

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+ celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Zemcelpro er en kryopræservede allogene hæmatopoietiske stamcelle- og progenitorcelleterapi, der indeholder to cellekomponenter, nemlig de ekspanderede og uekspanderede komponenter, der begge stammer fra den samme patientspecifikke navlesnorsblodenhed (CBU).

Den ekspanderede komponent, der kaldes dorocubice, som er de ekspanderede CD34+-celler, består af den CD34+-fraktion, der er ekspanderet *ex vivo* i nærvær af UM171.

Den uekspanderede komponent, kaldet uekspanderede CD34-celler, består af CD34-fraktionen, hvoraf CD3+-cellerne er den aktive fraktion.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Dorocubice

Hver patientspecifik infusionspose med Zemcelpro indeholder en batchafhængig koncentration af *ex vivo* UM171 ekspanderet CD34+-celleberiget population. Lægemidlet er emballeret i op til fire infusionsposer, der indeholder en infusionsvæske, dispersion, af mindst $0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml suspenderet i en dimethylsulfoxid (DMSO)-opløsning.

Hver infusionspose indeholder 20 ml infusionsvæske, dispersion.

Uekspanderede CD34-celler

Hver patientspecifik infusionspose indeholder en batchafhængig koncentration af uekspanderede CD34-celler. Lægemidlet er emballeret i fire infusionsposer, der indeholder en infusionsvæske, dispersion, af mindst $0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml suspenderet i en dimethylsulfoxid (DMSO)-opløsning.

Hver infusionspose indeholder 20 ml infusionsvæske, dispersion.

Kvantitative oplysninger

De kvantitative oplysninger for hver cellekomponent i lægemidlet, herunder den batchafhængige cellekoncentration og antallet af infusionsposer, der skal administreres, er anført i certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC), der ledsager lægemidlet til behandling. Der er et RfIC for begge cellekomponenter (se pkt. 6).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder højst 477 mg natrium, 50 mg kalium og 10 % v/v DMSO pr. dosis (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion

Dorocubice

Farveløs til let gul celleinfusionsvæske, dispersion.

Uekspanderede CD34-celler

Rødlig celleinfusionsvæske, dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zemcelpro er indiceret til behandling af voksne patienter med hæmatologiske maligniteter, der kræver en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation efter myeloablative konditionering, for hvem der ikke er andre typer egnede donorceller tilgængelige.

4.2 Dosering og administration

Zemcelpro skal administreres på et kvalificeret transplantationscenter med ekspertise i hæmatopoietisk stamcelletransplantation af en læge, der har erfaring med behandling af hæmatologiske maligniteter.

Dosering

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion indeholdende en infusionsvæske, dispersion, af ekspanderede CD34⁺-celler i 1-4 infusionsposer og uekspanderede CD34-celler i 4 infusionsposer.

Måldosis er $0,4-7,5 \times 10^6$ levedygtige CD34⁺-celler/kg for den ekspanderede CD34⁺-cellekomponent (dorocubice) og $\geq 0,52 \times 10^6$ levedygtige CD3⁺-celler/kg for den uekspanderede CD34-cellekomponent.

Se det medfølgende certifikat for frigivelse til infusion (RfIC) for yderligere oplysninger vedrørende dosis.

Valg af navlesnorsblodenhed

Den ordinerende læge skal vælge enheden for erythrodepleteret navlesnorsblodenhed til ekspansion under overholdelse af minimumskravet til human leukocytantigen (HLA)-matching og celledosis (dvs. CD34-celletal $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg og total kerneholdig celle (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg inden frysning). Det anbefales, at mindst 4 af de 6 HLA (HLA-A-antigener, HLA-B-antigener og HLA-DRB1-alleler) matcher hinanden med et mål 6 ud af 8 HLA-match (typing med høj opløsning). HLA-typingen og kerneindholdet i cellerne for hver enkelt navlesnorsblodenhed, der anvendes som udgangsmateriale ved fremstillingen af Zemcelpro, fremgår af det ledsagende RfIC.

Myeloablative konditionering før behandling (lymfodepleterende kemoterapi)

Et passende regime for myeloablative konditionering skal administreres i henhold til institutionelle retningslinjer. Det valgte regime bør være af høj eller intermediær intensitet, dvs. med en TCI-score (transplantations konditioneringsintensitet) på 2,5 og derover. Konditioneringsregimet må ikke påbegyndes, før det sikres, at tilgængeligheden af det patientspecifikke Zemcelpro bekræftes på

transplantationscentret.

Inkorporering af antithymocytglobulin (ATG) frarådes som led i konditioneringsregimet (se pkt. 4.5).

Profylaktisk og understøttende behandling til forebyggelse af transplantationskomplikationer

Profylaktisk og understøttende behandling til forebyggelse af transplantationskomplikationer (f.eks. graft versus host-sygdom (GvHD), infektion) skal administreres i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer. Tacrolimus og mycophenolatmofetil-kombinationen er den foretrukne profylakse ved GvHD.

I perioden umiddelbart efter transplantationen anbefales det at administrere granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) for at minimere risikoen for neutropeni og infektion (se pkt. 4.4).

Præmedicinering

Det anbefales, at præmedicinering med antipyretika, histaminantagonister og antiemetika i henhold til lokale institutionelle retningslinjer administreres 30-60 minutter før infusion af begge fraktioner af Zemcelpro for at mindske risikoen for en infusionsreaktion. Desuden anbefales præmedicinering med kortikosteroider forud for administration af den uekspanderede CD34-komponent af Zemcelpro for at mindske muligheden for en infusionsreaktion i tilfælde af stor HLA-(leukocytantigen-) histokompatibilitet.

Særlige populationer

Ældre

Zemcelpros sikkerhed og virkning hos den ældre population (i alderen ≥ 65 år eller derover) er ikke klarlagt.

Nyreinsufficiens

Zemcelpro er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienterne bør vurderes for nedsat nyrefunktion for at fastslå, om transplantation er egnet til formålet.

Leverinsufficiens

Zemcelpro er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienterne bør vurderes for nedsat leverfunktion for at fastslå, om transplantation er egnet til formålet.

Pædiatrisk population

Zemcelpros sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrationsmetode

Det ordinerede antal posere med dorocubicel (1 til 4 posere) og uekspanderede CD34-celler (altid 4 posere) skal infunderes til fuldstændig administration af en enkelt dosis af Zemcelpro. Det samlede antal infusionsposere, der skal administreres, skal bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på RfIC'et.

Dorocubicel infunderes først, efterfulgt af de uekspanderede CD34-celler. Det anbefales, at de uekspanderede CD34-celler infunderes samme dag som dorocubicel, men ikke senere end den følgende dag.

Hvis der ikke administreres dorocubicel, må de uekspanderede CD34-celler ikke infunderes for at undgå uønskede immunreaktioner.

I tilfælde af infusionsreaktion anbefales det at lade infusionen pausere og give understøttende behandling efter behov (se pkt. 4.4).

Zemcelpro må ikke fortyndes, vaskes eller prøvetages inden infusion.

Kun til intravenøs brug. Central venøs adgang anbefales ved infusion af Zemcelpro.

- Klargør infusionsmaterialet. Der skal anvendes en latexfri slange med et standardinfusionsfilter (170-260 µm). Brug IKKE et leukocyt-depleterende filter.
- Bekræft i) patientens identitet med patientidentifikatorerne på posen og ii) cellekomponentens identitet (dorocubicele eller uekspanderede CD34-celler).
- Fjern omslagsposen, og inspicer indholdet af den optøede infusionspose for synlige celleaggregater. Hvis der er synlige celleaggregater til stede, blandes indholdet af posen forsigtigt. Små aggregater af cellemateriale spredes ved forsigtig manuel omrøring. Resterende aggregater fjernes effektivt ved filtrering før infusion.
- Den optøede og inspicerede pose infunderes omgående ved ca. 10-20 ml pr. minut ved hjælp af trykdekraften. Zemcelpro er stabilt mellem 15 °C og 30 °C i op til 1 time efter optøning.
 - Klargør slangen inden infusion med en 0,9 % natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml).
 - Infunder hele indholdet af infusionsposen (20 ml pr. pose).
 - Skyl infusionsposen to gange med 10 ml til 30 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ved backpriming for at sikre, at alle cellerne infunderes i patienten.
- Proceduren for infusion skal gentages for de andre poser. Vent til optøning og opfyld den næste pose, indtil det er fastslået, at den foregående pose blev administreret sikkert.

Zemcelpro må ikke infunderes, hvis infusionsposen er beskadiget, lækker eller på anden måde synes at være uegnet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer for myeloablative kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene til sporbarhed af cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal finde anvendelse. For at sikre sporbarheden skal produktets navn, batchnummeret og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter lægemidlets udløbsdato.

Overførsel af et smitsomt stof

Der er risiko for overførsel af smitstoffer. Testning for virus, der udføres på navlesnorsenheder, er human immunodefektvirus (HIV) 1 og HIV 2, hepatitis B og hepatitis C, humant T-celle-lymfotrofisk virus (HTLV) I og HTLV II, syfilis og cytomegalovirus (CMV). Særlige vira fra moderen kan dokumenteres som led i anamnesen såsom overførbare spongiform encephalopati (TSE), Epstein-Barr-virus (EBV), toxoplasma, hepatitis E (HEV) og malaria. Navlestrengsbanker dokumenterer også, om spædbarnet er fri for fund af sygdomme, der potentielt kan overføres ved administration af en navlesnorsenhed.

Resultaterne af testene fremgår af den medfølgende produktdokumentation.

Sundhedspersoner, der administrerer Zemcelpro, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen og om nødvendigt behandle dem adækvat.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter, der behandles med Zemcelpro, må ikke donere blod, organer, væv eller celler.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan skyldes indholdsstoffer indeholdt i Zemcelpro, f.eks. DMSO. Reaktionerne bør behandles hensigtsmæssigt i overensstemmelse med de institutionelle retningslinjer.

Infektioner

Alvorlige infektioner, herunder livstruende eller fatale infektioner, forekom hos patienter efter infusion af Zemcelpro (se pkt. 4.8). Den mediane debut var 109 dage efter transplantationen, med nogle sene hændelser (0-945). Patienterne bør informeres om vigtigheden af, at deres behandlende læge straks underrettes om tegn på infektion. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på infektion ved hjælp af passende diagnostiske test og behandles adækvat i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer. Om nødvendigt bør profylaktiske antibiotika administreres, og der bør anvendes overvågningstest før og efter behandling med Zemcelpro (se pkt. 4.2).

Graft versus host-sygdom

Der har været fatale og livstruende hændelser med akut og kronisk graft versus host-sygdom (GvHD) efter behandling med Zemcelpro (se pkt. 4.8). GvHD efter behandling med Zemcelpro adskiller sig ikke fra standard allogene stamcelletransplantation, idet den mediane debut ses 40 dage efter transplantation, og 93 % af dem svandt efter en median på 18 dage. Det anbefales, at patienterne overvåges for tegn på graft versus host-sygdom og behandles adækvat i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer. Profylaktisk og understøttende behandling bør overvejes efter behandling med Zemcelpro. Tacrolimus og mycophenolatmofetil-kombinationen er den foretrukne profylakse mod graft versus-host-sygdom (se pkt. 4.2).

Engraftment-syndrom

Der er rapporteret om livstruende tilfælde af engraftment-syndrom i kliniske forsøg med Zemcelpro (se pkt. 4.8), der indtrådte efter en median tid på 13 dage efter transplantation. Forekomst af uforklarlig feber, udslæt, hypoxæmi, vægtforøgelse og pulmonale infiltrater i periengraftment-perioden bør monitoreres. For at forbedre symptomerne skal patienterne behandles i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer for kortikosteroider, så snart engraftment-syndrom bliver erkendt. Hvis ubehandlet, kan engraftment-syndrom udvikle sig til multiorgansvigt og dødsfald.

Mislykket transplantat

Der er i kliniske undersøgelser med Zemcelpro rapporteret om livstruende tilfælde af behandlingssvigt, defineret som manglende opnåelse af et absolut neutrofiltal på over 500 pr. mikroliter blod på dag 42 efter transplantation (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres med henblik på laboratoriemæssig evidens for hæmopoietisk helbredelse.

Da det kan interferere med engraftment af navlestrengsceller, frarådes anvendelse af anti-thymocyt globulin (ATG) som en del af konditioneringsregimet og før engraftment. Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) bør administreres for at minimere risikoen for neutropeni og infektion, 5 µg/kg/dag startende 1-3 dage efter transplantationen, indtil neutrofiltallet er 1.000 pr. mikroliter blod (se pkt. 4.2).

Pulmonal alveolær blødning (PAH)

PAH er en veldokumenteret bivirkning hos patienter, som får behandling med Zemcelpro. Der blev indberettet tilfælde af PAH, som opstod på en median tid på 22 dage efter transplantationen, herunder fatale hændelser (se pkt. 4.8). Det er kendetegnet ved udvikling af dyspnø, feber, undertiden hæmoptyse, multifokale infiltrater på røntgen af thorax og hurtig progression til

respirationsinsufficiens. Det anbefales, at patienterne overvåges for tegn på PAH og behandles adækvat i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer.

Pneumonitis

Pneumonitis, såsom idiopatisk pneumonisyndrom (IPS) eller kryptogen organiserende pneumoni (COP), er en veldokumenteret hændelse efter behandling med Zemcelpro. Der er indberettet tilfælde af pneumonitis i de kliniske studier af Zemcelpro, herunder tilfælde med fatal udgang (se pkt. 4.8). Både IPS og COP manifesterer sig sædvanligvis med åndenød, hoste og undertiden feber. Mens IPS normalt forekommer på dag +22 efter transplantationen, delvis relateret til konditioneringsregimet før transplantation, forekommer COP normalt 3-6 måneder efter transplantationen. Det anbefales, at patienterne overvåges for tegn på pneumonitis og behandles adækvat i henhold til institutionelle retningslinjer.

Lymfoproliferativ sygdom efter transplantation (PTLD)

Lymfoproliferativ sygdom efter transplantation (PTLD) er en bivirkning, der er set hos patienter efter behandling med Zemcelpro. Der er rapporteret om tilfælde af PTLD hos patienter, der blev transplanteret med Zemcelpro i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8). PTLD er en af de mest almindelige maligniteter efter transplantation, i de fleste tilfælde forbundet med Epstein-Barr-virus (EBV)-infektion af B-celler, enten som følge af reaktivering af viruset efter transplantation eller fra primær EBV-infektion. Serieovervågning af blod for EBV-DNA kan være nødvendig hos patienter med persisterende cytopeni. PTLD skal behandles adækvat i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer.

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)

Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme efter infusion med Zemcelpro. Disse reaktioner opstår hovedsagelig under de(n) indledende infusion(er) og kan være kendetegnet ved rødmen, udslæt, feber, kulderystelser, dyspnø, mild og/eller svær hypotension med eller uden bronkospasmer, nedsat hjertefunktion og/eller anafylaksi.

Præmedicinering med antipyretika, histaminantagonister, antiemetika og kortikosteroider kan reducere forekomsten og intensiteten af infusionsreaktioner. Overvåg patienterne for tegn og symptomer på infusionsreaktioner under og efter administration af Zemcelpro. Når der opstår en infusionsrelateret reaktion, skal infusionen sættes på pause, og understøttende behandling påbegyndes efter behov (se pkt. 4.2). Genoptagelse af infusionen skal følge anbefalingerne i institutionelle retningslinjer.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi er en veldokumenteret hændelse, der er blevet indberettet efter behandling med Zemcelpro, og kan være forbundet med nedsat overlevelse. Det er indberettet hos 19 % af de patienter, som transplanteres med Zemcelpro (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienterne monitoreres for laboratoriemæssig evidens for hypogammaglobulinæmi og behandles adækvat i henhold til institutionelle retningslinjer.

Veno-okklusiv sygdom

Veno-okklusiv sygdom (VOD) er en veldokumenteret hændelse, der undertiden indberettes efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Der er indberettet sjældne tilfælde af veno-okklusiv sygdom i de kliniske forsøg af Zemcelpro (se pkt. 4.8, tabel 1), herunder én fatal hændelse. Uanset at de ikke adskiller sig fra en sædvanlig hæmatopoietisk stamcelletransplantation, anbefales det, at patienterne overvåges for tegn på veno-okklusiv sygdom og behandles adækvat i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer.

Hæmolytisk uræmisk syndrom

Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) er en veldokumenteret hændelse, der undertiden indberettes efter hæmopoietisk stamcelletransplantation. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af HUS i de kliniske forsøg med Zemcelpro (se pkt. 4.8, tabel 1). Uanset at de ikke adskiller sig fra en sædvanlig hæmopoietisk stamcelletransplantation, anbefales det, at patienterne overvåges for tegn på HUS og behandles adækvat i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer.

Hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 477 mg natrium pr. dosis, svarende til 24 % af det maksimale daglige indtag af natrium, som WHO anbefaler for en voksen.

Kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1,3 mmol (50 mg) kalium pr. dosis.

Dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder 17,6 g DMSO pr. dosis. For en voksen på 70 kg udgør infunderet DMSO 25 % af den maksimale anbefalede daglige dosis på 1 g DMSO/kg.

Dette hjælpestof vides muligvis at kunne forårsage en anafylaktisk reaktion efter parenteral administration. Alle patienter skal observeres tæt under infusionen.

Teoretiske risici, der er forbundet med donoren

Skønt de kliniske erfaringer ikke underbygger det, kan der forekomme klonal hæmatopoiese og risici forbundet med donoren (f.eks. maligniteter eller arvelige genetiske lidelser) efter behandling med Zemcelpro. Patienterne bør overvåges adækvat i overensstemmelse med institutionelle retningslinjer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende vacciner under eller efter behandling med Zemcelpro er ikke undersøgt. Vaccination med levende vacciner frarådes i mindst 6 uger før starten af konditioneringsregimet og indtil immunrestitution efter behandling med Zemcelpro.

Anti-thymocytglobulin (ATG)

Brug af ATG frarådes som del af konditioneringsregimet og før engraftment.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Hvad angår risici ved myeloablative konditioneringsbehandling, der er nødvendig før anvendelse af Zemcelpro, og de samtidige råd, bør produktinformationen for den myeloablative konditioneringsbehandling konsulteres.

Kvinder i den fødedygtige alder

Kvindelige patienter i den fødedygtige alder skal have en negativ serumgravitetstest inden for 30 dage før behandling med Zemcelpro og skal være villige til at bruge effektiv prævention.

Prævention til mænd og kvinder

Der foreligger ikke tilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling om varigheden af prævention efter behandling med Zemcelpro. Der bør anvendes sikker prævention hos mænd og kvinder i den fødedygtige alder, som har fået Zemcelpro.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af dorocubicel hos gravide kvinder. Der er ikke udført dyrestudier med dorocubicel til vurdering af, om det kan forårsage fosterskader ved administration til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). Zemcelpro bør ikke anvendes under graviditet eller af kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention.

Amning

Det vides ikke, om dorocubicel udskilles i human mælk. Brug af Zemcelpro frarådes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker eller dyr om effekten af dorocubicel på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Det vides ikke, om Zemcelpro påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da konditionerende, profylaktisk og understøttende behandling, der administreres i kombination med Zemcelpro, kan medføre træthed og ændre patientens psykiske evner, anbefales det, at patienten i denne indledende periode afholder sig fra at føre motorkøretøj og deltage i farlige erhverv eller aktiviteter, f.eks. betjening af tunge eller potentielt farlige maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger af grad 3 eller højere var lymfopeni (46,6 %), infektioner (44,8 %), anæmi (44,0 %), neutropeni (35,3 %), trombocytopeni (31,9 %), leukopeni (20,3 %), hypogammaglobulinæmi (18,1 %), febril neutropeni (15,5 %), hypertension (12,9 %), engraftment-syndrom (11,2 %) og pneumoni (11,2 %). Ifølge NIH-kriterierne blev der indberettet akut graft versus host-sygdom hos 60,0 % af patienterne, og kronisk graft versus host-sygdom blev indberettet hos 16,0 % af patienterne.

Fatale bivirkninger forekom hos 7,8 % af de patienter, der blev behandlet med Zemcelpro, herunder infektioner (2,6 %, inklusive sepsis (0,9 %), enterokokinfektion (0,9 %), pneumoni (0,9 %), akut graft versus host sygdom (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) og pulmonal hypertension (0,9 %).

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger ved Zemcelpro i tabel 1 er baseret på samlede data fra 5 studier (001, 002, 003, 004 og 007) hos 116 patienter, som fik en dosis Zemcelpro, og som blev fulgt med en median varighed på 24 måneder. Hyppigheden af bivirkninger fra kliniske studier er baseret på hyppigheden af bivirkninger uanset årsag, hvor en del af hændelserne ved en bivirkning kan have andre årsager.

Almindelige terminologiske kriterier for bivirkninger (CTCAE), grad 3 eller højere, og usædvanlige bivirkninger af grad 1-2 er vist nedenfor. Disse bivirkninger er opstillet i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne angivet efter hyppighed. De hyppigst forekommende er anført først i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 1CTCAE-bivirkninger observeret i kliniske studier med Zemcelpro, fremlagt efter systemorganklasse

Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Lymfopeni Anæmi Neutropeni Trombocytopeni Leukopeni Febril neutropeni
Ikke almindelig	Autoimmun hæmolytisk anæmi Cytopeni Trombotisk mikroangiopati
Hjerte	
Ikke almindelig	Angina pectoris Atrieflimren Atrieflagren Perikarditis Højre ventrikulær dysfunktion
Medfødte, arvelige og genetiske lidelser	
Ikke almindelig	Aplasi Cytogenetisk abnormitet
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Hypoacusis
Det endokrine system	
Ikke almindelig	Adrenal insufficiens
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Diarré Kvalme Stomatitis Mavesmerter
Ikke almindelig	Analstenose Colitis Enterocolitis Jejunal perforation Malabsorption Pneumatoxis intestinalis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Pyreksi Træthed
Ikke almindelig	Generaliseret ødem Utilpashed Betændelse i slimhinderne
Lever og galdeveje	
Almindelig	Venookklusiv leversygdom
Ikke almindelig	Hyperbilirubinæmi
Immunsystemet	
Meget almindelig	Akut graft versus host-sygdom (grad II-III)* Hypogammaglobulinæmi Engraftment-syndrom Kronisk graft versus host-sygdom**
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Bakterieinfektioner (herunder pneumonitis) Virusinfektioner

Almindelig	Svampeinfektioner Uspecifiserede infektioner
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig	Mislykket transplantat
Undersøgelser	
Almindelig	CD4-lymfocytter nedsat Forhøjet alaninaminotransferase Nedsat indhold af immunglobuliner Forhøjet aspartataminotransferase
Ikke almindelig	Forhøjet bilirubin i blodet Nedsat bilirubin i blodet Nedsat carbonmonoxiddiffusionskapacitet Cytomegalovirus-test positiv EKG med QT-forlængelse Nedsat hæmoglobin Nedsat neutrofil
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Nedsat appetit Hypokaliæmi Hyperglykæmi Hypofosfatæmi
Ikke almindelig	Dehydrering Hyponatriæmi
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Knoglesmerter Muskelsvaghed
Ikke almindelig	Nekrose af blødt væv
Benigne, maligne og uspecifiserede neoplasmer	
Almindelig	Posttransplantations lymfoproliferativ sygdom
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine
Ikke almindelig	Cerebrovaskulær hændelse Encefalopati
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Delirium Obsessiv kompulsiv tilstand
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) Akut nyreskade Cystitis hæmorrhagica
Ikke almindelig	Renal begrænset trombotisk mikroangiopati
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Kryptogen organiserende pneumoni Epistaxis Pulmonal alveolær blødning Pulmonal hypertension Lungeemboli
Ikke almindelig	Idiopatisk pneumonisyndrom (pneumonitis) Lungeinfiltration Pneumothorax
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Maculopapuløst udslæt
Ikke almindelig	Dermatitis acneiformis Eksem Pruritus

Kirurgiske og medicinske indgreb	
Ikke almindelig	Kolektomi
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Hypertension
Almindelig	Mikroangiopati
Ikke almindelig	Nedsat og ikke-specifik blodtrykssygdom Hæmatom Hypotension Ortostatisk hypotension

* i henhold til NIH-kriterierne (45,7 % grad II, 10,3 % grad III og 0,9 % grad IV agraft versus host-sygdom ved 100 dage efter transplantation)

** i henhold til NIH-kriterierne (7,8 % moderat og 5,2 % moderat til svær cgraft versus host-sygdom ved 1 år efter transplantation).

***infektioner og parasitære sygdomme afspejler gruppetermer på højt niveau.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Alvorlige infektioner, herunder livstruende og fatale infektioner, forekom efter infusion af Zemcelpro. Den samlede forekomst af CTCAE grad ≥ 3 -infektioner efter transplantation var 75,0 % (62,1 % svære, 6,0 % livstruende og 6,9 % fatale). De var af bakteriel (52,6 % med sepsis og pneumoni som de hyppigste), viral (45,7 % med Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, coronavirus og adenovirus som de hyppigste), svampe- (9,5 %) eller uspecificeret oprindelse (8,6 %). Starttidspunktet er bredt spredt med en median på 109 dage efter transplantation. De fleste af dem svandt med en median varighed på 13 dage. Fatale infektioner omfatter sepsis, septisk chok og pneumoni. Se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger for håndtering.

Engraftment-syndrom

Engraftment-syndrom blev indberettet hos 11,2 % (13/116) af de patienter, der blev transplanteret med Zemcelpro, med en incidens på 8,6 % uden svære tilfælde blandt dem, der fik tacrolimus/MMF som profylakse mod graft versus host-sygdom. Den mediane debut var 13 dage efter transplantation (område: 8-25). Alle tilfælde blev restitueret med kortikosteroidbehandling med en median varighed på 5 dage (område: 1-18. Se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger for håndtering).

Pulmonal alveolær blødning

Pulmonal alveolær blødning blev rapporteret hos 3 (2,6 %) patienter transplanteret med Zemcelpro med en median debut på 22 dage efter transplantation (område: 20-355). En patient kom sig efter 9 dage, men 2 patienter døde trods relevant behandling. Se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger for håndtering.

Pneumonitis

Pneumonitis blev indberettet hos 8 (6,9 %) patienter transplanteret med Zemcelpro med en median debut på 157 dage efter transplantation (område: 7-283). Tilfældene omfattede 3 tilfælde af idiopatisk pneumonisyndrom (IPS) (2,6 %), 4 af kryptogen organiserende pneumoni (3,4 %) (COP) og 1 af uspecificeret pneumonitis (0,9 %). Bedring blev opnået i 66,7 % af tilfældene, med en median varighed på 29 dage (område: 9-201). To patienter (1,7 %) (en med IPS og en med COP) bukkede under for sygdommen. Se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger for håndtering.

Lymfoproliferativ sygdom efter transplantation

Der er rapporteret om lymfoproliferativ sygdom efter transplantationen hos 3 (2,6 %) af patienter, der fik Zemcelpro, med en median debut på 90 dage efter transplantationen (område: 70-112). Alle restitueredes med rituximab-behandling med en median varighed på 39 dage (område: 33-157). Se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger for håndtering.

Graft versus host-sygdom

Samlet set var forekomsten af akut og kronisk graft versus host-sygdom henholdsvis 66,4 % og 14,7 %. 100 dage efter transplantation blev der indberettet tilfælde af akut graft versus host-sygdom af grad II, III og IV hos henholdsvis 52,0 %, 11,8 % og 1,0 %. Ligeledes blev der indberettet milde og

moderate tilfælde af kronisk graft versus host-sygdom 1 år efter transplantationen hos hhv. 12,9 % og 8,6 %. Størstedelen af tilfældene kunne kontrolleres med en kortikosteroidbaseret behandling med en median varighed på 18 (0-321) dage, men 2 (1,7 %) af patienterne døde af infektioner i forbindelse med graft versus host-sygdom. Behandling af graft versus host-sygdom bør ske i overensstemmelse med de lokale institutioners retningslinjer (se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger om behandlingen).

Mislykket transplantat

Der blev rapporteret om mislykket transplantat hos 5,2 % af de patienter, der blev transplanteret med Zemcelpro, med en median debut på 26,5 dage efter transplantation (område: 7-28).

Redningsbehandling kunne gennemføres med en median varighed på 23 dage (område: 7-32) hos alle patienter undtagen én, der døde af en ikke-relateret ikke-recidiverende mortalitetshændelse, før den pågældende blev reddet.

Langvarig cytopeni

Langvarig cytopeni, herunder neutropeni (64,7 %), trombocytopeni (63,8 %), leukopeni (62,9 %), lymfopeni (61,2 %) og anæmi (56,9 %) er meget almindelig efter et myeloablativt konditioneringsregime. Se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger for håndtering.

Pædiatrisk population

Selvom dataene er begrænsede, svarer sikkerhedsprofilen til sikkerhedsprofilen for voksne (bivirkninger med en hyppighed på ≥ 20 %: anæmi, nedsat appetit, febril neutropeni, kvalme, stomatitis og epistaxis). Den mediane opfølgningsperiode på 7 måneder giver ikke mulighed for yderligere fortolkninger af de kliniske udfald.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Risikoen for overdosering er begrænset. Der var ingen tilfælde af overdosering i de kliniske studier.

Alle 4 poser af den uekspanderede CD34-cellekomponent, der dannes ved fremstilling af Zemcelpro, vil altid blive infunderet. Kun i meget sjældne tilfælde vil certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC) diktere ikke at administrere alle 4 poser af den ekspanderede CD34+-cellekomponent (dorocubicel) hidrørende fra fremstillingen af Zemcelpro. Hvis dette ikke følges nøje, kan den deraf følgende overdosering af dorocubicel være forbundet med en øget risiko for infusionsreaktioner og engraftment-syndrom. Patienterne skal overvåges for sådanne hændelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Bloderstatningsmidler og infusionsvæsker, andre blodprodukter.
ATC-kode: B05AX04

Virkningsmekanisme

Dorocubicel er en kryopræservede UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzyl-7-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yl)cyclohexan-1,4-diamin-dihydrobromid) ekspanderet allogen hæmopoietisk progenitorcelleterapi afledt af en enkelt navlesnorsblodenhed og anvendt som allogen stamcellekilde.

Dorocubicels primære virkningsmekanisme består i at fremme hæmopoietisk restitution og immunrestitution gennem aktiviteten af ekspanderede CD34+-hæmopoietiske stamceller.

De uekspanderede CD34-celler, der primært består af CD3+ T-celler, spiller en supplerende rolle ved at understøtte immunrekonstitution og give graft versus leukæmi (GVL)-effekter efter transplantation.

Hæmopoietiske stam-/progenitorceller fra Zemcelpro vandrer til knoglemarven, hvor de deler, modnes og differentierer til alle hæmatologiske cellelinjer. De modne celler frigives til blodbanen, hvor nogle cirkulerer, og andre migrerer til vævscentre, hvorved blodtallet og funktionen af blodbårne celler af knoglemarvsoprindelse helt eller delvis gendannes, herunder immunfunktionen.

Farmakodynamisk virkning

Transplantation af Zemcelpro resulterede i hæmatologisk rekonstituering med fuld donorkimærisme i alle hæmopoietiske stamcellelinier. T-cellerekonstitution var også hurtig, med T-celle-receptordiversitet (TCR) 6 og 12 måneder efter transplantation.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af behandling med Zemcelpro hos patienter med hæmatologiske maligniteter, der kræver hæmatopoietisk stamcelletransplantation, er blevet vurderet i to ikke-blindede, ukontrollerede enkeltarmede studier uden sammenligning med andre typer donorceller hos patienter med høj risiko-leukæmi og myelodysplasi (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 og ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Zemcelpros sikkerheden blev også vurderet i tre yderligere ikke-blindede, ukontrollerede enkeltarmede studier uden sammenligning med andre typer donorceller (ét (1) studie hos patienter med blodkræft, der mangler standard HLA- (leukocytantigen-) matchede familiære eller ikke-relaterede donorer (ECT-001-CB.001 (001)), ét (1) studie hos patienter med højrisiko-multipelt myelom (ECT-001-CB.003 (003); n=18), ét (1) studie hos pædiatriske patienter med højrisiko-myeloid malignitet (ECT-001-CB.007 (007); n=12). Se pkt. 4.8.

For at vurdere virkningen af Zemcelpro hos en repræsentativ population af voksne patienter med hæmatologiske maligniteter, der kræver allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation og ikke har adgang til en egnet donor, blev der analyseret puljede data fra studie 002 og 004 med fokus på en central population af 25 patienter, der var indskrevet for at modtage kryopræservede Zemcelpro fremstillet af en lille navlesnorsblodenhed efter et regime med høj eller mellemliggende myeloablativ konditionering. Se tabel 2 vedrørende patienternes karakteristika. Som lille navlesnorsblodenhed (CB) defineres en donor, der i henhold til "Be The Match & National Marrow Donor Program/American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT)" opfylder minimale celledosiskriterier for enkelt transplantation af navlestrengsblod, dvs. total kerneholdig celle (TNC) og CD34-celleindhold forud for kryopræserving på henholdsvis mindre end $2,5 \times 10^7$ TNC/kg og $1,5 \times 10^5$ CD34-celler/kg.

Tabel 2 Samlede demografi- og sygdomskaraktetika ved baseline for patienter i Zemcelpro studierne (pr. 15. marts 2024)

Kategori	Indrulleret med Zemcelpro fremstillet af lille navlestrengsblod og kryopræservede (intent-to-treat, n=25)
Alder (år) Median (interkvartilinterval) Min-Max	47 (40, 53) 24-64.
Køn – n (%) Mand Kvinde	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)

Kategori	Indrullet med Zemcelpro fremstillet af lille navlestrengsblod og kryopræserved (intent-to-treat, n=25)
Etnisk oprindelse	
Hvid	17 (68,0 %)
Sort	1 (4,0 %)
Asiatisk	1 (4,0 %)
Andre	6 (24,0 %)
Sygdomskategori	
Akut myeloid leukæmi	11 (44,0 %)
Akut lymfoid leukæmi	3 (12,0 %)
Myelodysplastisk syndrom	0 (0,0 %)
Kronisk myelogen leukæmi (blastkrise)	0 (0,0 %)
Hodgkins lymfom	0 (0,0 %)
Non-Hodgkin lymfom, aggressivt lymfom	0 (0,0 %)
Voksen T-celle-leukæmi/lymfom	0 (0,0 %)
Kronisk lymfatisk leukæmi og omdannelse til Hodgkins lymfom	0 (0,0 %)
Tidligere hæmopoietisk stamcelletransplantation	7 (28,0 %)

Af de 25 patienter, der indgik i hovedstudiet, fik 24 patienter infusion med Zemcelpro. Virkningen blev vurderet gennem endepunkterne engraftment af neutrofile granulocytter og engraftment af trombocytter (Tabel 3). Ved skæringsdatoen for data er studie 002 og 004 stadig i gang.

Tabel 3 Virkningsresultater hos voksne patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med kryopræservedet Zemcelpro afledt af lille enhed af navlesnorsblod (n = 25), 13,3 måneders median opfølgning

Endepunkter	Indrullet med Zemcelpro fremstillet af lille enhed af navlesnorsblod og kryopræserved (intent-to-treat, n=25 ³)
Median tid til engraftment af neutrofile granulocytter* (absolut neutrofiltal $\geq 500/\mu\text{l}$): Median (interkvartilinterval)[område] ¹ , Median (interkvartilinterval)[område] ² (værste tilfælde-scenarie)	20 dage (17-29) [10-39] 25 dage (17-30) [10-42]
Forekomst af engraftment af neutrofile granulocytter med absolut neutrofiltal $\geq 500/\mu\text{l}$ på dag 42 - n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Median tid til engraftment af trombocytter* ($\geq 20.000/\mu\text{l}$) Median (interkvartilinterval)[område] Median (interkvartilinterval)[område] ² (worst case scenarie)	40 dage (37-62) [29-175] 48 dage (38-100) [29-175]
Incidens af engraftment af trombocytter ($\geq 20.000/\mu\text{l}$) på dag 100 - n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Median opfølgning (interkvartilinterval) (måneder)**	13,3 (0,9-38,2)

* Alle varigheder rapporteres som "tid fra infusion". Den mediane varighed af indrullering i studiet til datoen for tilgængelighed af Zemcelpro på det kliniske center var 31 dage (interkvartilinterval: 22-41 dage), og den mediane varighed af indrullering til datoen for Zemcelpro-infusion var 42 dage (interkvartilinterval: 35-56 dage).

** tid fra infusion til afslutning eller ophør af opfølgning inden skæringsdatoen for data

ANC: absolut neutrofil, IQR: interkvartilinterval

¹ Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) blev administreret i perioden umiddelbart efter transplantationen (5 µg/kg/dag) for at minimere risikoen for neutropeni og infektion.

² I intent-to-treat populationer blev det i en worst case-scenarieanalyse antaget, at patienter, der ikke opnåede engraftment af neutrofile granulocytter på dag 42 eller engraftment af trombocytter på dag 100 efter transplantation, herunder patienter, som ikke modtog transplantation, eller som ikke gennemførte engraftment uanset årsag (NRM eller recidiv før engraftment), havde svigtet henholdsvis på dag 42 og dag 100.

³ Omfatter 1 patient, der ikke blev transplanteret på grund af mislykket forsendelse.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zemcelpro i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved hæmatopoietisk stamcelletransplantation hos patienter med hæmatologiske maligniteter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

På godkendelsestidspunktet for voksne er pædiatriske data begrænset til 9/12 patienter under 18 år, der er transplanteret med Zemcelpro til højrisiko-myeloid maligniteter i 007-studiet (6 med AML, 3 med MDS). Zemcelpro resulterede i hhv. 88,9 % og 77,8 % engraftment af neutrofile granulocytter og trombocytter ved en mediantid på henholdsvis 21,5 og 48 dage.

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst én gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I kliniske studier medførte Zemcelpro fuldstændig kimærisk donoraktivitet (defineret som ≥ 95 % celler af donors oprindelse) hos alle patienter med myeloide celler så tidligt som 0,5 måneder efter transplantationen. Kun patienter i sygdommens genopblussen viste efterfølgende kimærisk donoraktivitet < 95 % på senere tidspunkter. I overensstemmelse med den længere tid, der kræves til T-cellerekonstitution efter transplantation, blev fuld kimærisk donoraktivitet i T-celleundergruppen opnået en smule senere: 63 % og 88 % af patienterne opnåede fuld kimærisk donoraktivitet i T-cellepopulationen 0,5-1 måned efter transplantationen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der var ikke skadelig toksicitet af engraftment af UM171 ekspanderede CD34+-celler efter primær eller sekundær transplantation og hæmatologisk rekonstituering i op til 28 uger hos immunsvækkede NSG-mus, der var transplanteret med op til 5.000.000 celler (svarende til op til $2,5 \times 10^8$ celler/kg hos mennesker, og som dermed overskred den humane dosis).

Der er ikke udført studier af toksicitet ved gentagen dosering.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier.

In vitro-cytogenetisk analyse af de ekspanderede CD34+-celler viste ingen unormale kromosomale ændringer i de ekspanderede celler.

På grund af produktets art blev der ikke udført non-kliniske studier af fertilitet, reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dimethylsulfoxid
Opløsning af humant albumin
Magnesiumchlorid (E511)
Kaliumchlorid (E 508)
Natriumacetat (E262)
Natriumchlorid
Natriumgluconat (E576)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Zemcelpro ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Kryopræsserveret: 1 år

Efter optøning: 1 time ved 15 °C - 30 °C.
Rester af det optøede lægemiddel må ikke nedfrysес igen.

6.4 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Zemcelpro skal opbevares og transporteres i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -150 °C) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre at der er levedygtige celler til rådighed til patientadministration.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Zemcelpro er emballeret i en infusionspose af ethylenvinylacetat (EVA) (50 ml) med to porte indeholdende 20 ml celledispersion.

Hver infusionspose er lagt i en omslagspose. Dette sekundære emballagelag fremstillet af EVO-copolymer er forseglet to gange. Hver infusionspose i forseglet omslagspose er placeret i en metalkassette. Kassetterne er efterfølgende anbragt i et mærket modpak i en kontrolleret standardkryobeholder.

En enkelt behandlingsdosis består af op til otte (8) infusionsposer på hver 20 ml, op til fire (4) poser med dorocubicel og fire (4) poser af uekspanderede CD34-celler.

Også leveret sammen med Zemcelpro er et kryohætteglas, der indeholder prøven af den oprindelige navlesnorsblodenhed til overvågning af kimærisk aktivitet.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Zemcelpro skal inden for behandlingsstedet transporteres i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Zemcelpro skal transporteres i en beholder, der holder produktet under -150 °C, og skal håndteres med passende beskyttende beklædning og handsker.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Zemcelpro, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenbeskyttelse) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Klargøring inden administration

Zemcelpro består af to (2) allogene hæmatopoietiske cellekomponenter:

- Dorocubicel (ekspanderede CD34+-celler)
- Uekspanderede CD34-celler

Bekræftelse af antallet af dorocubicelposer (1 til 4 poser) og antallet af poser til uekspanderede CD34-celler (altid 4 poser), der skal infunderes, skal ske på baggrund af certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC). RfIC'et omfatter begge komponenter.

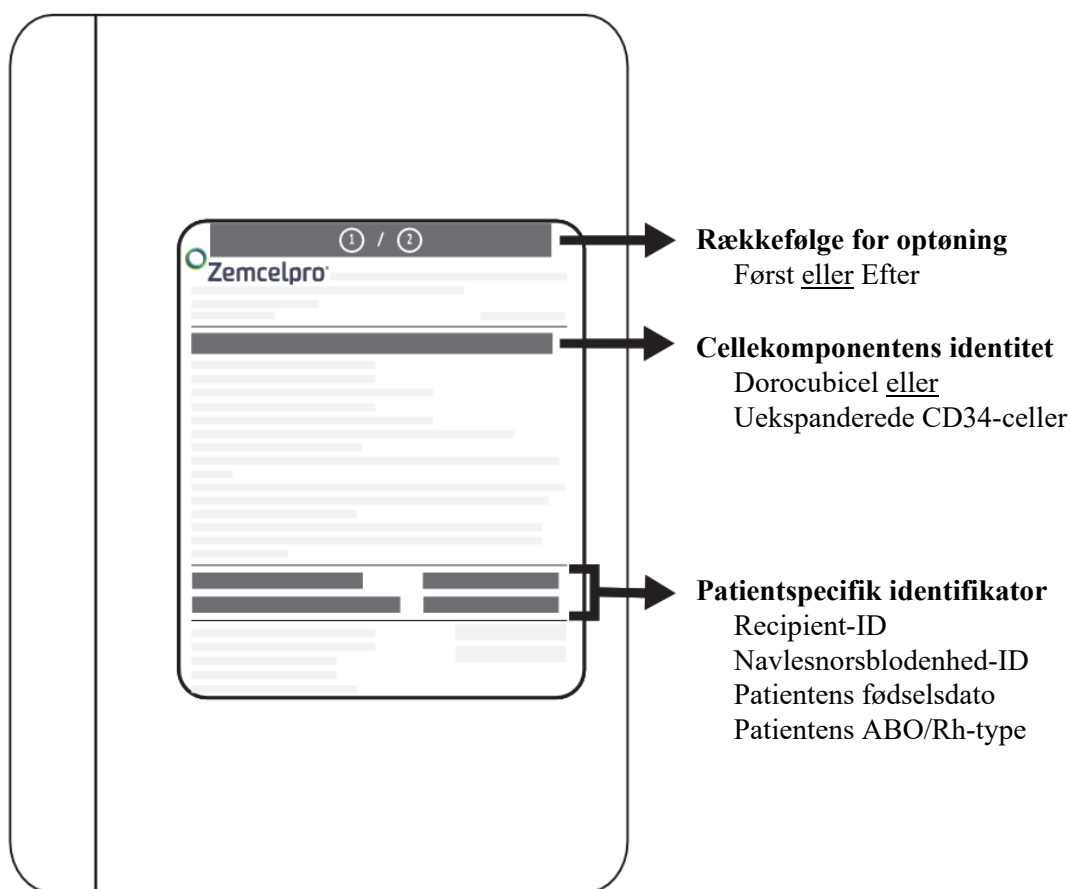
Dorocubicel infunderes først, efterfulgt af de uekspanderede CD34-celler. Det anbefales, at de uekspanderede CD34-celler infunderes samme dag som dorocubicel, men ikke senere end den følgende dag.

Koordiner timingen af Zemcelpro optøning og infusion på følgende måde: få bekræftet på forhånd, at patienten er klar til at få infusionen, og afpas starttidspunktet for Zemcelpro optøning, så det er tilgængeligt for infusion, når patienten er klar.

Optøning

Inden optøning af Zemcelpro bekræftes patientens identitet og antallet af poser, der skal infunderes i henhold til infusionscertifikatet (RfIC). Optø alle ordinerede poser med dorocubicel inden poser fra uekspanderede CD34-celler. Optø én (1) pose ad gangen. Vent med at optø den næste pose, indtil det er fastslået, at den foregående pose blev administreret sikkert.

Figur 1. Zemcelpro opbevaringskassette



- Tag opbevaringskassetten ud af kryobeholderen. Bekræft i) patientens identitet med patientidentifikatorerne på kassetten og ii) cellekomponentens identitet (dorocubiciel eller uekspanderede CD34-celler) (figur 1).
- Efter verifikation af kassetten skal infusionsposen straks fjernes fra kassetten. Bekræft i) patientens identitet med patientidentifikatorerne på infusionsposen og ii) cellekomponentens identitet (dorocubiciel eller uekspanderede CD34-celler) (figur 2).
- Inspicer infusionsposen/-poserne for eventuelle brud eller revner inden optøning. Hvis en pose er beskadiget, må indholdet ikke infunderes.
- Anbring straks infusionsposen i den forseglede omslagspose i et 37 °C vandbad. Når halvflydende konsistens er nået, skal du begynde at ælte posen forsigtigt, indtil der ikke er noget krystallin tilbage. Den fuldstændige optøningsvarighed er ca. 2-5 minutter pr. pose.
- Tag posen med overtræksposen ud af vandbadet. Når infusionsposen er tøet op, skal den infunderes så hurtigt som muligt. Zemcelpro har vist sig at være stabilt mellem 15 °C og 30 °C i op til 1 time. Undlad at fortynde, vaske eller tage prøve af Zemcelpro inden infusion.
- Medmindre produktet er klargjort ved patientens seng, transporteres det til sengen ved stuetemperatur i en lukket kasse/pose for at beskytte produktet under transporten.

Zemcelpro må ikke infunderes, hvis infusionsposen er beskadiget, lækker eller på anden måde synes at være uegnet.

Administration

Det ordinerede antal poser med dorocubiciel (1 til 4 poser) og uekspanderede CD34-celler (altid 4 poser) skal infunderes til fuldstændig administration af en enkelt dosis af Zemcelpro. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på RfIC'et.

Dorocubichel infunderes først, efterfulgt af de uekspanderede CD34-celler. Det anbefales, at de uekspanderede CD34-celler infunderes samme dag som dorocubichel, men ikke senere end den følgende dag.

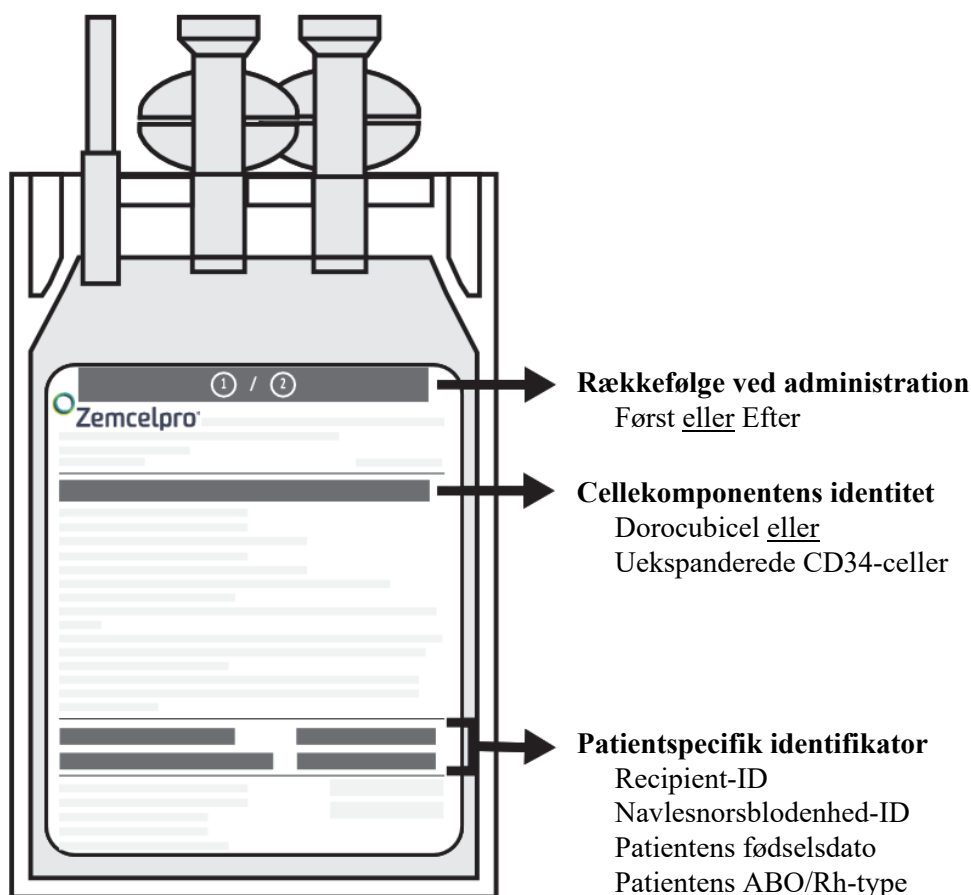
Hvis der ikke administreres dorocubichel, må de uekspanderede CD34-celler ikke infunderes for at undgå uønskede immunreaktioner.

I tilfælde af infusionsreaktion anbefales det at lade infusionen pausere og give understøttende behandling efter behov (se pkt. 4.4).

Zemcelpro må ikke fortyndes, vaskes eller prøvetages inden infusion.

Kun til intravenøs brug. Central venøs adgang anbefales ved infusion af Zemcelpro.

Figur 2. Zemcelpro infusionspose



- Klargør infusionsmaterialet. Der skal anvendes en latexfri slange med et standardinfusionsfilter (170-260 µm). Brug IKKE et leukocyt-deleterende filter.
- Bekræft i) patientens identitet med patientidentifikatorerne på posen og ii) cellekomponentens identitet (dorocubichel eller uekspanderede CD34-celler) (figur 2).
- Fjern omslagsposen, og inspicer indholdet af den optøede infusionspose for synlige celleaggregater. Hvis der er synlige celleaggregater til stede, blandes indholdet af posen forsigtigt. Små aggregater af cellemateriale spredes ved forsigtig manuel omrøring. Resterende aggregater fjernes effektivt ved filtrering før infusion.
- Den optøede og inspicerede pose infunderes omgående ved ca. 10-20 ml pr. minut ved hjælp af trykdekraften. Zemcelpro er stabilt mellem 15 °C og 30 °C i op til 1 time efter optøning.
 - Klargør slangen inden infusion med en 0,9 % natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml).

- Infunder hele indholdet af infusionsposen (20 ml pr. pose).
- Skyl infusionsposen to gange med 10 ml til 30 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ved backpriming for at sikre, at alle cellerne infunderes i patienten.
- Proceduren for infusion skal gentages for de andre poser. Vent med at infundere den næste pose, indtil det er fastslået, at den foregående pose blev administreret sikkert.

Zemcelpro må ikke infunderes, hvis infusionsposen er beskadiget, lækker eller på anden måde synes at være uegnet.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Følg de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale i tilfælde af utilsigtet eksponering. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Zemcelpro, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Zemcelpro (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1960/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljerede oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DE(T) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er fastsat i artikel 9 i forordning (EF) nr. 507/2006, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derfor fremsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP'en.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved Zemcelpro hos voksne patienter med hæmatologiske maligniteter, der kræver en allogen hæmopoietisk stamcelletransplantation efter myeloablative konditionering, for hvem der ikke er andre typer egnede donorceller til rådighed, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge de endelige resultater af studie ECT-001-CB.002: Et ikke-blindet fase II-studie af transplantation af ECT-001-ekspanderet navlestrengsblod hos patienter med akut leukæmi/myelodysplasi med høj risiko.	28. februar 2026
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved Zemcelpro hos voksne patienter med hæmatologiske maligniteter, der kræver en allogen hæmopoietisk stamcelletransplantation efter myeloablative konditionering, for hvem der ikke er andre typer egnede donorceller til rådighed, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge de endelige resultater af studie ECT-001-CB.004: Et ikke-blindet fase II-studie af transplantation af ECT-001-ekspanderet navlestrengsblod hos patienter med akut leukæmi/myelodysplasi med høj og meget høj risiko.	31. august 2026
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved Zemcelpro hos patienter i alderen 18-21 år med hæmatologiske maligniteter, der kræver en allogen hæmopoietisk stamcelletransplantation efter myeloablative konditionering, for hvem der ikke er andre typer egnede donorceller til rådighed, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og fremlægge resultaterne af undergruppeanalyse af patienter i alderen 18-21 år fra studie ECT-001-CB.010: Et prospektivt, randomiseret fase II-forsøg med allogen SCT med ECT-001-CB ekspanderet navlestrengs blodtransplantation uden serotyping mod anden stamcellekilde hos pædiatriske patienter med højrisiko-/refraktær/recidiverende akut myeloid leukæmi i henhold til en aftalt protokol.	30. juni 2030
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved Zemcelpro og for yderligere at vurdere dosisparametrene hos voksne patienter for akut leukæmi/MDS med høj risiko og meget høj risiko skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge resultaterne af studie ECT-001-CB.011: Et prospektivt, randomiseret, ikke-blindet fase III-multicenterstudie af transplantation af ECT-001-CB (ECT-001-ekspanderet navlestrengsblod) versus bedste alternative allogene stamcelle kildetransplantation (Haplo, MMUD) hos patienter med akut leukæmi/myelodysplasi med høj risiko, som gennemføres i henhold til en godkendt protokol.	30. juni 2030
For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved Zemcelpro hos voksne patienter med hæmatologiske maligniteter, der kræver en allogen hæmopoietisk stamcelletransplantation efter myeloablative konditionering, for hvem der ikke er andre typer egnede donorceller til rådighed, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et prospektivt, ikke-interventionelt studie baseret på data fra et register, og evaluere de dosisparametre, der er indsamlet for den Zemcelpro batch, der er fremstillet for hver patient, der indgår i undersøgelsen, i henhold til en aftalt protokol.	30. juni 2031

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ MODPAK, DER DÆKKER BEGGE CELLEKOMPONENTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse, der er taget fra doneret blod fra navlestreng.
Lægemidlet indeholder to cellekomponenter:

- 1) Dorocubice (ekspanderede CD34+-celler) indeholder $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml infusionsvæske, dispersion
- 2) Den uekspanderede CD34- cellekomponent indeholder $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml infusionsvæske, dispersion

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: human albumin opløsning, dimethylsulfoxid, natriumchlorid, kaliumchlorid (E508), natriumgluconat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumchlorid (E511). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

Kombinationspakning af op til 4 poser med ekspanderede CD34+-celler og 4 poser med uekspanderede CD34-celler.

Indhold: 20 ml pr. pose.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse via centralt venekateter

Administrer som intravenøs infusion vha. tyngdekraften.

Brug ikke leukocytedepleterende filter.

Forbind infusionsposen med den latexfrie slange med et standardinfusionsfilter (170-260 μ m).

Bekræft at patientens identitet matcher infusionsposen inden infusionen.

Læs indlægssedlen inden brug.

Administrer alle poser med dorocubice først

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Når produktet er tøet op, er opbevaringstiden 1 time mellem 15 °C og 30 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres ved temperaturer under -150 °C. Produktet må ikke tøs op før det skal anvendes. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Modtager-ID:	DOB (date of birth):
Navlesnorsblodenhed-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
(METALKASSETTE)**

DOROCUBICEL (EKSPANDEREDE CD34+-CELLER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dorocubicel (ekspanderede CD34+-celler) indeholder $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: human albumin opløsning, dimethylsulfoxid, natriumchlorid, kaliumchlorid (E508),
natriumgluconat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumchlorid (E511). Se indlægssedlen for
yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion
Pose X/4 med ekspanderede CD34+-celler
Indhold: 20 ml pr. pose.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse via centralt venekateter
Administrer som intravenøs infusion vha. tyngdekraften
Brug ikke leukocytdepleterende filter.
Forbind infusionsposen med den latexfrie slange med et standardinfusionsfilter (170-260 μm).
Bekræft at patientens identitet matcher infusionsposen inden infusionen
Læs indlægssedlen inden brug.
Administrer FØRST

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Når produktet er tørt op, er opbevaringstiden 1 time mellem 15 °C og 30 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres ved temperaturer under -150 °C. Produktet må ikke tøs op før det skal anvendes. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Cortex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irland
Tlf.: 353 1 905 3140
E-mail: info@cordexbio.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Modtager-ID:	DOB (date of birth):
Navlesnorsblodenhed-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
(METALKASSETTE)**

UEXPANDERET CD34-CELLEKOMPONENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Den uekspanderede CD34-cellekomponent indeholder $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: human albumin opløsning, dimethylsulfoxid, natriumchlorid, kaliumchlorid (E508),
natriumgluconat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumchlorid (E511). Se indlægssedlen for
yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

Pose X/4 med ikke-ekspanderede CD34-celler

Indhold: 20 ml pr. pose.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse via centralt venekateter

Administrer som intravenøs infusion vha. tyngdekraften

Brug ikke leukocytedepleterende filter.

Forbind infusionsposen med den latexfrie slange med et standardinfusionsfilter (170-260 μ m).

Bekræft at patientens identitet matcher infusionsposen inden infusionen

Læs indlægssedlen inden brug.

Administrer EFTER endt administration af alle poser med dororubicel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Når produktet er tørt op, er opbevaringstiden 1 time mellem 15 °C og 30 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres ved temperaturer under -150 °C. Produktet må ikke tøs op før det skal anvendes. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Cortex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irland
Tlf.: 353 1 905 3140
E-mail: info@cordexbio.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Modtager-ID:	DOB (date of birth):
Navlesnorsblodenhed-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL INFUSIONSPOSE – DOROCUBICEL (EKSPANDEREDE CD34+-CELLER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dorocubice (ekspanderede CD34+-celler) indeholder $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: human albumin opløsning, dimethylsulfoxid, natriumchlorid, kaliumchlorid (E508), natriumgluconat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumchlorid (E511). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

1 pose ud af 4 poser med dorocubice
20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse via centralt venekateter. Administrer som intravenøs infusion vha. tyngdekraften
Brug ikke leukocytdepleterende filter.

Forbind infusionsposen med den latexfrie slang med et standardinfusionsfilter (170-260 μm).

Bekræft at patientens identitet matcher infusionsposen inden infusionen

Læs indlægssedlen inden brug.

Administrer først

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Når produktet er tørt op, er opbevaringstiden 1 time mellem 15 °C og 30 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres ved temperaturer under -150 °C. Produktet må ikke tøs op før det skal anvendes. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Modtager-ID:	DOB (date of birth):
Navlesnorsblodenhed-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL INFUSIONSPOSE – IKKE-EKSPANDEREDE CD34-CELLEKOMPONENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Den uekspanderede CD34-cellekomponent indeholder $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3-celler/ml
infusionsvæske, dispersion

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: human albumin opløsning, dimethylsulfoxid, natriumchlorid, kaliumchlorid (E508), natriumgluconat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumchlorid (E511). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

1 pose ud af 4 uekspanderede CD34-celler
20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse via centralt venekateter

Administrer som intravenøs infusion ved hjælp af tyngdekraften

Brug ikke leukocytedepleterende filter.

Forbind infusionsposen med den latexfrie slange med et standardinfusionsfilter (170-260 μ m).

Bekræft at patientens identitet matcher infusionsposen inden infusionen

Læs indlægssedlen inden brug.

Administrer EFTER endt administration af alle poser med dororubicel.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Når produktet er tørt op, er opbevaringstiden 1 time mellem 15 °C og 30 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres ved temperaturer under -150 °C. Produktet må ikke tøs op før det skal anvendes. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Modtager-ID:	DOB (date of birth):
Navlesnorsblodenhed-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

**Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml
infusionsvæske, dispersion
dorocubicel/uekspanderede CD34-celler**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Zemcelpro
3. Sådan skal du bruge Zemcelpro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Zemcelpro
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zemcelpro er en blodbaseret cellebehandling. Dette lægemiddel er fremstillet specifikt til dig fra humane blodstamceller (celler i blodet, der kan vokse til andre typer blodlegemer), som tages fra doneret blod fra en navlestreng. Lægemidlet indeholder både det aktive stof dorocubicel sammen med uændrede donorceller (såkaldte CD34-celler).

Zemcelpro anvendes til behandling af voksne med blodkræft, som har behov for en blodstamcelletransplantation efter kemoterapi, og som ikke har en egnet donor til rådighed.

Hvordan virker Zemcelpro?

Blodstamcellerne i dette lægemiddel udskiftes og opformeres i laboratoriet. Dette sikrer, at de vil virke optimalt for din behandling. Før du får dette lægemiddel, vil du få kemoterapi for at ødelægge kræftcellerne i dit blod. Når du derefter får Zemcelpro, erstatter de nye stamceller i dette lægemiddel dine egne stamceller. Dette vil hjælpe immunforsvaret med at beskytte dig mod eller bekæmpe blodkræft.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan Zemcelpro virker, eller hvorfor du har fået ordineret Zemcelpro.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Zemcelpro

Brug ikke Zemcelpro

- Hvis du er allergisk over for dorocubicel eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du ikke kan tåle en passende kemoterapibehandling, inden du får Zemcelpro.

Advarsler og forsigtighedsregler

Zemcelpro er specielt fremstillet til dig fra donorblodceller og bør kun gives til dig.

Før du får Zemcelpro, skal du fortælle det til lægen,

- hvis du bemærker, at symptomerne på din kræft forværres (f.eks. feber, svækkelse, blødende tandkød eller blå mærker)
- hvis du har tegn på infektioner (såsom feber, hoste, kulderystelser, ondt i halsen).

Lægen vil tjekke dine lunger, hjerte og blodtryk og dit blod, hvad angår din generelle sundhedstilstand, og om leukæmien (blodkræft) bliver værre.

Mens eller efter at du har fået Zemcelpro

Tal omgående med lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever noget af følgende:

- Trykken for brystet, hoste, synkebesvær, svimmelhed, hurtig hjerterytme, hævelse, udslæt, kløe, vejrtrækningsbesvær, under eller efter brug af dette lægemiddel. Dette kan være symptomer på alvorlige allergiske eller infusionsrelaterede reaktioner, der kan gøre det berettiget at pausere eller stoppe behandlingen (se punkt 3 – Sådan gives Zemcelpro).
- Feber, som kan være et symptom på infektion. Tag temperaturen to gange dagligt i 3-4 uger efter behandlingen med Zemcelpro. Hvis din temperatur er høj, skal du straks kontakte lægen, da nogle infektioner kan være livstruende.
- Diarré, feber, udslæt, uforklarlig vægtøgning eller gule øjne (gulsot). Dette kan være symptomer på alvorlige sygdomme kaldet graft versus host-sygdom (transplantat mod vært sygdom) eller engraftment-syndrom (transplantationssyndrom). De kan være livstruende, og der kan være behov for yderligere behandling.
- Generel følelse af sygdom, hævede kirtler, vægttab eller gul hud og gule øjne. Disse kan være tegn på sekundær kræft, f.eks. lymfoproliferativ sygdom efter transplantation. Lægen kan tage yderligere prøver.
- Åndenød, brystmerter, feber, blod i spyttet kan være tegn på pulmonal alveolær blødning (PAH) (blødning i lungernes alveoler). PAH kan være livstruende, og det kræver yderligere behandling.
- Åndenød, hoste og feber kan være tegn på betændelse i lungerne (pneumonitis). Pneumonitis, herunder kryptogen organiserende pneumonitis (COP) og idiopatisk pulmonalt syndrom (IPS), kan være livstruende, og der kan være behov for yderligere behandling.
- Tilbagevendende infektioner kan være tegn på hypogammaglobulinæmi, der kan kræve yderligere behandling.
- gulsot, ømhed i leveren (under de højre ribben), væske i maven og pludselig vægtforøgelse kan være tegn på veno-okklusiv sygdom, der kan kræve særlig behandling.
- Opkastning, blodig diarré, mavesmerter, feber, kulderystelser og hovedpine kan være tegn på hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS).
- Alvorlige eller hyppige blødninger eller infektioner kan være tegn på svigtende transplantat, en livstruende tilstand, der kræver særlig opmærksomhed.

Zemcelpro fremstilles af doneret humant blod. Nogle humane blodprodukter har overført visse virus (f.eks. hiv, hepatitis B eller C) til personer, der har fået dem, eller kan være relateret til teoretiske risici, der er forbundet med donoren (f.eks. maligniteter eller genetiske sygdomme), selvom risikoen er lav. Både humane donorer og doneret blod testes for virus for at holde risikoen for overførsel nede. Tal med lægen, hvis du har betænkeligheder ved denne risiko.

Lægen vil overvåge dit blodtal regelmæssigt, når du får Zemcelpro, da du kan opleve et fald i antallet af blodlegemer og andre blodkomponenter.

Tal med lægen, før du overvejer at donere blod, organer, væv eller celler.

Børn og unge

Zemcelpro frarådes til børn og unge under 18 år. Dette skyldes, at der kun er begrænset erfaring med denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Zemcelpro

Fortæl det til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også levende vacciner og lægemidler, som fås uden recept. Dette skyldes, at andre lægemidler kan påvirke den måde, Zemcelpro virker på.

Graviditet og amning

Zemcelpro frarådes under graviditet og amning.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Virkningen af Zemcelpro under graviditet kendes ikke. Dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn eller dit nyfødte barn/spædbarn.

- Hvis du bliver gravid eller tror, at du er blevet gravid efter behandling med dette lægemiddel, skal du straks fortælle det til lægen.
- Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil du få taget en graviditetstest, før behandlingen påbegyndes. Zemcelpro bør kun gives, hvis resultatet viser, at du ikke er gravid.

Det vides ikke, om dette lægemiddel går over i modermælken. Dette lægemiddel kan være skadeligt for det diende spædbarn.

Prævention

Der bør anvendes sikker prævention hos mænd og kvinder i den fødedygtige alder, som har fået Zemcelpro. Tal med lægen om det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det vides ikke, om Zemcelpro påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Lægemidler, der anvendes sammen med Zemcelpro, kan medføre træthed eller nedsat årvågenhed. Undlad at føre motorkøretøj eller udøve farlige erhverv eller aktiviteter som f.eks. betjening af tunge eller potentielt farlige maskiner i denne første periode.

Zemcelpro indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder 477 mg natrium pr. dosis. Dette svarer til 24 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Du skal sørge for, at der holdes nøje øje med dig i infusionsperioden.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1,3 mmol (50 mg) kalium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "kaliumfrit".

Dette lægemiddel indeholder også DMSO (dimethylsulfoxid) som kan forårsage alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

3. Sådan skal du bruge Zemcelpro

Du får Zemcelpro af en læge på en specialklinik for transplantation.

Zemcelpro er en engangsbehandling. Før du får Zemcelpro, vil lægen give dig en type behandling kaldet et konditioneringsregime, der skal forberede kroppen på stamcelletransplantation.

I de 30-60 minutter, der går, før du får Zemcelpro, kan du få andre lægemidler. Dette er for at forebygge infusionsrelaterede reaktioner og feber (se punkt 2 – Det skal du vide, før du får Zemcelpro). Disse andre lægemidler kan omfatte antipyretika (mod feber), histaminantagonister (mod allergi) og

antiemetika (mod kvalme og opkastning). Dette kan også omfatte kortikosteroider for at reducere muligheden for en infusionsreaktion.

Sådan får du Zemcelpro

- Lægen vil kontrollere, at de enkelte patientidentifikatorer på infusionsposerne med Zemcelpro stemmer overens med dine oplysninger.
- Lægen vil give dig dette lægemiddel som infusion (drop) i en vene.
- Du vil få 1-4 poser med det aktive stof (dorocubicel, der består af celler, som er dyrket og opformeret i laboratoriet. Dette er den ekspanderede komponent), efterfulgt af 4 poser af de uændrede donorceller (dette er den uekspanderede komponent). Infusionstiden vil variere, men normalt vil hver pose blive infunderet på mindre end 15 minutter.
- Under infusionen vil lægen undersøge, om du har svært ved at trække vejret eller er svimmel (mulige symptomer på en allergisk reaktion) (se punkt 2 – Det skal du vide, før du får Zemcelpro). I visse tilfælde kan infusionen med Zemcelpro afbrydes.

Efter at du har fået Zemcelpro

Som led i transplantationsproceduren vil du få et lægemiddel til at mindske risikoen for graft versus host-sygdom, en komplikation, der opstår, når blodstamceller fra navlestrengene genkender patientens krop som fremmed og angriber den. Lægemidlet kan indledningsvis gives gennem et centralt venekateter (en tynd slange i en stor vene, også kaldet en central linje) og derefter ændres til en tabletform, når du kan tage medicin gennem munden.

Du vil også få et lægemiddel, der hjælper dine blodlegemer med at komme sig så hurtigt som muligt, og som stimulerer knoglemarven til at danne hvide blodlegemer, som er nødvendige for at bekæmpe og forebygge infektioner. Du vil få dette lægemiddel gennem den centrale linje eller som en injektion under huden dagen efter, at du har fået Zemcelpro. Du vil fortsætte med at få dette dagligt, indtil mængden af hvide blodlegemer er gendannet.

Før og efter du har fået Zemcelpro

Lægen vil anbefale, at du opholder dig på hospitalet som indlagt patient i ugen før infusionen, så du kan få det konditionerende regime, og i 3-4 uger efter du har fået Zemcelpro. Efter hospitalsopholdet vil lægen regelmæssigt bede dig om at komme til opfølgende besøg. Det betyder, at lægen kan tjekke, om din behandling virker, og hjælpe dig, hvis du får bivirkninger.

Hvis du glemmer en aftale, skal du snarest muligt kontakte lægen eller hospitalet for at få en ny aftale.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Før du påbegynder behandlingen, vil din læge drøfte risiciene ved at bruge dette lægemiddel.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger efter infusionen med Zemcelpro.

Meget almindelige: *Kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer*

- Unormalt lavt antal lymfocytter (lymfopeni), som er en type hvide blodlegemer. Dette kan øge din risiko for infektion
- Nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel). Symptomerne omfatter bleg hud, svaghed og åndenød
- Unormalt lavt antal neutrofiler (neutropeni), en type hvide blodlegemer. Dette kan øge din risiko for infektion
- Lavt antal blodplader – komponenter, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni). Symptomerne omfatter kraftig eller langvarig blødning og blå mærker
- Lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni)
- Unormalt lavt antal neutrofiler med feber (febril neutropeni)

- Graft versus host-sygdom (en sygdom, hvor transplanterede celler angriber din krops egne celler). Symptomerne omfatter udslæt, kvalme, opkastning, diarré, herunder blodig afføring
- Hyppige og vedvarende infektioner, der skyldes nedsat indhold af antistoffer i blodet (hypogammaglobulinæmi)
- Engraftment-syndrom (en komplikation ved transplantation af stamceller). Symptomerne omfatter hoste, feber, åndenød, udslæt
- Infektioner forårsaget af bakterier
- Infektioner forårsaget af virus
- Lungeinfektion (pneumoni), som medfører kortåndethed, brystmerter, feber, hoste
- Forhøjet blodtryk (hypertension).

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige eller svære, skal du straks fortælle det til lægen.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Diarré
- Kvalme
- Mundbetændelse, mundblødning, betændelse i tandkødet (stomatitis)
- Mavesmerter
- Feber
- Træthed
- Leversygdom, der blokerer blodkarrene (veno-okklusiv leversygdom). Symptomerne omfatter gulsot, ømhed i leveren (under de højre ribben), væske i maven, vægtøgning
- Infektioner forårsaget af en svamp
- Unormale blodprøveresultater (lavt antal CD34-lymfocytter – CD4-lymfocytter nedsat, lavt niveau af immunglobuliner – immunglobuliner nedsat)
- Høje niveauer af leverenzymen i blodet (forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase). Dette er et tegn på, at din lever måske ikke fungerer normalt.
- Nedsat appetit
- For højt blodsukker (hyperglykæmi)
- Lavt niveau af kalium (hypokaliæmi) og fosfor (hypofosfatæmi) i blodet. Dette er tegn på, at nyrerne måske ikke fungerer normalt
- Knoglesmerter
- Muskelsvaghed
- Ukontrolleret højt indhold af hvide blodlegemer (post-transplantations lymfoproliferativ sygdom). Mulige tegn som hævede lymfeknuder, feber, nattesved, vægttab, træthed, generelt ubehag
- Hovedpine
- Akut nyreskade Tegn på, at dine nyrer ikke fungerer korrekt, omfatter lidt eller ingen urin, hævelse af ben og fødder, træthed, åndenød, forvirring, kvalme
- Blærebetændelse, der giver blødning (hæmoragisk cystitis). Symptomerne omfatter blod i urinen, blodpropper i urinen, smertefuld vandladning, feber, trang til eller manglende evne til at lade vandet
- Pneumoni (kryptogen organiserende pneumoni (pneumonitis) – COP). Symptomerne omfatter åndenød, tør hoste, feber, træthed, appetitløshed
- Næseblod (epistaxis)
- Blødning i lungerne (pulmonal alveolær blødning – PAH). Symptomerne omfatter hoste, feber, brystmerter, ophostning af blod
- Blokering af blodcirkulationen i lungerne (lungeemboli). Symptomerne omfatter pludselig åndenød, brystmerter, angst, feber, hoste
- Hududslæt (maculopapuløst udslæt)
- Beskadigelse af de mindste blodkar (mikroangiopati). Symptomerne omfatter brystmerter, ubehag, åndenød, træthed.

- Svigt af transplantatet (transplantationssvigt). Symptomerne omfatter alvorlige eller hyppige blødninger eller infektioner
- Opkastning, blodig diarré, mavesmerter, feber, kulderystelser og hovedpine kan være tegn på hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS).

Ikke almindelig: *Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer*

- Træthed eller svaghed, bleg hud og tendens til blå mærker eller blødning kan være tegn på lave blodlegemer eller små blodpropper (autoimmun hæmolytisk anæmi, cytopeni, trombotisk mikroangiopati)
- Brystmerter, uregelmæssig hjerterytme, hjersteinflammation eller svaghed og åndenød (angina pectoris, atrieflimren, atrieflagren, perikarditis, dårlig funktion af højre hjertekammer)
- Hyppige infektioner, træthed og tendens til blå mærker eller blødning kan være tegn på knoglemarvssvigt eller unormale cellegener (aplasi, cytogenetisk anomali)
- Høretab (hypoacusis)
- Træthed eller svaghed, trang til salt kan være tegn på lavt niveau af hormon, der udskilles af kirtler over nyrerne (binyreinsufficiens)
- Mavesmerter eller -krampe, diarré eller forstoppelse, vægttab eller ringe appetit kan være tegn på tarmproblemer (analstenose, colitis, enterocolitis, perforation af tyndtarmen, malabsorption, luft i tarmvæggen)
- Hævelse, træthed og ondt i mund-/tarmslimhinden (generaliseret ødem, utilpashed, slimhindebetændelse)
- Gule øjne (gulsot), mørk urin kan være tegn på hyperbilirubinaemi
- Blodprøver eller ændringer i lunge- eller hjertefunktion (forhøjet bilirubin i blodet, nedsat bilirubin i blodet, nedsat carbonmonoxiddiffusionskapacitet, positiv cytomegalovirus-test, QT-forlængelse i elektrokardiogram, nedsat hæmoglobin, nedsat neutrofil)tal)
- Tørst eller mundtørhed, svimmelhed eller forvirring, hovedpine eller kvalme kan være tegn på lav kropsvæske eller lavt saltindhold i blodet (dehydrering, hyponatriaemi)
- Døende hud eller muskel (bløddelsnekrose)
- Pludselig svaghed eller følelsesløshed, tale- eller forståelsesbesvær, forvirring kan være tegn på slagtilfælde eller hjernefunktionsproblemer (cerebrovaskulær hændelse, encefalopati)
- Forvirring, desorientering eller gentagne tanker/adfærd (delirium, obsessiv-kompulsiv lidelse)
- Hævelse, nedsat urinproduktion og højt blodtryk kan være tegn på små blodpropper, der skader nyrerne (renal begrænset trombotisk mikroangiopati)
- Åndenød, brystmerter eller hoste kan være tegn på lungeinflammation, -væske eller -kollaps (idiopatisk pneumonisyndrom (pneumonitis), lungeinfiltration, pneumothorax)
- Rød hud, kløende eller brændende fornemmelse, udslæt kan være tegn på eksem, dermatitis acneiformis, kløe
- Kirurgisk fjernelse af hele eller en del af tyktarmen (kolektomi)
- Svimmelhed, træthed, sløret syn og lokaliseret hævelse, knude eller blå mærker kan være tegn på nedsatte og ikkespecifikke blodtryksproblemer, hæmatom, hypotension, ortostatisk hypotension.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Zemcelpro

Følgende oplysninger er kun til læger og farmaceuter.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen med infusionsposen efter EXP.

Opbevares og transporteres ved temperaturer under -150 °C. Produktet må ikke tøs op, før det er klar til brug. Anvendes inden for 1 time efter optøning. Når det er optøet, bør det ikke genfryses.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis infusionsposerne er beskadiget eller lækker.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald skal følges for det brugte lægemiddel eller affaldsmateriale.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zemcelpro indeholder:

Zemcelpro er en kryopræservede allogen hæmatopoietisk stamcelle- og progenitorcelleterapi, der indeholder to cellekomponenter, nemlig de ekspanderede og uekspanderede komponenter, der begge stammer fra den samme patientspecifikke navlestrengsblodenhed (CBU).

- Den ekspanderede komponent, der kaldes dorocubicel, som er de ekspanderede CD34+-celler, består af den CD34+-fraktion, der er ekspanderet *ex vivo* i nærvær af UM171. Denne komponent er emballeret i op til fire poser, der indeholder mindst $0,23 \times 10^6$ levedygtige CD34+-celler/ml suspenderet i en dimethylsulfoxid (DMSO)-opløsning.
- Den uekspanderede komponent, kaldet uekspanderede CD34-celler, består af CD34-fraktionen, hvoraf CD3+-cellerne er den aktive fraktion. Denne komponent er emballeret i fire poser, der indeholder mindst $0,53 \times 10^6$ levedygtige CD3+-celler/ml suspenderet i en dimethylsulfoxid (DMSO)-opløsning.

Øvrige indholdsstoffer er humant serumalbumin, dimethylsulfoxid, natriumchlorid, kaliumchlorid (E508), natriumgluconat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumchlorid (E511). Se punkt 2 "Zemcelpro indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)".

Udseende og pakningsstørrelser

Zemcelpro er en celledispersion til intravenøs infusion.

Den ekspanderede CD34+-cellekomponent er en farveløs til let gul dispersion af celler. Den uekspanderede CD34-cellekomponent er en rødlig dispersion af celler.

Zemcelpro leveres som en enkelt behandlingsdosis med op til otte (8) infusionsposer på hver 20 ml, fire (4) poser med ikke-ekspanderede CD34-celler og op til fire (4) poser med dorocubicel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irland

Tlf.: 353 1 905 3140

E-mail: info@cordexbio.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents webside: <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Zemcelpro skal inden for behandlingsstedet transporteres i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Zemcelpro skal transporteres i en beholder, der holder produktet under -150 °C, og skal håndteres med passende beskyttende beklædning og handsker.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Zemcelpro, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenbeskyttelse) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Klargøring inden administration

Zemcelpro består af to (2) allogene hæmatopoietiske cellekomponenter:

- Dorocubicel (ekspanderede CD34+-celler)
- Uekspanderede CD34-celler

Bekræftelse af antallet af dorocubicelposer (1 til 4 poser) og antallet af poser til uekspanderede CD34-celler (altid 4 poser), der skal infunderes, skal ske på baggrund af certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC). RfIC'et omfatter begge komponenter.

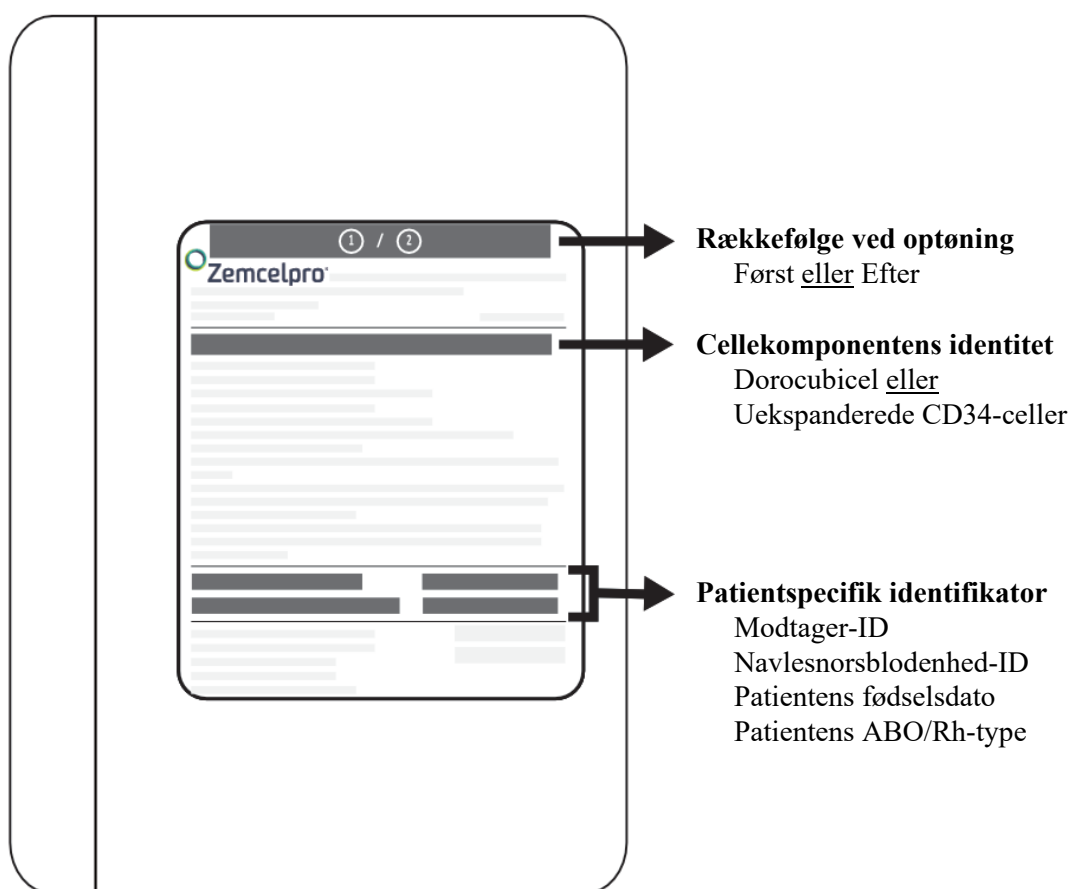
Dorocubicel infunderes først, efterfulgt af de uekspanderede CD34-celler. Det anbefales, at de uekspanderede CD34-celler infunderes samme dag som dorocubicel, men ikke senere end den følgende dag.

Koordiner tidspunkterne for optøningen og infusionen af Zemcelpro på følgende måde: få bekræftet på forhånd, at patienten er klar til at få infusionen, og afpas starttidspunktet for optøningen af Zemcelpro, så det er tilgængeligt for infusion, når patienten er klar.

Optøning

Inden optøning af Zemcelpro, bekræftes patientens identitet og antallet af poser, der skal infunderes i henhold til infusionscertifikatet (RfIC). Optø alle ordinerede poser med dorocubicel inden poser fra uekspanderede CD34-celler. Optø én (1) pose ad gangen. Vent med at optø den næste pose, indtil det er fastslået, at den foregående pose blev administreret sikkert.

Figur 1. Zemcelpro opbevaringskassette



- Tag opbevaringskassetten ud af kryobeholderen. Bekræft i) patientens identitet med patientidentifikatorerne på kassetten og ii) cellekomponentens identitet (dorocubiciel eller uekspanderede CD34-celler) (figur 1).
- Efter verifikation af kassetten skal infusionsposen straks fjernes fra kassetten. Bekræft i) patientens identitet med patientidentifikatorerne på infusionsposen og ii) cellekomponentens identitet (dorocubiciel eller uekspanderede CD34-celler) (figur 2).
- Inspicer infusionsposen/-poserne for eventuelle brud eller revner inden optøning. Hvis en pose er beskadiget, må indholdet ikke infunderes.
- Anbring straks infusionsposen i den forseglede omslagspose i et 37 °C-vandbad. Når halvflydende konsistens er nået, skal du begynde at ælte posen forsigtigt, indtil der ikke er noget krystalis tilbage. Den fuldstændige optøningsvarighed er ca. 2-5 minutter pr. pose.
- Tag posen ud af vandbadet. Når infusionsposen er tøet op, skal den infunderes så hurtigt som muligt. Zemcelpro har vist sig at være stabilt mellem 15 °C og 30 °C i op til 1 time. Undlad at fortynde, vaske eller tage prøve af Zemcelpro inden infusion.
- Medmindre produktet er klargjort ved patientens seng, transporteres det til sengen ved stuetemperatur i en lukket kasse/pose for at beskytte produktet under transporten.

Zemcelpro må ikke infunderes, hvis infusionsposen er beskadiget, lækker eller på anden måde synes at være uegnet.

Administration

Det ordinerede antal poser med dorocubiciel (1 til 4 poser) og uekspanderede CD34-celler (altid 4 poser) skal infunderes til fuldstændig administration af en enkelt dosis af Zemcelpro. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på

RfIC'et.

Dorocubichel infunderes først, efterfulgt af de uekspanderede CD34-celler. Det anbefales, at de uekspanderede CD34-celler infunderes samme dag som dorocubichel, men ikke senere end den følgende dag.

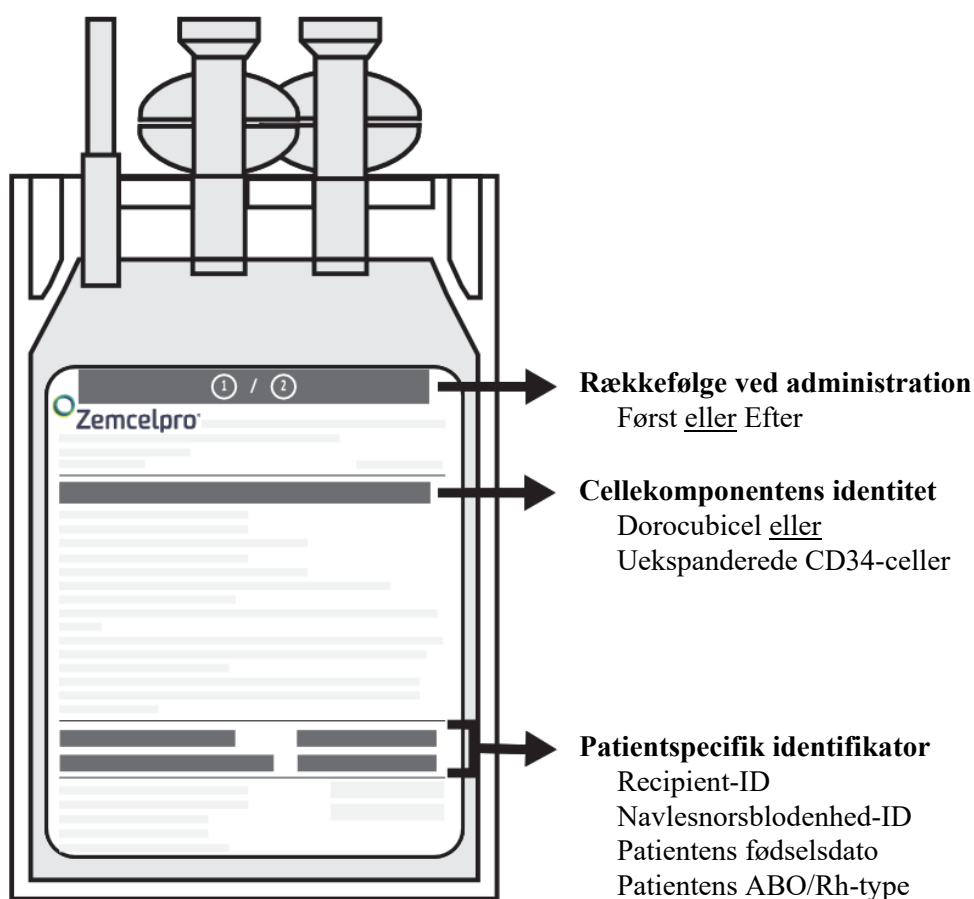
Hvis der ikke administreres dorocubichel, må de uekspanderede CD34-celler ikke infunderes for at undgå uønskede immunreaktioner.

I tilfælde af infusionsreaktion anbefales det at lade infusionen pausere og give understøttende behandling efter behov (se pkt. 4.4).

Zemcelpro må ikke fortyndes, vaskes eller prøvetages inden infusion.

Kun til intravenøs brug. Central venøs adgang anbefales ved infusion af Zemcelpro.

Figur 2. Zemcelpro infusionspose



- Klargør infusionsmaterialet. Der skal anvendes en latexfri slange med et standardinfusionsfilter (170-260 µm). Brug IKKE et leukocyt-depleterende filter.
- Bekræft i) patientens identitet med patientidentifikatorerne på posen og ii) cellekomponentens identitet (dorocubichel eller uekspanderede CD34-celler) (figur 2).
- Fjern omslagsposen, og inspicer indholdet af den optøede infusionspose for synlige celleaggregater. Hvis der er synlige celleaggregater til stede, blandes indholdet af posen forsigtigt. Små aggregater af cellemateriale skal disperseres ved forsigtig manuel omrøring. Resterende aggregater fjernes effektivt ved filtrering før infusion.
- Den optøede og inspicerede pose infunderes omgående ved en hastighed på ca. 10-20 ml pr. minut vha. tyngdekraften. Zemcelpro er stabilt mellem 15 °C og 30 °C i op til 1 time efter

optøning.

- Klargør slangen inden infusion med en 0,9 % natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml).
- Infunder hele indholdet af infusionsposen (20 ml pr. pose).
- Skyl infusionsposen to gange med 10 ml til 30 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ved backpriming for at sikre, at alle cellerne infunderes til patienten.
- Proceduren for infusion skal gentages for de andre poser. Vent til optøning og, opfyld den næste pose, indtil det er fastslået, at den foregående pose blev administreret sikkert.

Zemcelpro må ikke infunderes, hvis infusionsposen er beskadiget, lækker eller på anden måde synes at være uegnet.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Følg de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale i tilfælde af utilsigtet eksponering. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Zemcelpro, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Zemcelpro (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF EN BETINGET MARKEDSFØRINGSTILLADELSE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for en anbefaling om udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.