cévy (venookluzivní onemocnění jater). Příznaky jsou žloutenka, citlivost jater (vpravo pod žebry), tekutina v břiše, zvýšení tělesné hmotnosti,
- infekce způsobené plísněmi,
- abnormální výsledky krevních testů (nízký počet lymfocytů CD34 – snížení počtu lymfocytů CD4, nízká hladina imunoglobulinů – snížení hladiny imunoglobulinů),
- vysoké hladiny jaterních enzymů v krvi (zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy). Jde o známku, že játra nemusí normálně fungovat,
- snížená chuť k jídlu,
- vysoké hladiny cukru v krvi (hyperglykemie),
- nízké hladiny draslíku (hypokalemie) a fosforu (hypofosfatemie) v krvi. Jde o známky, že ledviny nemusí normálně fungovat,
- bolest kostí,
- svalová slabost,
- nekontrolované vysoké hladiny bílých krvinek (potransplantační lymfoproliferativní porucha). Možnými známkami jsou zduření lymfatických uzlin, horečka, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti, únava, celkový diskomfort (nepříjemné pocity),
- bolest hlavy,
- akutní poškození ledvin. Známkami, že ledviny nefungují správně, jsou malé množství moči nebo žádná moč, otok nohou a chodidel, únava, dušnost, zmatenost, pocit na zvracení,
- zánět močového měchýře, který vede ke krvácení (hemoragická cystitida). Příznaky jsou krev v moči, krevní sraženiny v moči, bolestivé močení, horečka, nutkání nebo neschopnost močit,
- zánět plic (kryptogenní organizující se pneumonie (pneumonitida)). Příznaky jsou dušnost, suchý kašel, horečka, únava, ztráta chuti k jídlu,
- krvácení z nosu (epistaxe),

- krvácení v plicích (plicní alveolární krvácení). Příznaky jsou kašel, horečka, bolest na hrudi, vykašlávání krve,
- ucpání krevního oběhu v plicích (plicní embolie). Známkami jsou náhlá dušnost, bolest na hrudi, úzkost, horečka, kašel,
- kožní vyrážka (makulopapulózní vyrážka),
- poškození nejmenších krevních cév (mikroangiopatie). Příznaky jsou bolest na hrudi, nepříjemné pocity, dušnost, únava,
- selhání transplantátu (selhání štěpu). Příznaky jsou závažné nebo časté krvácení nebo infekce,
- zvracení, krvavý průjem, bolest břicha, horečka, zimnice a bolest hlavy mohou být známkou hemolyticko-uremického syndromu.

Méně časté: *mohou postihnout až 1 osobu ze 100*

- únava nebo slabost, bledá kůže a snadná tvorba modřin nebo krvácení mohou být známkami nízkého počtu krevních buněk nebo malých krevních sraženin (autoimunitní hemolytická anemie, cytopenie, trombotická mikroangiopatie),
- bolest na hrudi, nepravidelný srdeční tep, zánět srdce nebo slabost a dušnost (angina pectoris, fibrilace síní, flutter síní, perikarditida, dysfunkce pravé komory),
- časté infekce, únava a snadná tvorba modřin nebo krvácení mohou naznačovat selhání kostní dřeně nebo abnormální buněčné geny (aplazii, cytogenetickou abnormalitu),
- ztráta sluchu (hypoakuzie),
- únava nebo slabost a velká chuť na sůl mohou být známkami nízkých hladin hormonu vylučovaného žlázou nad ledvinami (adrenální insuficience),
- bolest nebo křeče v břiše, průjem nebo zácpa, úbytek tělesné hmotnosti nebo snížená chuť k jídlu mohou být známkami problémů se střevy (stenóza konečníku, kolitida, enterokolitida, perforace lačnicku, malabsorpce, střevní pneumatóza),
- otok, únava a bolest sliznice dutiny ústní / střeva (generalizovaný edém, malátnost, zánět sliznice),
- žluté zbarvení očního bělma (žloutenka) a tmavá moč mohou být známkami hyperbilirubinemie,
- změny krevních testů nebo plicních či srdečních funkcí (zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení hladiny bilirubinu v krvi, snížená difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý, pozitivní test na cytomegalovirus, prodloužený QT interval na EKG, snížení hladiny hemoglobinu, snížený počet neutrofilů),
- žízeň nebo sucho v ústech, závratě nebo zmatenost, bolest hlavy nebo pocit na zvracení mohou naznačovat nízké hladiny tělních tekutin nebo nízkou hladinu soli v krvi (dehydrataci, hyponatremii),
- odumírání kůže nebo svalů (nekróza měkkých tkání),
- náhlá slabost nebo necitlivost, potíže s mluvením nebo porozuměním a zmatenost mohou naznačovat mozkovou mrtvici nebo problémy s funkcí mozku (cévní mozkovou příhodu, encefalopatii),
- zmatenost, dezorientace nebo opakující se myšlenky/chování (delirium, obsedantně-kompulzivní porucha),
- otoky, snížený výdej moči a vysoký krevní tlak mohou být známkami malých sraženin poškozujících ledviny (trombotické mikroangiopatie limitované na ledviny),
- dušnost, bolest na hrudi nebo kašel mohou naznačovat plicní zánět, tekutinu v plicích nebo kolaps plic (syndrom idiopatické pneumonie (pneumonitidu), infiltraci plic, pneumotorax),
- červená zanícená kůže, svědivý nebo pálivý pocit, kožní výsev mohou být známkami ekzému, akneiformní dermatitidy (zánět kůže s projevy podobnými akné), svědění,
- chirurgické odstranění celého tlustého střeva nebo jeho části (kolektomie),
- závratě, únava, rozmazané vidění a lokalizovaný otok, bulka nebo podlitiny mohou být známkami snížení a nespecifických poruch krevního tlaku, hematomu, hypotenze či ortostatické hypotenze.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zemcelpro uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a lékárníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku infuzního vaku za EXP.

Uchovávejte a převázejte při teplotě pod $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přípravek nerozmrazujte, dokud není připraven k použití. Použijte do 1 hodiny po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud jsou infuzní vaky poškozeny nebo pokud prosakují.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. U použitého léčivého přípravku nebo odpadního materiálu je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zemcelpro obsahuje

Zemcelpro je kryokonzervovaný přípravek buněčné terapie z alogenních hematopoetických kmenových a progenitorových buněk obsahující dvě buněčné složky, a to expandovanou a neexpandovanou. Obě složky jsou získány ze stejné jednotky pupečnickové krve specifické pro konkrétního pacienta.

- Expandovanou složku, označovanou jako dorokubice, což jsou expandované buňky CD34+, tvoří frakce CD34+ expandovaná *ex vivo* za přítomnosti UM171. Tato složka je zabalena až ve čtyřech vacích obsahujících nejméně $0,23 \times 10^6$ životaschopných buněk CD34+/ml suspendovaných v roztoku dimethylsulfoxidu.
- Neexpandovanou složku, označovanou jako neexpandované buňky CD34-, tvoří frakce CD34-, z níž buňky CD3+ představují aktivní frakci. Tato složka je zabalena ve čtyřech vacích obsahujících nejméně $0,53 \times 10^6$ životaschopných buněk CD3+/ml suspendovaných v roztoku dimethylsulfoxidu.

Dalšími složkami jsou roztok lidského sérového albuminu, dimethylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E 508), natrium-glukonát (E 576), trihydrát natrium-acetátu (E 262) a chlorid hořečnatý (E 511). Viz bod 2 „Přípravek Zemcelpro obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid“.

Jak přípravek Zemcelpro vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zemcelpro je buněčná disperze k intravenózní infuzi.

Expandovaná složka buněk CD34+ je bezbarvá až nažloutlá disperze buněk. Složka neexpandovaných buněk CD34- je načervenalá disperze buněk.

Přípravek Zemcelpro se dodává jako jedna individuální léčebná dávka sestávající z až osmi (8) infuzních vaků, každý o objemu 20 ml: čtyř (4) vaků s neexpandovanými buňkami CD34- a až čtyř (4) vaků s dorokubicelem.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irsko

Tel.: 353 1 905 3140

e-mail: info@cordexbio.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Zemcelpro musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Přípravek Zemcelpro musí být přepravován v nádobě, která jej udržuje při teplotě pod $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$, a je třeba s ním zacházet ve vhodném ochranném oděvu a rukavicích.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Zemcelpro, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Přípravek Zemcelpro se skládá ze dvou (2) alogenních hematopoetických buněčných složek:

- dorokubicelu (expandovaných buněk CD34+),
- neexpandovaných buněk CD34-.

Na základě propouštěcího certifikátu infuze (RfIC) musí být potvrzen počet vaků s dorokubicelem (1 až 4 vaky) a počet vaků s neexpandovanými buňkami CD34- (vždy 4 vaky), které mají být infuzně podány. Certifikát RfIC se vztahuje na obě složky.

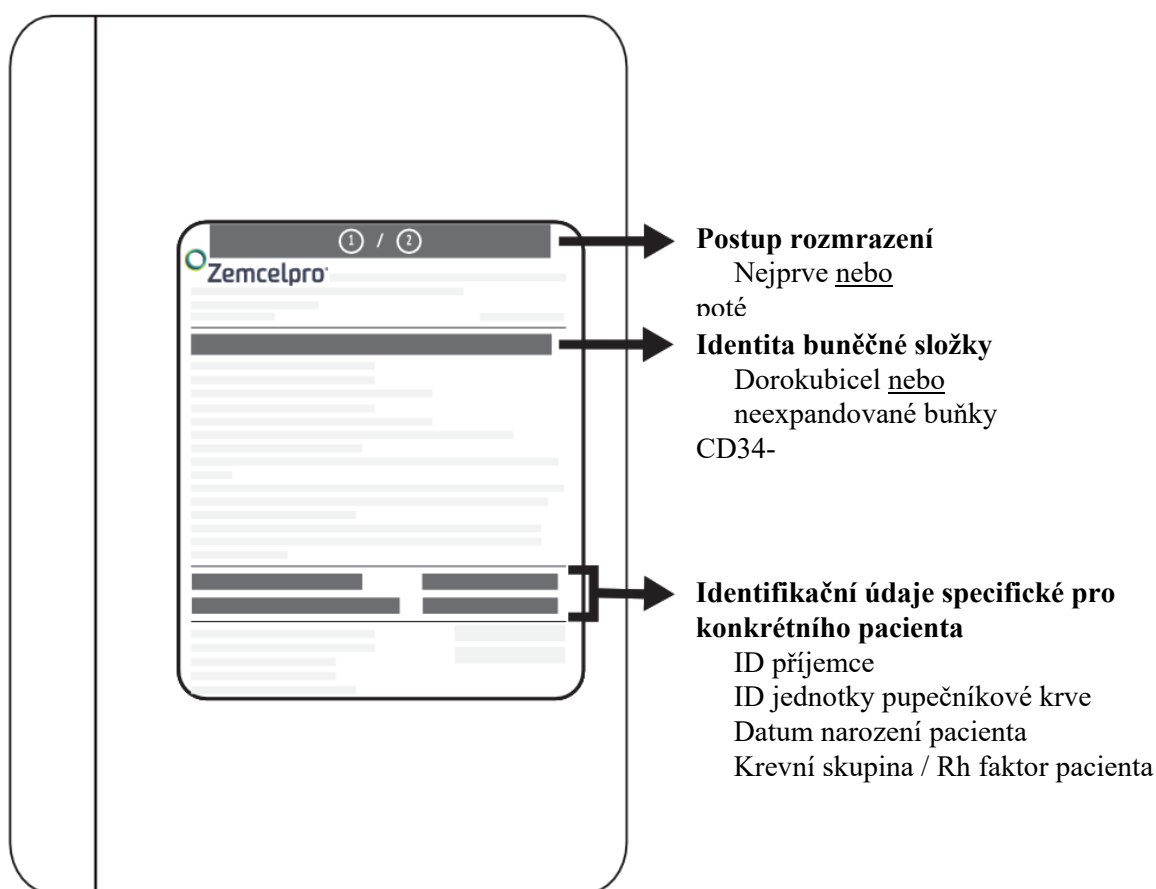
Nejprve se podává infuze dorokubicelu a poté infuze neexpandovaných buněk CD34-. Neexpandované buňky CD34- se doporučuje infuzně podat ve stejný den jako dorokubicel, nejpozději však následující den.

Koordinujte načasování rozmrazení a podání infuze přípravku Zemcelpro takto: předem ověřte připravenost pacienta na podání infuze a upravte čas pro zahájení rozmrazení přípravku Zemcelpro tak, aby byl k dispozici k aplikaci, až bude pacient připraven.

Rozmrazení

Před rozmrazením přípravku Zemcelpro ověřte totožnost pacienta a počet vaků, které mají být podle propouštěcího certifikátu infuze (RfIC) infuzně podány. Nejprve rozmrazte všechny předepsané vaky s dorokubicelem a teprve poté vaky s neexpandovanými buňkami CD34-. Rozmrazujte vždy jen jeden (1) vak. S rozmrazením dalšího vaku vyčkejte, dokud se neujistíte, že byl předchozí vak bezpečně podán.

Obrázek 1. Kazeta pro uložení přípravku Zemcelpro



- Vyjměte kazetu z kryogenního přepravního kontejneru. Ověřte i) totožnost pacienta pomocí identifikačních údajů pacienta na kazetě a ii) identitu buněčné složky (dorokubicel, nebo neexpandované buňky CD34-) (obrázek 1).
- Po ověření kazety okamžitě vyjměte infuzní vak z kazety. Ověřte i) totožnost pacienta pomocí identifikačních údajů pacienta na infuzním vaku a ii) identitu buněčné složky (dorokubicel, nebo neexpandované buňky CD34-) (obrázek 2).
- Před rozmrazením infuzní vaky zkontrolujte, zda nevykazují poškození nebo trhliny. Pokud došlo k narušení celistvosti vaku, obsah infuzně nepodávejte.
- Infuzní vak uložený v uzavřeném přebalu okamžitě vložte do vodní lázně o teplotě 37 °C. Jakmile obsah dosáhne polotekuté konzistence, začněte vak opatrně mnout, dokud se nerozpustí všechny ledové krystalky. Úplné rozmrazení jednoho vaku trvá přibližně 2–5 minut.
- Vyjměte vak z vodní lázně. Po rozmrazení infuzního vaku je třeba podat infuzi co nejdříve. Bylo prokázáno, že přípravek Zemcelpro je stabilní při teplotě 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny. Před infuzí přípravek Zemcelpro neřeďte, nepromývejte ani z něj neodebírejte vzorek.
- Pokud přípravek nepřipravujete u lůžka pacienta, přepravte jej k lůžku při pokojové teplotě v uzavřeném boxu nebo přebalu, aby byl během přepravy chráněn.

Nepodávejte infuzi přípravku Zemcelpro, pokud je infuzní vak poškozen, prosakuje nebo se zdá, že je jinak narušena jeho celistvost.

Podání

K dokončení podání jednorázové dávky přípravku Zemcelpro musí být podán předepsaný počet

infuzních vaků s dorokubicel (1 až 4 vaky) a s neexpandovanými buňkami CD34- (vždy 4 vaky). Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být potvrzen pomocí identifikačních údajů pacienta na certifikátu RfIC.

Nejprve se podává infuze dorokubicelu a poté infuze neexpandovaných buněk CD34-. Neexpandované buňky CD34- se doporučuje infuzně podat ve stejný den jako dorokubicel, nejpozději však následující den.

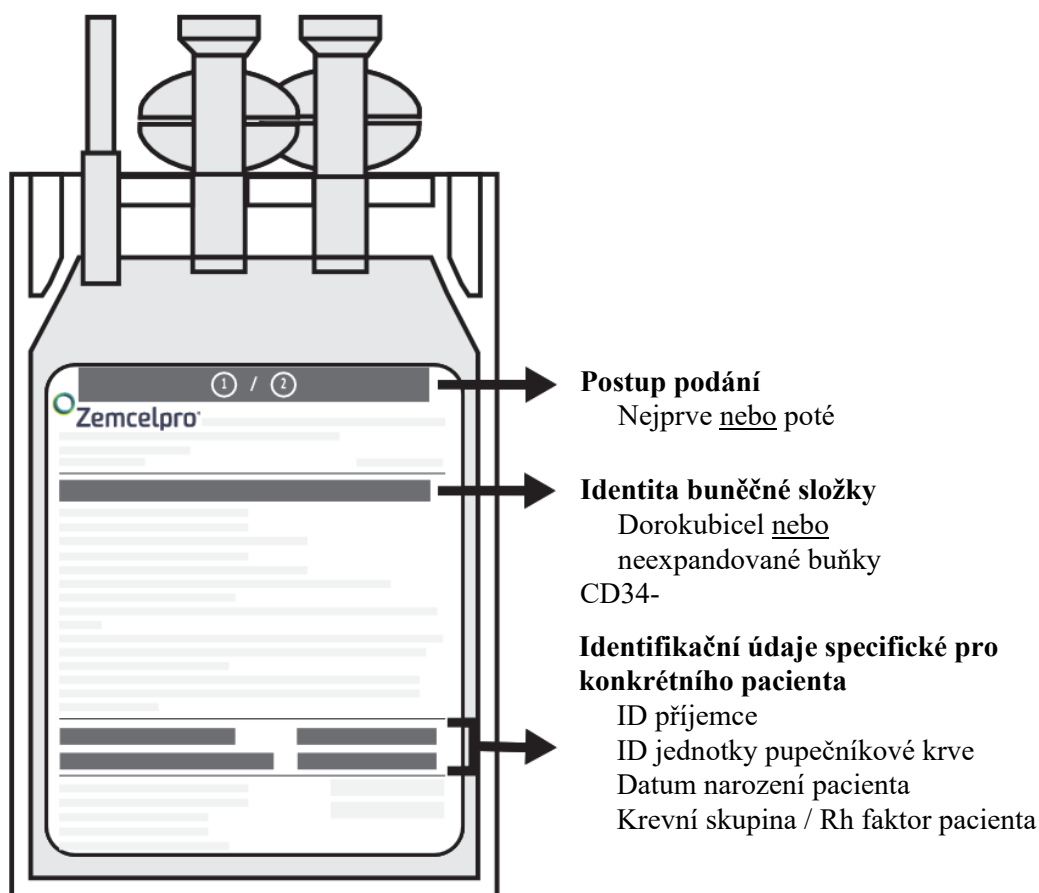
Pokud není dorokubicel podán, nesmí být infuzně podány ani neexpandované buňky CD34-, aby se zabránilo jakékoli nežádoucí imunitní reakci.

V případě reakce související s infuzí se podle potřeby doporučuje infuzi dočasně přerušit a zahájit podpůrnou léčbu (viz bod 4.4).

Před infuzí přípravek Zemcelpro neřed'te, nepromývejte ani z něj neodebírejte vzorek.

Pouze k intravenóznímu podání. K podání infuze přípravku Zemcelpro se doporučuje centrální žilní vstup.

Obrázek 2. Infuzní vak s přípravkem Zemcelpro



- Připravte si infuzní materiál. Musíte použít hadičku bez latexu se standardním infuzním filtrem (170–260 µm). NEPOUŽÍVEJTE filtr k depleci leukocytů.
- Ověřte i) totožnost pacienta pomocí identifikačních údajů pacienta na vaku a ii) identitu buněčné složky (dorokubicel, nebo neexpandované buňky CD34-) (obrázek 2).
- Odstraňte přebal a zkontrolujte obsah rozmrazeného infuzního vaku, zda neobsahuje viditelné shluky buněk. Pokud jsou přítomny viditelné shluky buněk, jemně obsah vaku promíchejte. Malé shluky buněčného materiálu je třeba rozptýlit jemným ručním mícháním. Zbývající shluky se před infuzí účinně odstraní filtrací.

- Rozmrazený a zkontrolovaný vak musí být ihned infuzně podán rychlostí přibližně 10 až 20 ml za minutu gravitačním spádem. Přípravek Zemcelpro je stabilní při teplotě 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny po rozmrazení.
 - Před infuzí naplňte hadičku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
 - Podejte infuzi veškerý obsah infuzního vaku (20 ml na vak).
 - Zpětným plněním dvakrát propláchněte infuzní vak 10 až 30 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi budou podány všechny buňky.
- U ostatních vaků je třeba použít stejný postup podání infuze. S rozmrazením a infuzním podáním dalšího vaku vyčkejte, dokud se neujistíte, že byl předchozí vak bezpečně podán.

Nepodávejte infuzi přípravku Zemcelpro, pokud je infuzní vak poškozen, prosakuje nebo se zdá, že je jinak narušena jeho celistvost.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice dodržujte místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Zemcelpro, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Zemcelpro, (pevný a kapalný odpad) je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.