

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Zemcelpro on krüosäilitatud allogeenne hematopoeetiline tüvi- ja eellasrakuteraapia ravim, mis sisaldab kaht rakulist koostisosa, nimelt paljundatud ja paljundamata rakke, mis on saadud samast patsiendispetsiifilisest nabaväädivere komponendist (*umbilical cord blood unit*, CBU).

Paljundatud komponent (dorokubitseel) sisaldab UM171 juuresolekul paljundatud CD34⁺ rakke. Paljundamata CD34⁻ komponent sisaldab paljundamata CD34⁻ rakke, millest aktiivse osa moodustavad CD3⁺ rakud.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Dorokubitseel

Zemcelpro iga patsiendispetsiifiline Zemcelpro infusioonikott sisaldab partiist sõltuvat *ex vivo* UM171 juuresolekul paljundatud CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni kontsentratsiooni. Ravim on pakendatud kuni nelja infusioonikotti, mis sisaldavad infusioonidispersiooni, milles on vähemalt $0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml ja mis on suspendeeritud dimetüülsulfoksiidi (DMSO) lahuses.

Üks infusioonikott sisaldab 20 ml infusioonidispersiooni.

Paljundamata CD34⁻ rakud

Iga patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab partiist sõltuvat kontsentreeritud paljundamata CD34⁻ rakke. Ravim on pakendatud nelja infusioonikotti, mis sisaldavad infusioonidispersiooni, milles on vähemalt $0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml ja mis on suspendeeritud dimetüülsulfoksiidi (DMSO) lahuses.

Üks infusioonikott sisaldab 20 ml infusioonidispersiooni.

Kvantitatiivne teave

Kvantitatiivne teave ravimi mõlema rakukomponendi kohta, sealhulgas partiist sõltuv rakkude kontsentratsioon ja manustatavate infusioonikottide arv, on esitatud ravimiga kaasas oleval infusioonitõendil (RfIC). Rakkude mõlemal koostisosal on oma infusioonitõend (vt lõik 6).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab maksimaalselt 477 mg naatriumi, 50 mg kaaliumi ja 10% v/v DMSO-d annuse kohta (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Dorokubitseel

Värvitu kuni veidi kollakas rakudispersioon infusiooniks.

Paljundamata CD34⁺ rakud

Punakas rakudispersioon infusiooniks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zemcelpro on näidustatud hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate raviks täiskasvanud patsientidel, kui pärast müeloablatiivset konditsioneerivat ravi on vajalik allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine ja kelle jaoks puuduvad muud tüüpi sobivad doonorrakud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zemcelprod peab manustama pahaloomuliste hematoloogiliste haiguste ravis kogenud arst kvalifitseeritud siirdamiskeskuses, kus on pädevus vereloome tüvirakkude siirdamise alal.

Annustamine

Ravi koosneb ühekordsest infusiooniannusest, mis sisaldab paljundatud CD34⁺ rakkude dispersiooni 1...4 infusioonikotis ja paljundamata CD34⁺ rakkude dispersiooni 4 infusioonikotis.

Sihtannus on $0,4...7,5 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/kg paljundatud CD34⁺ rakukomponendi (dorokubitseel) korral ja $\geq 0,52 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/kg paljundamata CD34⁺ rakukomponendi korral.

Annuse lisateave on kaasasoleval infusiooniks vabastamise sertifikaadil (*Release for Infusion Certificate*, RfIC).

Nabaväädivere komponendi valik

Arst peab paljundamiseks valima vähendatud erütrotsüütide arvuga nabaväädivere komponendi (CBU), järgides samas inimese leukotsüütide antigeeni (*human leukocyte antigen*, HLA) vastavuse ja rakuannuse miinimumnõudeid (st enne külmutamist CD34 rakke $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg ja tuumaga rakkude üldsisaldus (*total nucleated cell*, TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Soovitav on sobitada vähemalt 4 HLA-d 6-st (HLA-A antigeenid, HLA-B antigeenid ja HLA-DRB1 alleelid), sihtväärtus on 6 sobivat HLA-d 8-st (kõrge resolutsiooniga tüpiseerimine). Zemcelpro tootmisel lähtematerjalina kasutatud HLA tüpiseerimise ja tuumaga rakkude sisaldus igas konkreetses nabaväädivere komponendis on esitatud kaasasolevas infusiooniks vabastamise sertifikaadil.

Ravieelne müeloablatiivne konditsioneeriv ravi (lümfootsüütide arvu vähendav keemiaravi)

Sobiva müeloablatiivse konditsioneerivat ravi peab manustama raviasutuse suuniste kohaselt. Valitud raviskeem peab olema suure või keskmise intensiivsusega, st siiriku konditsioneerimise intensiivsuse (*transplant conditioning intensity*, TCI) skoor peab olema vähemalt 2,5. Konditsioneerivat ravi ei tohi alustada, enne kui siirdamiskeskuses on kinnitatud patsiendispetsiifilise Zemcelpro kättesaadavus. Konditsioneeriva ravi osana ei soovitata lisada tümotsüütide vastast globuliini (*anti-thymocyte globulin*, ATG) (vt lõik 4.5).

Profülaktiline ja toetav ravi siirikutüsistuste ennetamiseks

Siirikutüsistuste (nt siirik-peremehe-vastu haigus (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD), infektsioon) ennetamiseks peab kasutama profülaktilisi ja toetavaid ravimeid ravisutuse suuniste kohaselt. Siirik-peremehe-vastu haiguse eelistatud profülaktika on takroliimuse ja mükofenolaatmofetiili kombinatsioon.

Vahetult pärast siirdamist on soovitatav manustada granulotsüütide kolooniat stimuleerivat faktorit (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), et vähendada neutropeeniat ja infektsiooni riski (vt lõik 4.4).

Eelravi

Kohaliku ravisutuste suuniste kohaselt on soovitatav manustada eelravi antipüreetikumide, histamiini antagonistide ja antiemeetikumidega 30...60 minutit enne Zemcelpro mõlema fraktsiooni infusiooni, et vähendada infusioonireaktsiooni tõenäosust. Samuti soovitatakse enne Zemcelpro paljundamata CD34⁺ komponendi manustamist teha eelravi kortikosteroididega, et vähendada HLA suure histoloogilise sobivuse korral infusioonireaktsiooni tõenäosust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Zemcelpro ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel (vähemalt 65 a) ei ole tõestatud.

Neerukahjustus

Zemcelpro kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Patsiente tuleb siiriku sobivuse määramiseks hinnata neerukahjustuse suhtes.

Maksakahjustus

Zemcelpro kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Patsiente tuleb siiriku sobivuse määramiseks hinnata maksakahjustuste suhtes.

Lapsed

Zemcelpro ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Praegu kättesaadavaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Zemcelpro ühekordse annuse manustamiseks peab infundeerima määratud arvu dorokubitseeli kotte (1...4 kotti) ja paljundamata CD34⁺ rakkude kotte (alati 4 kotti). Manustatavate infusioonikottide koguarvu peab kinnitama infusiooniks vabastamise sertifikaadil oleva patsiendispetsiifilise teabe järgi.

Esimesena infundeeritakse dorokubitseel, seejärel paljundamata CD34⁺ rakud. Paljundamata CD34⁺ rakud on soovitatav infundeerida dorokubitseeliga samal päeval, kuid hiljemalt järgmisel päeval.

Kui dorokubitseeli ei manustata, ei tohi paljundamata CD34⁺ rakke infundeerida, et vältida ebasoovitavat immuunreaktsiooni.

Infusioonireaktsiooni korral on soovitatav vajaduse korral infusioon peatada ja alustada toetavat ravi (vt lõik 4.4).

Enne infusiooni ei tohi Zemcelprod lahjendada, pesta ega võtta sellest proove.

Ainult intravenoosne. Zemcelpro infusiooniks soovitatakse kasutada tsentraalset veenikateetrit.

- Valmistage ette infusioonimaterjal. Kasutama peab lateksivaba voolikut, millel on standardne

- infusioonifilter (170...260 µm). EI TOHI kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
- Kinnitada tuleb i) patsiendi isikusamasus kotil olevate patsiendiidentifikaatoritega ja ii) rakukomponendi identifitseerimisandmed (dorokubitseel või paljundamata CD34⁺ rakud).
- Eemaldage ümbris ja kontrollige sulatatud infusioonikoti sisu nähtavate rakukogumite suhtes. Kui esinevad nähtavad rakukogumid, segage koti sisu ettevaatlikult – väikesed rakumaterjali kogumid peaksid ettevaatlikul käsitsi segamisel lagunema. Allesjäänud kogumid jäävad tõhusalt enne infusiooni filtrisse.
- Sulatatud ja kontrollitud koti sisu peab viivitamata infundeerima gravitatsioonivooluga kiirusega ligikaudu 10...20 ml/min. Zemcelpro on stabiilne temperatuuril 15...30 °C kuni 1 tund pärast sulatamise lõppu.
 - Enne infusiooni täitke kateeter naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
 - Infundeerige kogu infusioonikoti sisu (20 ml/kott).
 - Loputage infusioonikotti kaks korda 10...30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega vastuvoolu täitmisega, jälgides, et patsiendile infundeeritaks kõik rakud.
- Infusiooniprotseduuri peab kordama teiste kottidega. Oodake, kuni järgmine kott on sulanud, ja infundeerige, kui on kindel, et eelmise koti sisu on ohutult manustatud.

Ärge infundeerige Zemcelprot, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib või näib olevat muul viisil kahjustatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Arvestama peab müeloablatiivse keemiaravi vastunäidustustega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime peab jälgitavuse tagamiseks säilitama 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

Infektsioonitekitajate ülekandumine

On olemas infektsioonitekitajate ülekandumise risk. Nabaväädivere komponente kontrollitakse järgmiste viiruste suhtes: inimese immuunpuudulikkuse viirus (*human immunodeficiency virus*, HIV) 1 ja 2, B-hepatiidi ja C-hepatiidi viirus, inimese T-lümfotroopne viirus (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) I ja HTLV II, süüfilis ja tsütomegaloviirus (*cytomegalovirus*, CMV). Tervise teabe osana võidakse dokumenteerida emalt saadavad teatud haigustekitajad, näiteks transmissiivse spongiformse entsefalopaatia (TSE) viirus, Epstein-Barr viirus (EBV), toksoplasma, E-hepatiidi (HEV) viirus ja malaaria. Nabaväädiverepangad dokumenteerivad ka selle, kui imikul ei leidu haigusnähte, mis viitaksid nabaväädivere komponendi manustamisega potentsiaalselt ülekanduvale haigusele.

Analüüsi tulemused on kaasasolevas ravimidokumentatsioonis.

Zemcelprod manustavad tervishoiutöötajad peavad seepärast jälgima patsiente pärast ravi infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning patsiente vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Zemcelproga ravitud patsiendid ei tohi annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, võivad olla tingitud Zemcelpros sisalduvatest koostisosadest, nt DMSO. Reaktsioone tuleb ravida sobivalt ja raviastutuse suuniste kohaselt.

Infektsioonid

Pärast Zemcelpro infusiooni on patsientidel tekkinud raskeid infektsioone, sealhulgas eluohtlikke või surmlõppega (vt lõik 4.8). Alguse mediaan oli 109 päeva pärast siirdamist ja mõni sündmus oli hiline (vahemik 0...945). Patsiente tuleb teavitada, et on tähtis teatada infektsiooninähtudest otsekohe raviarstile. Patsiente tuleb sobivate diagnostiliste analüüside abil jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning asjakohaselt ravida raviasutuse suuniste kohaselt. Asjakohasel juhul tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume ning enne ja pärast ravi Zemcelproga tuleb teha kontrollanalüüsid (vt lõik 4.2).

Siiriku äratõukereaktsioon

Pärast ravi Zemcelproga on esinenud surmlõppega ja eluohtlikke ägeda ja kroonilise siirik-peremees-vastu-haiguse (GvHD) juhtumeid (vt lõik 4.8). Siirik-peremees-vastu-haigus pärast ravi Zemcelproga ei erine selle juhtumitest standardsel allogeensete tüvirakkude siirdamisel, mille mediaanne algus oli 40 päeva pärast siirdamist ja 93% lahenes mediaanväärtusega 18 päeva. Patsiente on soovitatav jälgida siirik-peremees-vastu-haiguse nähtude suhtes ja ravida vastavalt raviasutuse suunistele. Pärast ravi Zemcelproga tuleb hinnata profülaktilise ja toetava ravi vajadust. Siirik-peremees-vastu-haiguse eelistatud profülaktika on takroliimuse ja mükofenolaatmofetiili kombinatsioon (vt lõik 4.2).

Siirdumise sündroom

Zemcelpro kliinilistes uuringutes on teatatud eluohtlikest siirdumise sündroomi juhtumitest (vt lõik 4.8), mis esinevad mediaanväärtusega 13 päeva pärast siirdamist. Tuleb jälgida teadmata põhjusega palaviku, lööbe, hüpokseemia, kehakaalu suurenemise ja kopsuinfektsioonide esinemist siirdumise perioodil. Kohe, kui ilmnevad siirdumise sündroomi sümptomid, tuleb nende leevendamiseks ravida patsiente kortikosteroididega raviasutuse suuniste kohaselt. Ravimata patsientidel võib siirdumise sündroom põhjustada hulgielundipuudulikkust ja surma.

Siiriku puudulikkus

Zemcelpro kliinilistes uuringutes on teatatud eluohtlikest siiriku puudulikkuse juhtudest, mis on määratletud kui suutmatus saavutada 42. päevaks pärast siirdamist vere neutrofiilide absoluutarv üle 500 mikrolitri kohta (vt lõik 4.8). Tuleb jälgida patsientide hematopoetiliste näitajate taastumist kinnitavaid laborianalüüside tulemusi.

Et ATG võib häirida nabavädivere rakkude siirdumist, ei soovitata selle kasutamist konditsioneeriva ravi osana ja enne siiriku kinnitumist. Granulotsüütide kolooniat stimuleerivat faktorit (G-CSF) tuleb manustada neutropeenias ja infektsiooni riski minimeerimiseks annuses 5 µg/kg ööpäevas 1...3 päeva pärast siirdamist, kuni neutrofiilide arv veres on 1000 mikrolitri kohta (vt lõik 4.2).

Kopsualveoolide verejooks

Kopsualveoolide verejooks (*pulmonary alveolar haemorrhage*, PAH) on hästi dokumenteeritud kõrvaltoime Zemcelproga ravitavatel patsientidel. Teatatud on kopsualveoolide verejooksu juhtudest, mis tekkisid mediaanväärtusega 22 päeva pärast siirdamist, sealhulgas surmlõppega juhtudest (vt lõik 4.8). Sümptomid on düspnoe, palavik, mõnikord hemoptüüs, multifokaalne infiltraat rindkere röntgenpildil ning kiire progresseerumine hingamispuudulikkuseni. Patsiente tuleb jälgida kopsualveoolide verejooksu sümptomite suhtes ja ravida neid vastavalt raviasutuse suunistele.

Pneumoniit

Zemcelpro ravijärgne hästi dokumenteeritud sündmus on pneumoniit, näiteks idiopaatiline pneumooniasündroom (IPS) või krüptogeenne organiseeruv pneumoonia (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP). Zemcelpro kliinilistes uuringutes teatati pneumoniidi juhtudest, sealhulgas surmlõppega juhtudest (vt lõik 4.8). Nii IPS kui ka COP avalduvad tavaliselt koos raskendatud

hingamise, köha ja mõnikord palavikuga. Kuigi IPS esineb tavaliselt keskmiselt +22 päeva pärast siirdamist, mis on osaliselt seotud siirdamiseelse konditsioneeriva raviga, esineb COP tavaliselt 3...6 kuud pärast siirdamist. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi sümptomite suhtes ja ravida neid raviasutuse suuniste kohaselt.

Siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire

Siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire (*post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD) on Zemcelproga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoime. Zemcelpro kliinilistes uuringutes on siirdamispatientidel teatatud PTLD juhtudest (vt lõik 4.8). PTLD on üks kõige sagedamaid siirdamisjärgseid pahaloomulisi kasvaja, mida enamasti seostatakse B-rakkude Epstein-Barri viiruse (EBV) infektsiooniga kas viiruse siirdamisjärgse reaktivatsiooni või esmase EBV-infektsiooni tõttu. Patsientidel, kellel on püsivad tsütopeenid, võib olla vajalik verd EBV DNA suhtes pidevalt jälgida. PTLD-d peab ravima vastavalt raviasutuse suunistele

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Zemcelpro infusiooni järel võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid. Need reaktsioonid esinevad peamiselt esmase infusiooni ajal ja nende tunnuseks võib olla õhetus, lööve, palavik, värinad, düspnoe, kerge ja/või raske hüpotensioon bronhospasmidega või ilma, südame talitlushäired ja/või anafülaksia.

Infusioonireaktsioonide esinemissagedust ja intensiivsust saab vähendada, kui eelnevalt manustada palavikuvastaseid aineid, histamiini antagoniste, antiemeetikume ja kortikosteroide. Zemcelpro manustamise ajal ja järel jälgitakse patsiente infusioonireaktsioonide tunnuste ja sümptomite suhtes. Kui tekib infusiooniga seotud reaktsioon, katkestage infusioon ja alustage toetavat ravi vastavalt vajadusele (vt lõik 4.2). Infusiooni taasalustades peab järgima raviasutuse suuniseid.

Hüpogammaglobulineemia

Hüpogammaglobulineemia on hästi dokumenteeritud sündmus, millest on teatatud pärast ravi Zemcelproga ja mida võib seostada vähenenud elumusega. Zemcelproga on seda esinenud 19%-l siiratud patsientidest (vt lõik 4.8). Patsiente on soovitatav jälgida hüpogammaglobulineemia laboratoorsete tõendite esinemise suhtes ja ravida vastavalt raviasutuse suunistele.

Veno-oklusiivhaigus

Veno-oklusiivhaigus on hästi dokumenteeritud sündmus, millest mõnikord teatatakse pärast vereloome tüvirakkude siirdamist. Zemcelpro kliinilistes uuringutes teatati harvaesinevatest veno-oklusiivhaiguse juhtudest (vt lõik 4.8, tabel 1), sealhulgas ühest surmlõppega juhust. Kuigi see ei erine tavalisest vereloome tüvirakkude siirdamisest, soovatakse patsiente jälgida veno-oklusiivhaiguse nähtude suhtes ja ravida vastavalt raviasutuse suunistele.

Hemolüütiline ureemiline sündroom

Hemolüütilis-ureemiline sündroom on hästi dokumenteeritud sündmus, millest mõnikord teatatakse pärast vereloome tüvirakkude siirdamist. Zemcelpro kliinilistes uuringutes teatati harvaesinevatest atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi juhtudest (vt lõik 4.8, tabel 1). Kuigi see ei erine tavalisest vereloome tüvirakkude siirdamisest, soovatakse patsiente jälgida atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ilmingute suhtes ja ravida vastavalt raviasutuse suunistele.

Abiained

Natrium

Ravim sisaldab 477 mg naatriumi ühes annuses, mis on 24% WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

Kaalium

Ravim sisaldab kaaliumi alla 1,3 mmol (50 mg) ühes annuses.

Dimetüülsulfoksiid (DMSO)

Ravim sisaldab 17,6 g DMSO-d ühes annuses. 70 kg kaaluva täiskasvanu korral on infundeeritud DMSO 25% ööpäevasest maksimaalsest soovitatavast annusest 1 g DMSO/kg ööpäevas.

See aine võib parenteraalse manustamise järel põhjustada anafülaktilist reaktsiooni. Kõiki patsiente tuleb infusiooni ajal hoolikalt jälgida.

Doonoriga seotud teoreetilised riskid

Kuigi kliiniline kogemus seda ei toeta, võivad pärast ravi Zemcelproga tekkida kлонаalne hematopoees ja doonoriga seotud riskid (nt pahaloomulised kasvaja või pärilikud geneetilised haigused). Patsiente tuleb jälgida vastavalt raviasutuse suunistele.

4.5 Koostoime muude ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Elusvaktsiinid

Elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust Zemcelpro ravi ajal või järel ei ole uuritud.

Elusvaktsiinidega ei soovitata vaktsineerida vähemalt 6 nädalat enne konditsioneeriva ravi algust ja kuni immuunsüsteemi taastumiseni pärast ravi Zemcelproga.

Antitümotsütaarne globuliin (ATG)

ATG-d ei soovitata kasutada konditsioneeriva ravi osana ega enne siiriku kinnitumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Enne Zemcelpro kasutamist vajaliku müeloablatiivse konditsioneeriva ravi riskide ja kaasnevate nõuannete osas tuleb arvestada müeloablatiivse konditsioneeriva ravi ravimiteabega.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimeliste naispatsientide rasedustest seerumist peab olema negatiivne 30 päeva jooksul enne ravi Zemcelproga ja nad peavad olema valmis kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Kokkupuute kohta ei ole piisavalt andmeid, et anda soovitusi kontratseptsiooni kestuse kohta pärast ravi Zemcelproga. Zemcelprod saanud viljakas eas mehed ja naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Dorokubitseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Dorokubitseeliga ei ole tehtud loomuringuid, et hinnata, kas see võib rasedale manustamisel loodet kahjustada (vt lõik 5.3). Zemcelprod ei tohi kasutada rasedad ega rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas dorokubitseel eritub inimese rinnapiima. Zemcelprod ei soovitata kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed dorokubitseeli toime kohta inimeste või loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole teada, kas Zemcelpro mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Zemcelproga seoses manustatav konditsioneeriv, profülaktiline ja toetav ravi võib põhjustada väsimust ja muuta väimset võimekust, seega soovitatakse patsientidel ravi algperioodil hoiduda sõidukijuhtimisest ja ohtlike tökohustuste või tegevuste sooritamise, näiteks raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad vähemalt 3. astme kõrvaltoimed olid lümfopeenia (46,6%), infektsioonid (44,8%), aneemia (44,0%), neutropeenia (35,3%), trombotsütopeenia (31,9%), leukopeenia (20,3%), hüpopogammaglobulineemia (18,1%), febriilne neutropeenia (15,5%), hüpertensioon (12,9%), siirdumise sündroom (11,2%) ja kopsupõletik (11,2%). Vastavalt NIH kriteeriumidele teatati ägedast siirik-peremees-vastu-haigusest 60,0%-l patsientidest ja kroonilisest siirik-peremees-vastu-haigusest 16,0%-l patsientidest.

Surmlõppega kõrvaltoimeid esines 7,8%-l Zemcelproga ravitud patsientidest, sealhulgas infektsioonid (2,6%, sh sepsis (0,9%), enterokokkinfektsioon (0,9%), kopsupõletik (0,9%), äge siirik-peremees-vastu-haigus (1,7%), PAH (1,7%), IPS (0,9%), COP (0,9%) ja kopsu hüpertensioon (0,9%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 esitatud Zemcelpro kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb koondandmetel, mis saadi 5 uuringust (001, 002, 003, 004 ja 007), milles osales 116 patsienti, kes said Zemcelpro annuse ja kelle jälgimisaja mediaan oli 24 kuud. Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil põhjustel esinenud kõrvaltoimete sagedustel, kus osa kõrvaltoimetest võivad olla muul põhjusel.

Allpool on esitatud kõrvaltoimete üldised terminoloogiakriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) kohased 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed ja ebatavalised 1. kuni 2. astme kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on esitatud MeDRA organsüsteemi klassi ja sageduse alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, alates kõige sagedamast, järgides järgmist tava: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas sagedusrühmas on ravimi kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1 CTCAE kõrvaltoimed, mida täheldati Zemcelpro kliinilistes uuringutes, esitatuna organsüsteemi klasside järgi

Vere- ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Lümfopeenia Aneemia Neutropeenia Trombotsütopeenia Leukopeenia Febriilne neutropeenia
Aeg-ajalt	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia Tsütopeenia Trombootiline mikroangiopaatia
Südame häired	
Aeg-ajalt	Stenokardia

	Kodade virvendus Kodade laperdus Perikardiit Parema vatsakese düsfunktsioon
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	
Aeg-ajalt	Aplaasia Tsütogeneetiline kõrvalekalle
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Hüpoakuusia
Endokriinsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Neerupealiste puudulikkus
Seedetrakti häired	
Sage	Kõhulahtisus Iiveldus Stomatiit Kõhuvalu
Aeg-ajalt	Anaalstenoos Koliit Enterokoliit Tühisoole perforatsioon Malabsorptsioon Soole pneumatoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Palavik Väsimus
Aeg-ajalt	Generaliseerunud turse Halb enesetunne Limaskestapõletik
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Veno-oklusiivne maksahaigus
Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia
Immuunsüsteemi häired	
Väga sage	Äge siirik-peremees-vastu haigus (II...III aste)* Hüpogammaglobulineemia Siirdumise sündroom Krooniline siirik-peremees-vastu haigus**
Infektsioonid ja infestatsioonid***	
Väga sage	Bakteriaalsed infektsioonid (sh pneumooniad) Viirusinfektsioonid
Sage	Seeninfektsioonid Täpsustamata infektsioonid
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	Siiriku puudulikkus
Uuringud	
Sage	CD4-lümfotsüütide sisalduse vähenemine Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine Immunoglobuliinide sisalduse vähenemine Aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	Vere bilirubiinisalduse suurenemine Vere bilirubiinisalduse vähenemine Süsinikmonooksiidi difusioonivõime vähenemine CMV-test positiivne QT-intervalli pikenemine (EKG) Hemoglobiinisalduse vähenemine Neutrofiilide sisalduse vähenemine

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Isutus Hüpokaleemia Hüperglükeemia Hüpfosfateemia
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon Hüponatreemia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	Luuvalu Lihasenõrkus
Aeg-ajalt	Pehme kudedek nekroos
Hea-, pahaloormulised ja täpsustamata kasvaja	
Sage	Siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu
Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne sündmus Entsefalopaatia
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt	Deliirium Obsessiiv-kompulsiivne häire
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) Äge neerukahjustus Hemorraagiline tsüstiit
Aeg-ajalt	Neerude piiratud trombootiline mikroangiopaatia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Krüptogeenne organiseeruv pneumoonia Ninaverejooks Kopsualveoolide verejooks Kopsu hüpertensioon Kopsuemboolia
Aeg-ajalt	Idiopaatiline pneumooniasündroom (pneumoniit) Kopsuinfiltratsioon Pneumotooraks
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Makulopapuloosne lööve
Aeg-ajalt	Aknetaoline dermatiit Ekseem Sügelus
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	
Aeg-ajalt	Kolektoomia
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpertensioon
Sage	Mikroangiopaatia
Aeg-ajalt	Vererõhu langus ja mittespetsiifilised vererõhuhäired Hematoom Hüpotensioon Ortostaatiline hüpotensioon

* vastavalt NIH kriteeriumidele (45,7% äge siirik-peremees-vastu haigus, II aste, 10,3% III aste ja 0,9% IV aste 100 päeva pärast siirdamist).

** vastavalt NIH kriteeriumidele (7,8% mõõdukas ja 5,2% mõõdukas kuni raske krooniline siirik-peremees-vastu haigus 1 aasta pärast siirdamist).

*** loetletud infektsioonid ja infestatsioonid kajastavad kõrgetasemelise rühma termineid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Pärast Zemcelpro infusiooni tekkisid rasked infektsioonid, sealhulgas eluohtlikud ja surmlõppega infektsioonid. CTCAE ≥ 3 . astme siirdamisjärgsete infektsioonide üldine esinemissagedus oli 75,0% (62,1% rasked, 6,0% eluohtlikud ja 6,9% surmlõppega). Need olid bakteriaalsed- (52,6%, kõige sagedamini sepsis ja kopsupõletik), viirus- (45,7%, kõige sagedamini Epstein-Barr viirus, tsütomegaloviirus, koroonaviirus ja adenoviirus), seeninfektsioonid (9,5%) või täpsustamata (8,6%) päritoluga. Nende alguse vahemik on suur, mediaan on 109 päeva pärast siirdamist. Enamik neist lahenes mediaankestusega 13 päeva. Surmlõppega infektsioonid on näiteks sepsis, septiline šokk ja pneumoonia. Ravisoovitused on lõigus 4.4.

Siirdumise sündroom

Zemcelpro kasutamisel teatati siirdumise sündroomist 11,2%-l (13/116) siiratud patsientidest, kusjuures siirik-peremees-vastu haiguse profülaktikana takroliimuse/MMF-iga ravitud patsientide seas oli esinemissagedus ilma raskete juhtudeta 8,6%. Alguse mediaan oli 13 päeva pärast siirdamist (vahemik: 8...25). Kõik juhud paranesid kortikosteroidraviga, mediaankestusega 5 päeva (vahemik: 1...18). Ravisoovitused on lõigus 4.4.

Kopsualveoolide verejooks

Kopsualveoolide verejooksust teatati 3 (2,6%) Zemcelproga ravitud patsiendil, mediaanne algus oli 22 päeva pärast siirdamist (vahemik: 20...355). Üks patsient paranes 9 päeva pärast, kuid 2 patsienti surid, vaatamata asjakohasele ravile. Ravisoovitused on lõigus 4.4.

Pneumoniit

Pneumoniidist teatati 8 (6,9%) Zemcelproga ravitud patsiendil, mediaanne algus oli 157 päeva pärast siirdamist (vahemik: 7...283). Juhtumite seas oli 3 idiopaatilise kopsupõletiku sündroomi juhtu (2,6%), 4 krüptogeense organiseeruva kopsupõletiku juhtu (3,4%) (COP) ja 1 täpsustamata pneumoniidi juht (0,9%). Tervenemine saavutati 66,7%-l juhtudest ja mediaankestus oli 29 päeva (vahemik: 9...201). Kaks patsienti (1,7%) (üks idiopaatilise kopsupõletiku sündroomiga ja teine krüptogeense organiseeruva kopsupõletikuga) surid seisundi tõttu. Ravisoovitused on lõigus 4.4.

Siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne haigus

Siirdamisjärgsest lümfoproliferatiivsest haigusest teatati 3 (2,6%) Zemcelproga ravitud patsiendil ja haiguse mediaanne algus oli 90 päeva peale siirdamist (vahemik: 70...112). Kõik patsiendid paranesid rituksimabiga, ravi mediaankestus oli 39 päeva (vahemik: 33...157). Ravisoovitused on lõigus 4.4.

Siirik-peremees-vastu haigus

Üldiselt esines ägedat siirik-peremees-vastu haigust 66,4% ja kroonilist 14,7%. 100 päeva pärast siirdamist teatati II, III ja IV astme ägedast siirik-peremees-vastu haigusest vastavalt 52,0%, 11,8% ja 1,0%-l patsientidest. Samuti teatati 1 aasta pärast siirdamist kergetest ja mõõdukatest (vastavalt 12,9% ja 8,6%) kroonilise siirik-peremees-vastu haiguse juhtudest. Enamikku kõrvalnähte sai ohjata kortikosteroidraviga, mille mediaankestus oli 18 (0...321) päeva, kuid 2 (1,7%) patsienti suri siirik-peremees-vastu haigusega seotud infektsioonide tõttu. Siirik-peremees-vastu haiguse ohjamisel tuleb järgida kohaliku ravisutuse suuniseid (vt ravisoovitused lõigus 4.4).

Siiriku puudulikkus

Siiriku puudulikkusest teatati 5,2%-l Zemcelproga ravitud patsientidest, mediaanne algus oli 26,5 päeva pärast siirdamist (vahemik: 7...28). Päästeravi mediaankestusega 23 päeva (vahemik: 7...32) kasutati kõigil patsientidel peale ühe, kes suri enne päästeravi asjaoludel, mis ei olnud seotud relapsita suremisega.

Pikaajalised tsütopeeniad

Pikaajalised tsütopeeniad, sh neutropeenia (64,7%), trombotsütopeenia (63,8%), leukopeenia (62,9%), lümfopeenia (61,2%) ja aneemia (56,9%), on pärast müeloablatiivset konditsioneerivat ravi väga sagedad. Ravisoovitused on lõigus 4.4.

Lapsed

Kuigi andmed on piiratud, sarnaneb ohutusprofiil täiskasvanute ohutusprofiiliga (kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 20\%$: aneemia, isutus, febrilne neutropeenia, iiveldus, stomatiit ja

ninaverejooks). Järelkontrolli 7-kuuline mediaankestus ei võimalda kliinilisi tulemusi rohkem tõlgendada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise risk on piiratud. Kliinilistes uuringutes üleannustamise juhte ei esinenud.

Alati infundeeritakse kõik 4 Zemcelpro tootmise tulemusena saadud paljundamata CD34⁺ rakkude kotti. Ainult väga harva sätestab infusiooniks vabastamise sertifikaat (RfIC), et kõiki nelja Zemcelpro tootmisel saadud paljundatud CD34⁺ rakkude komponendi (dorokubitseel) kotti ei tohi manustada. Kui seda rangelt ei järgita, võib dorokubitseeli üleannustamisega kaasneda suurem infusioonireaktsioonide ja siirdumise sündroomi risk. Patsiente tuleb selliste sündmuste esinemise suhtes jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Vereasendajad ja perfusioonilahused, teised veretooted. ATC-kood: B05AX04

Toimemehhanism

Dorokubitseel on krüosäilitatud UM171 ((1*R*, 4*R*)-*N*1-(2-bensüül-7-(2-metüül-2*H*-tetrasool-5-üül)-9*H*-pürimido[4,5-*b*]indool-4-üül)tsükloheksaan-1,4-diamiin-dihüdrobromiid) juuresolekul paljundatud allogeenseid hematopoeetilisi eellasrakke sisaldav ravim, mis on saadud ühest nabaväädivere komponendist ja mida kasutatakse allogeensete tüvirakkude doonorallikana.

Dorokubitseeli peamine toimemehhanism on kiirendada hematopoeetiliste rakkude ja immuunsuse taastumist paljundatud CD34⁺ hematopoeetiliste tüvirakkude aktiivsuse kaudu.

Paljundamata CD34⁺ rakkudel, milleks on peamiselt CD3⁺ T-rakud, on täiendav roll, sest need toetavad immuunsüsteemi taastumist ja tagavad peale siirdamist siiriku leukeemiavastase toime.

Zemcelpro hematopoeetilised tüvi-/eellasrakud liiguvad luuüdissse, kus jagunevad, küpsevad ja diferentseeruvad kõigiks hematoloogilisteks rakutüüpideks. Küpsed rakud vabastatakse vereringesse, kus osa neist ringleb ja teised kogunevad kudedesse ning taastavad osaliselt või täielikult luuüdist pärit vererakkude arvu ja funktsiooni, sealhulgas immuunfunktsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Zemcelpro siirdamise tulemuseks oli vereloome taastamine koos täieliku doonori kimäärsusega kõigis hematopoeetilistes tüvirakuliinides. T-rakkude taastumine oli samuti kiire ning 6 ja 12 kuud pärast siirdamist tekkis T-rakkude retseptori (*T-cell receptor*, TCR) mitmekesisus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zemcelproga ravimise ohutust ja efektiivsust vereloome tüvirakkude siirdamist vajavate hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel on hinnatud kahes avatud, kontrollrühmata, ühe ravirühmaga uuringus, muud tüüpi doonorrakkude võrdluseta; suure riskiga leukeemia ja müelodüsplaasiaga patsientidel (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 ja ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Zemcelpro ohutust hinnati ka kolmes täiendavas avatud, kontrollrühmata ühe ravirühmaga uuringus,

muud tüüpi doonorrakkude võrdlusest; ühes (1) uuringus patsientidel, kellel verevähiliigid ei sisaldanud standardsele HLA-le vastavaid perekondlikke või sõltumatuid doonoreid (ECT-001-CB.001 (001)); ühes (1) uuringus suure riskiga hulgemüeloomiga patsientidel (ECT-001-CB.003 (003); n=18); ühes (1) uuringus suure riskiga müeloidsete pahaloomuliste kasvajatega lastel (ECT-001-CB.007 (007); n=12). Vt lõik 4,8.

Et hinnata Zemcelpro efektiivsust allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist vajavate hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega täiskasvanute representatiivses populatsioonis, kellel puudub kergesti kättesaadav sobiv doonor, analüüsiti uuringute 002 ja 004 koondandmeid, keskendudes 25 patsiendist keskele populatsioonile, kes kaasati kõrge või keskmise müeloablatiivse konditsioneeriva ravi järel ja kellele manustati väikesest nabaväädivere ühikust toodetud krüosäilitatud Zemcelprod. Patsientide omadused on tabelis 2. Väike nabaväädivere on määratletud allpool USA siirdamise ja rakuteraapia ühingu riikliku luuüdi doonoriprogrammi *Be The Match* (American Society for Transplantation and Cellular Therapy/National Marrow Donor Program, ASTCT/NMDP) minimaalse rakuannuse kriteeriumina ühekordsel CB-siirdamisel, st TNC ja CD34 rakkude sisaldusena enne krüosäilitamist vastavalt alla $2,5 \times 10^7$ TNC/kg ja $1,5 \times 10^5$ CD34 rakku/kg.

Tabel 2 Zemcelpro uuringutes osalenud patsientide demograafilised koondnäitajad ja algsed haigusnäitajad (15.3.2024)

Kategooria	Osales väikesest nabaväädiverest toodetud ja krüosäilitatud Zemcelpro uuringus (ravikavatsuslik, n = 25)
Vanus (a) Mediaan (IQR) Min...max	47 (40, 53) 24...64
Sugu – n (%) Mehed Naised	18 (72,0%) 7 (28,0%)
Rass Valge Must Aasia Muu	17 (68,0%) 1 (4,0%) 1 (4,0%) 6 (24,0%)
Haiguse kategooria Äge müeloidleukeemia Äge lümfoicleukeemia Müelodüsplastiline sündroom Krooniline müelogeenne leukeemia (blastne kriis) Hodgkini lümfoom Mitte-Hodgkini lümfoom, agressiivne lümfoom Täiskasvanud T-rakuline leukeemia/lümfoom Krooniline lümfootsütleukeemia ja muutumine Hodgkini lümfoomiks	11 (44,0%) 3 (12,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)
Varasem HSCT	7 (28,0%)

Keskkes populatsioonis osalenud 25 patsiendist said 24 patsienti Zemcelpro infusiooni. Efektiivsust hinnati neutrofiilide ja trombotsüütide siirdumise tulemusnäitajate alusel (Tabel 3). Andmete seisu kuupäeval uuringud 002 ja 004 alles kestavad.

Tabel 3 Efektiivsustulemused hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega täiskasvanud patsientidel, keda raviti väikesest nabaväädivere komponendist (n = 25) saadud krüosäilitatud Zemcelproga, jälgimine mediaankestusega 13,3 kuud

Tulemusnäitajad	Väiksest nabaväädivere komponendist toodetud ja krüosäilitatud Zemcelpro uuringus osalejad (ravikavatsuslik, n = 25 ³)
Mediaanaeg neutrofiilide siirdumiseni* (ANC $\geq$ 500/ μ l): Mediaan (IQR)[vahemik] ¹ , Mediaan (IQR)[vahemik] ² (halvim võimalik stsenaarium)	20 päeva (17...29) [10...39] 25 päeva (17...30) [10...42]
Neutrofiilide siirdumise sagedus, ANC $\geq$ 500/ μ l 42. päeval – n (%)	21/25 ³ (84,0%)
Mediaanaeg trombotsüütide siirdumiseni* ($\geq$ 20 000/ μ l) Mediaan (IQR)[vahemik] Mediaan (IQR)[vahemik] ² (halvim võimalik stsenaarium)	40 päeva (37...62) [29...175] 48 päeva (38...100) [29...175]
Trombotsüütide siirdumise sagedus ($\geq$ 20 000/ μ l) 100. päeval – n (%)	17/25 ³ (68,0%)
Mediaan (IQR) järeluurings (kuud) **	13,3 (0,9...38,2)

* Kõik kestused on „infusioonist möödunud ajana“. Zemcelpro kliinilises keskkuses kättesaadavuse uuringusse kaasamise mediaankestus oli 31 päeva (IQR: 22...41 päeva) ja uuringus osalemise mediaankestus Zemcelpro infusiooni kuupäevani oli 42 päeva (IQR: 35...56 päeva).

** Aeg infusioonist ravi lõpetamise või katkestamiseni järeluurings enne andmete seisu kuupäeva.

ANC (*absolute neutrophil count*): neutrofiilide absoluutarv; IQR (*interquartile range*): kvartiilvahemik

¹ Granulotsüütide kolooniat stimuleerivat faktorit (G-CSF) manustati vahetult pärast siirdamist (5 μ g/kg ööpäevas), et vähendada neutropeeniat ja infektsiooni riski.

² Ravikavatsuslikus populatsioonis määrati halvima stsenaariumi analüüsis ebaõnnestunuks juhtumid patsientidega, kes ei saavutanud neutrofiilide kinnitumist 42. päevaks või trombotsüütide kinnitumist 100. päevaks pärast siirdamist, sealhulgas patsientidel, kellele siirdamist ei tehtud või kellel siirdamine ebaõnnestus (NRM või relaps enne kinnitumist), vastavalt 42. päeval või 100. päeval.

³ Sealhulgas 1 patsient, kellele ei tehtud siirdamist transpordi ebaõnnestumise tõttu.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zemcelproga läbi viidud uuringute tulemused vereloome tüvirakkude siirdamisega laste ühe või mitme alarühma kohta hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Müügiloa andmise ajal täiskasvanutel piirdusid pediatrilised andmed 9 patsiendiga 12 patsiendist, kellele tehti Zemcelproga siirdamine suure riskiga müeloidsete pahaloomuliste kasvajate raviks uuringus 007 (6 AML-iga, 3 MDS-iga patsienti). Zemcelpro kasutamisel oli neutrofiilide ja trombotsüütide kinnitumise tulemus 88,9% ja 77,8%, mediaanajad vastavalt 21,5 ja 48 päeva.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilistes uuringutes põhjustas Zemcelpro kõigi patsientide müeloidrakkudes täieliku doonorikimäärsuse (määratletud kui $\geq$ 95% rakkudest olid doonoripäritoluga) juba 0,5 kuud pärast siirdamist. Hiljem ilmnes doonorikimäärsust $<$ 95% ainult haiguse taasesinemise protsessis olevatel

patsientidel. Vastavalt T-rakkude siirdamisjärgseks taastumiseks vajalikule pikemale ajale saavutati täielik doonorikimäärsus T-rakkude alamrühmas veidi hiljem: 63%-l ja 88%-l patsientidest saavutati T-rakkude populatsioonis täielik doonorikimäärsus 0,5 kuud ja 1 kuu pärast siirdamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

UM171-ga paljundatud CD34⁺ rakkude siirdumine pärast esmast või sekundaarset siirdamist ja hematoloogilist manustamiskõlblikuks muutmist kuni 28 nädala jooksul immuunpuudulikel NSG-hiirtel, kellele siirati kuni 5 000 000 rakku/kg (vastab inimese annusele kuni $2,5 \times 10^8$ rakku/kg), ei põhjistanud kahjulikku toksilisust.

Korduvannuse toksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole tehtud.

Paljundatud CD34⁺ rakkude *in vitro* tsütogeneetiline analüüs ei tuvastanud paljundatud rakkudes ebanormaalseid kromosoomimuutusi.

Arvestades ravimi olemust, ei tehtud mittekliinilisi fertiilsuse, reproduktsiooni ja arengu uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dimetüülsulfoksiid
Humaanalbumiini lahus
Magneesiumkloriid (E511)
Kaaliumkloriid (E508)
Naatriumatsetaat (E262)
Naatriumkloriid
Naatriumglükonaat (E576)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi Zemcelprot teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Krüsosäilitatav: 1 aasta.

Pärast sulatamist: 1 tund temperatuuril 15...30 °C.
Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Zemcelprot tuleb säilitada ja transportida vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -150 °C) ning see peab jääma külmutatuks hetkeni, kuni patsient on raviks valmis. See tagab patsiendile elujõuliste rakkude manustamise.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Zemcelpro on pakendatud kahe pordiga etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikotti (50 ml), mis sisaldavad 20 ml rakudispersiooni.

Iga infusioonikott pannakse välispakendisse. EVO kopolümeerist teisene pakendikiht on kahekordselt

suletud. Iga suletud välispakendis infusioonikott asetatakse metallkassetti. Kassetid pannakse seejärel märgistatud modpaki standardsesse kontrollitud krüokonteinerisse.

Üks individuaalne raviannus koosneb kuni kaheksast (8) infusioonikotist, igaüks 20 ml, kuni neljast (4) dorokubitseeli kotist ja neljast (4) paljundamata CD34⁻ rakkudega kotist.

Zemcelproga koos turustatakse krüoviaal, mis sisaldab algse nabaväädivere komponendi proovi kimäärsuse jälgimiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb jälgida ettevaatusabinõusid.

Zemcelprod peab hoonesiseselt transportima purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Zemcelprod peab transportima mahutis, mis hoiab ravimit temperatuuril alla –150 °C, ning seda peab käsitlema sobivates kaitserõivastes ja -kinnastes.

Ravim sisaldab inimvererakke. Zemcelprod käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseelne ettevalmistus

Zemcelpro koosneb kahest (2) allogeensest hematopoeetilisest rakukomponendist:

- Dorokubitseel (paljundatud CD34⁺ rakud)
- Paljundamata CD34⁻ rakud

Infundeeritavate dorokubitseelikottide (1...4 kotti) arvu ja paljundamata CD34⁻ rakkude kottide (alati 4 kotti) arvu kinnitamine peab toimuma infusioonitõendi (RfIC) alusel. Infusioonitõend hõlmab mõlemat komponenti.

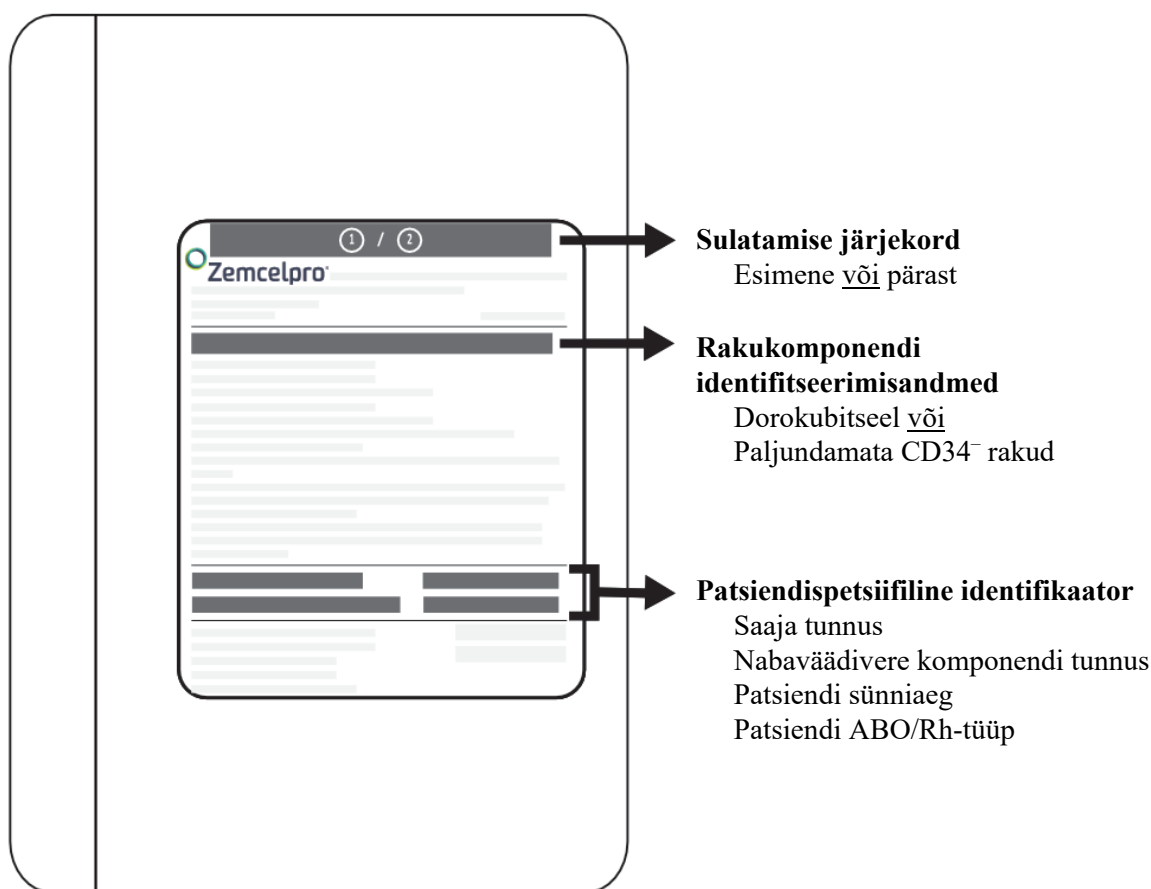
Esimesena infundeeritakse dorokubitseel, seejärel paljundamata CD34⁻ rakud. Paljundamata CD34⁻ rakud on soovitatav infundeerida dorokubitseeliga samal päeval, kuid hiljemalt järgmisel päeval.

Korraldage Zemcelpro sulatamise ja infusiooni ajastus järgmiselt: kinnitage patsiendi eelnev valmisolek infundeerimiseks ja kohandage Zemcelpro sulatamise algusaega nii, et see oleks infundeerimiseks kättesaadav, kui patsient on valmis.

Sulatamine

Enne Zemcelpro sulatamist kinnitage patsiendi isik ja infusioonikottide arv vastavalt infusiooniks vabastamise sertifikaadile (RfIC). Sulatage kõik määratud dorokubitseeli kotid enne paljundamata CD34⁻ rakkude kotte. Sulatage korraga üks (1) kott. Oodake järgmise koti sulatamisega seni, kuni on kindel, et eelmine kott on ohutult manustatud.

Joonis 1. Zemcelpro säilituskassett



- Võtke säilituskassett krüokonteinerist välja. Kinnitage i) patsiendi isikusamasus kassetil olevate patsiendiidentifikaatoritega ja ii) rakukomponendi identifitseerimisandmed (dorokubitseel või paljundamata CD34⁺ rakud) (joonis 1).
- Pärast kassetide kontrollimist eemaldage infusioonikott kohe kassetist. Kinnitage i) patsiendi isikusamasus infusioonikotil olevate patsiendiidentifikaatoritega ja ii) rakukomponendi identifitseerimisandmed (dorokubitseel või paljundamata CD34⁺ rakud) (joonis 2).
- Kontrollige enne sulatamist, et infusioonikott/-kotid ei ole kahjustatud ega pragudega. Kui kott on kahjustatud, ärge infundeerige selle sisu.
- Asetage suletud välispakendis olev infusioonikott kohe 37 °C veevanni. Kui on tekkinud poolvedel konsistents, hakake kotti ettevaatlikult mudima, kuni jääkristallid kaovad. Kogu sulamine kestab ligikaudu 2...5 minutit kotti kohta.
- Eemaldage väliskihiga kott veevannist. Kui infusioonikott on sulanud, tuleb see infundeerida võimalikult kiiresti. On tõestatud, et Zemcelpro on stabiilne temperatuurivahemikus 15...30 °C kuni 1 tund. Enne infusiooni ärge lahjendage ega peske Zemcelprod ega võtke sellest proove.
- Kui ravimit ei valmistata patsiendi voodi kõrval, viige ravim voodi juurde toatemperatuuril, suletud karbis/kotis, et kaitsta ravimit teisaldamise ajal.

Ärge infundeerige Zemcelprot, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib või näib olevat muul viisil kahjustatud.

Manustamine

Zemcelpro ühekordse annuse manustamiseks peab infundeerima määratud arvu dorokubitseeli kotte (1...4 kotti) ja paljundamata CD34⁺ rakkude kotte (alati 4 kotti). Manustatavate infusioonikottide koguarvu peab kinnitama infusiooniks vabastamise sertifikaadil oleva patsiendispetsiifilise teabe järgi.

Esimesena infundeeritakse dorokubitseel, seejärel paljundamata CD34⁺ rakud. Paljundamata CD34⁺ rakud on soovitatav infundeerida dorokubitseeliga samal päeval, kuid hiljemalt järgmisel päeval.

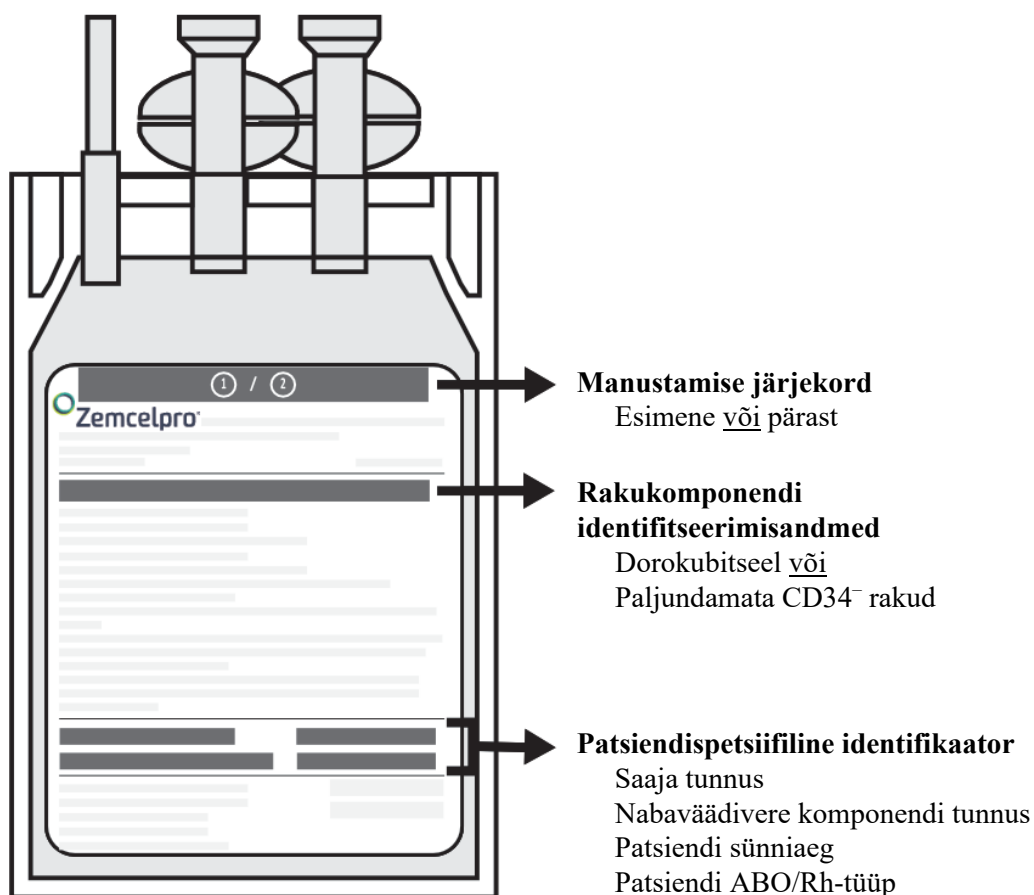
Kui dorokubitseeli ei manustata, ei tohi paljundamata CD34⁺ rakke infundeerida, et vältida ebasoovitavat immuunreaktsiooni.

Infusioonireaktsiooni korral on soovitatav vajaduse korral infusioon peatada ja alustada toetavat ravi (vt lõik 4.4).

Enne infusiooni ei tohi Zemcelprod lahjendada, pesta ega võtta sellest proove.

Ainult intravenoosne. Zemcelpro infusiooniks soovitatakse tsentraalset veenikateetrit.

Joonis 2. Zemcelpro infusioonikott



- Valmistage ette infusioonimaterjal. Kasutama peab lateksivaba voolikut, millel on standardne infusioonifilter (170...260 µm). EI TOHI kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
- Kinnitada tuleb i) patsiendi isikusamasus kotil olevate patsiendiidentifikaatoritega ja ii) rakukomponendi identifitseerimisandmed (dorokubitseel või paljundamata CD34⁺ rakud) (joonis 2).
- Eemaldage ümbris ja kontrollige sulatatud infusioonikoti sisu nähtavate rakukogumite suhtes. Kui esinevad nähtavad rakukogumid, segage koti sisu ettevaatlikult – väikesed rakumaterjali kogumid peaksid ettevaatlikul käsitsi segamisel lagunema. Allesjäänud kogumid jäävad tõhusalt enne infusiooni filtrisse.
- Sulatatud ja kontrollitud koti sisu peab viivitamata infundeerima gravitatsioonivooluga kiirusega ligikaudu 10...20 ml/min. Zemcelpro on stabiilne temperatuurivahemikus 15...30 °C kuni 1 tund pärast sulatamise lõppu.
 - Enne infusiooni täitke kateeter naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
 - Infundeerige kogu infusioonikoti sisu (20 ml/kott).

- Loputage infusioonikotti kaks korda 10...30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega vastuvoolu täitmisega, jälgides, et patsiendile infundeeritaks kõik rakud.
- Infusiooniprotseduuri peab kordama teiste kottidega. Oodake järgmise koti infundeerimisega, kuni on kindel, et eelmine kott on ohutult manustatud.

Ärge infundeerige Zemcelprot, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib või näib olevat muul viisil kahjustatud.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käsitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Zemcelproga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid peab puhastama sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaati ja kõik materjalid, mis on Zemcelproga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmel), peab käitlema ja hävitama kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jäätmel kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1960/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloe väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9 ja seega peab müügiloa hoidja esitama perioodilise ohutusaruande iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Et kinnitada Zemcelpro efektiivsust ja ohutust täiskasvanud patsientidel, kellel on hematoloogilised pahaloolumulised kasvaja, mis vajavad pärast müeloablatiivset konditsioneerivat ravi allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, ja kelle jaoks ei ole saadaval muud tüüpi sobivaid doonorirakke, esitab müügiloa hoidja uuringu ECT-001-CB.002 lõplikud tulemused: II faasi avatud uuring ECT-001-paljudatud vererakkude siirdamise kohta suure riskiga ägeda leukeemia / müelodüsplaasiaga patsientidel.	28. veebruar 2026
Et kinnitada Zemcelpro efektiivsust ja ohutust täiskasvanud patsientidel, kellel on hematoloogilised pahaloolumulised kasvaja, mis vajavad pärast müeloablatiivset konditsioneerivat ravi allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, ja kelle jaoks ei ole saadaval muud tüüpi sobivaid doonorirakke, esitab müügiloa hoidja uuringu ECT-001-CB.004 lõplikud tulemused järgmiselt: II faasi avatud uuring ECT-001-paljudatud vererakkude siirdamise kohta suure ja väga suure riskiga ägeda leukeemia / müelodüsplaasiaga patsientidel.	31. august 2026
Zemcelpro efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks 18...21-aastastel hematoloogiliste pahaloolumuliste kasvajatega patsientidel, kes vajavad pärast müeloablatiivset konditsioneerivat ravi allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist ja kelle jaoks ei ole saadaval muud tüüpi sobivaid doonorirakke, teeb müügiloa hoidja 18...21-aastaste patsientide alarühma analüüsi tulemused uuringust ECT-001-CB.010 ja esitab järgmise: kokkulepitud protokoll kohane prospektiivne randomiseeritud II faasi uuring, mis käsitleb allogeenset SCT-d koos ECT-001-CB paljudatud vererakkude siirdamist ilma seerumravita võrreldes teiste tüvirakkude allikatega lapspatsientidel, kellel on suur risk / refraktoorne / relapseerunud äge müeloidleukeemia.	30. juuni 2030
Zemcelpro efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks ning suure ja väga suure riskiga ägeda leukeemia/müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud patsientidel kasutatavate annuseparameetrite edasiseks hindamiseks esitab müügiloa hoidja uuringu ECT-001-CB.011 tulemused järgmiselt: mitme keskusega prospektiivne randomiseeritud avatud III faasi uuring, milles võrreldi ECT-001-CB (ECT-001-Extended Short Blood Verity) siirdamist parima alternatiivse allogeense tüvirakkude siirdamisega (Hapvo, MMUD) suure riskiga ägeda leukeemia / müelodüsplaasiaga patsientidel, mis tehakse kokkulepitud protokoll kohaselt.	30. juuni 2030
Zemcelpro efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on müeloablatiivse konditsioneerimise ravi järel allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist vajavad hematoloogilised pahaloolumulised kasvaja, kellele ei ole kättesaadaval muud tüüpi sobivad doonorirakud, teeb müügiloa hoidja registriandmete põhjal prospektiivse mittesekkuva uuringu ja esitab selle tulemused ning hindab kokkulepitud protokoll kohaselt iga uuringus osaleva patsiendi jaoks toodetud Zemcelpro partii kohta kogutud annuseparameetreid.	30. juuni 2031. a.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MODPAKI MÕLEMA RAKUKOMPONENDI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml
infusioonidispersioon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

See ravim sisaldab inimpäritolu rakke, mis on võetud doonori nabaväädiverest. Ravim sisaldab kaht rakukomponenti:

- 1) Dorokubitseel (paljundatud CD34⁺ rakud) sisaldab $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku infusioonidispersiooni ml kohta.
- 2) Paljundamata CD34⁻ rakkude komponent sisaldab $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku infusioonidispersiooni ml kohta.

3. ABIAINED

Sisaldab ka humaanalbumiini lahust, dimetüülsulfoksiidi, naatriumkloriidi, kaaliumkloriidi (E508), naatriumglükonaati (E576), naatriumatsetaati (E262) ja magneesiumkloriidi (E511). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Kombineeritud pakend, mis koosneb kuni 4 kotist paljundatud CD34⁺ rakkudest ja 4 kotist paljundamata CD34⁻ rakkudest.

Sisaldus: 20 ml koti kohta.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, tsentraalse veenikateetri kaudu

Manustada intravenoosse infusioonina gravitatsioonivooluga.

Ärge kasutage leukotsüütide sisaldust vähendavat filtrit.

Ühendage infusioonikott lateksivaba voolikuga, kasutades standardset infusioonifiltrit (170...260 µm).

Kinnitage enne infusiooni patsiendi isikusamasus infusioonikotil olevate andmetega.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Manustage kõigepealt kõik dorokubitseeli kotid

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast sulatamist on kõlblikkusaeg 1 tund temperatuurivahemikus 15...30 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida temperatuuril alla –150 °C. Sulatage ravim alles vahetult enne kasutamist. Mitte uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1960/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Saaja tunnus:	Sünniaeg:
Nabaväädivere komponendi tunnus:	ABO/Rh:
Lot:	

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

VAHEPAKENDILE (METALLKASSETILE) KANTAVAD ANDMED

DOROKUBITSEEL (PALJUNDATUD CD34⁺ RAKUD)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml infusioonidispersioon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Dorokubitseel (paljundatud CD34⁺ rakud) sisaldab $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺-rakku infusioonidispersiooni ml kohta.

3. ABIAINED

Sisaldab ka humaanalbumiini lahust, dimetüülsulfoksiidi, naatriumkloriidi, kaaliumkloriidi (E508), naatriumglükonaati (E576), naatriumatsetaati (E262) ja magneesiumkloriidi (E511). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Paljundatud CD34⁺ rakkudega kott X/4

Sisaldus: 20 ml koti kohta.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, tsentraalse veenikateetri kaudu

Manustada intravenoosse infusioonina gravitatsioonivooluga.

Ärge kasutage leukotsüütide sisaldust vähendavat filtrit.

Ühendage infusioonikott lateksivaba voolikuga, kasutades standardset infusioonifiltrit (170...260 µm).

Kinnitage enne infusiooni patsiendi isikusamasus infusioonikotil olevate andmetega.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Manustage ESIMESENA

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast sulatamist on kõlblikusaeg 1 tund temperatuurivahemikus 15...30 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida temperatuuril alla –150 °C. Sulatage ravim alles vahetult enne kasutamist. Mitte uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1960/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Saaja tunnus:	Sünniaeg:
Nabaväädivere komponendi tunnus:	ABO/Rh:
Lot:	

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

VAHEPAKENDILE (METALLKASSETILE) KANTAVAD ANDMED

PALJUNDAMATA CD34⁻ RAKKUDE KOMPONENT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml infusioonidispersioon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Paljundamata CD34⁻ rakkude komponent sisaldab $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku infusioonidispersiooni ml kohta.

3. ABIAINED

Sisaldab ka humaanalbumiini lahust, dimetüülsulfoksiidi, naatriumkloriidi, kaaliumkloriidi (E508), naatriumglükonaati (E576), naatriumatsetaati (E262) ja magneesiumkloriidi (E511). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Paljundamata CD34⁻ rakkudega kott X/4

Sisaldus: 20 ml koti kohta.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, tsentraalse veenikateetri kaudu

Manustada intravenoosse infusioonina gravitatsioonivooluga.

Ärge kasutage leukotsüütide sisaldust vähendavat filtrit.

Ühendage infusioonikott lateksivaba voolikuga, kasutades standardset infusioonifiltrit (170...260 µm).

Kinnitage enne infusiooni patsiendi isikusamasus infusioonikotil olevate andmetega.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Manustada PÄRAST kõigi dorokubitseeli kottide manustamise lõppu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast sulatamist on kõlblikkusaeg 1 tund temperatuurivahemikus 15...30 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida temperatuuril alla –150 °C. Sulatage ravim alles vahetult enne kasutamist. Mitte uuesti külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1960/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Saaja tunnus:	Sünniaeg:
Nabaväädivere komponendi tunnus:	ABO/Rh:
Lot:	

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

INFUSIOONIKOTI ETIKETT – DOROKUBITSEEL (PALJUNDATUD CD34⁺ RAKUD)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml
infusioonidispersioon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Dorokubitseel (paljundatud CD34⁺ rakud) sisaldab $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku
infusioonidispersiooni ml kohta.

3. ABIAINED

Sisaldab ka humaanalbumiini lahust, dimetüülsulfoksiidi, naatriumkloriidi, kaaliumkloriidi (E508),
naatriumglükonaati (E576), naatriumatsetaati (E262) ja magneesiumkloriidi (E511). Lisateabe
saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

1 kott 4 dorokubitseeli kotist
20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, tsentraalse veenikateetri kaudu. Manustada intravenoosse infusioonina
gravitatsioonivooluga.

Ärge kasutage leukotsüütide sisaldust vähendavat filtrit.

Ühendage infusioonikott lateksivaba voolikuga, kasutades standardset infusioonifiltrit (170...260 µm).

Kinnitage enne infusiooni patsiendi isikusamasus infusioonikotil olevate andmetega.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Manustage esimesena

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast sulatamist on kõlblikkusaeg 1 tund temperatuurivahemikus 15...30 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida temperatuuril alla –150 °C. Sulatage ravim alles vahetult enne kasutamist. Mitte uuesti külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1960/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Saaja tunnus:	Sünniaeg:
Nabaväädivere komponendi tunnus:	ABO/Rh:
Lot:	

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

INFUSIOONIKOTI ETIKETT – PALJUNDAMATA CD34⁻ RAKKUDE KOMPONENT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml
infusioonidispersioon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Paljundamata CD34⁻ rakkude komponent sisaldab $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku
infusioonidispersiooni ml kohta.

3. ABIAINED

Sisaldab ka humaanalbumiini lahust, dimetüülsulfoksiidi, naatriumkloriidi, kaaliumkloriidi (E508),
naatriumglükonaati (E576), naatriumatsetaati (E262) ja magneesiumkloriidi (E511). Lisateabe
saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

1 kott 4st paljundamata CD34⁻ rakkude kotist
20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, tsentraalse veenikateetri kaudu

Manustada intravenoosse infusioonina gravitatsioonivooluga.

Ärge kasutage leukotsüütide sisaldust vähendavat filtrit.

Ühendage infusioonikott lateksivaba voolikuga, kasutades standardset infusioonifiltrit (170...260 µm).

Kinnitage enne infusiooni patsiendi isikusamasus infusioonikotil olevate andmetega.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Manustada PÄRAST kõigi dorokubitseeli kottide manustamise lõppu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast sulatamist on kõlblikkusaeg 1 tund temperatuurivahemikus 15...30 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida temperatuuril alla –150 °C. Sulatage ravim alles vahetult enne kasutamist. Mitte uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1960/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Saaja tunnus:	Sünniaeg:
Nabaväädivere komponendi tunnus:	ABO/Rh:
Lot:	

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml
infusioonidispersioon
dorokubitseel / paljundamata CD34⁻ rakud

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zemcelpro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zemcelpro kasutamist
3. Kuidas Zemcelprod kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zemcelprod säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zemcelpro ja milleks seda kasutatakse

Zemcelpro on verepõhine rakuteraapia. See ravim on spetsiaalselt valmistatud teile inimvere tüvirakkudest (vererakud, mis võivad kasvada mis tahes muud tüüpi vererakkudeks), mis võetakse doonori nabaväädiverest. Ravim sisaldab toimeainet dorokubitseel koos muutmata doonorrakkudega (CD34⁻ rakud).

Zemcelprod kasutatakse verevähiga täiskasvanute raviks, kellel on pärast keemiaravi vaja vereloome tüvirakkude siirdamist ja kellel ei ole sobivat kättesaadavat doonorit.

Kuidas Zemcelpro toimib

Selles ravimis sisalduvaid vere tüvirakke muudetakse ja paljundatakse laboris. See tagab nende ravitoime. Enne selle ravimi manustamist antakse teile keemiaravi, mis hävitab teie veres olevad vähirakud. Kui teile manustatakse Zemcelprod, asendavad selles ravimis sisalduvad uued tüvirakud teie enda tüvirakud. See aitab teie immuunsüsteemil (organismi looduslikul kaitsemehhanismil) kaitsta teid verevähi eest või võidelda selle vastu.

Kui teil on küsimusi Zemcelpro toime kohta või selle kohta, miks Zemcelpro teile määrati, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Zemcelpro kasutamist

Teile ei tohi manustada Zemcelprod

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te ei talu sobivat keemiaravi enne Zemcelpro manustamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Zemcelprod valmistatakse konkreetselt teile doonori vererakkudest ja seda tohib manustada ainult teile.

Enne Zemcelpro kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui:

- märkate, et vähktõve sümptomid (nt palavik, nõrkustunne, igemete veritsus või verevalumid) süvenevad;
- teil on infektsiooninähud (nt palavik, köha, külmavärinad, kurguvalu).

Teie arst kontrollib teie kopse, südant, vererõhku, verd üldise tervises seisundi määramiseks ja leukeemia (verevähi) süvenemist.

Zemcelpro manustamise ajal või pärast seda

Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest:

- Pigistustunne rinnus, köha, neelamisraskused, pearinglus, kiired südamelöögid, turse, lööve, sügelus, hingamisraskused selle ravimi kasutamise ajal või pärast seda. Need võivad olla raskete allergiliste või infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid, mille tõttu tuleb ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 3 „Kuidas Zemcelprod manustatakse“).
- Palavik, mis võib olla nakkuse sümptom. Pärast ravi Zemcelproga mõõtke kehatemperatuuri kaks korda ööpäevas 3...4 nädalat. Kui teie temperatuur on kõrge, pöörduge otsekohe oma arsti poole, sest mõni infektsioon võib olla eluohtlik.
- Kõhulahtisus, palavik, lööve, tundmatu põhjusega kaalutõus või kollased silmavalged (ikterus). Need võivad olla raskete seisundite, siirik-peremees-vastu haigus või siirdumise sündroomi sümptomid. Need võivad olla eluohtlikud ja vaja võib olla lisaravi.
- Üldine halb enesetunne, lümfinäärmete turse, kehakaalu langus või naha ja silmade kollasus. Need võivad olla sekundaarse vähktõve, näiteks siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse häire nähud. Teie arst võib teha lisaanalüüse.
- Raskendatud hingamine, valu rinnus, palavik, verirõga võivad olla kopsualveoolide verejooksu tunnused. Kopsualveoolide verejooks võib olla eluohtlik ja vajalik võib olla lisaravi.
- Raskendatud hingamine, köha ja palavik võivad olla pneumoniidi (kopsupõletiku) tunnused. Pneumoniit, sealhulgas krüptogeenne organiseeruv pneumoonia ja idiopaatiline pulmonaalne sündroom, võib olla eluohtlik ja vajalik võib olla lisaravi.
- Korduvad infektsioonid võivad olla hüpogammaglobulineemia nähud ja vajalik võib olla lisaravi.
- Ikterus, maksa valulikkus (paremal pool roiete all), vedelik kõhus ja äkiline kaalutõus võivad olla venooclusiivse haiguse tunnused, mis võivad vajada eriravi.
- Oksendamine, verine kõhulahtisus, kõhuvalu, palavik, külmavärinad ja peavalu võivad olla hemolüütilis-ureemilise sündroomi tunnused.
- Rasked või sagedad verejooksud või infektsioonid võivad viidata siiriku puudulikkusele, mis on eluohtlik seisund, mis nõuab erilist tähelepanu.

Zemcelprod valmistatakse annetatud inimverest. Mõne inimverest saadud ravimiga on saajatele edasi kantud teatud viirusi (nt HIV, B- või C-hepatiit) või need võivad olla seotud doonoriga seotud teoreetiliste riskidega (nt pahaloomulised kasvaja või geneetilised haigused), kuigi risk on väike. Nii doonoreid kui ka annetatud verd kontrollitakse viiruste suhtes, et hoida ülekandumise risk väiksena. Kui teil on selle riskiga seoses küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Pärast Zemcelpro manustamist jälgib arst teie vererakkude arvu regulaarselt, sest teie vererakkude ja muude vererakkude arv võib väheneda.

Enne vere, elundite, kudede või rakkude annetamist pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Zemcelprod ei soovitata kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, sest selle vanuserühma kogemused on piiratud.

Muud ravimid ja Zemcelpro

Enne Zemcelpro kasutamist teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas elusvaktsiine ja käsimüügiravimeid, sest teised ravimid võivad mõjutada Zemcelpro toimet.

Rasedus ja imetamine

Zemcelprod ei soovitata kasutada raseduse ja imetamise ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.

Zemcelpro toime raseduse ajal ei ole teada. See ravim võib kahjustada loodet või vastsündinut/imikut.

- Kui te pärast ravi selle ravimiga rasestute või arvate, et võite olla rase, pidage viivitamata nõu oma arstiga.
- Kui olete rasedumisvõimeline naine, tehakse teile enne ravi algust rasedustest. Zemcelprod tohib manustada üksnes siis, kui tulemused näitavad, et te ei ole rase.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. See ravim võib kahjustada teie imetavat imikut.

Kontratseptsioon

Zemcelprod saanud viljakas eas mehed ja naised peavad kasutama efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid. Rääkige nendest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas Zemcelpro mõjutab teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Koos Zemcelproga kasutatavad ravimid võivad põhjustada väsimust või vähendada erksust. Ravimi võtmise algperioodil ärge juhtige autot ega töötage ohtlikel elukutsetel või tegevustes, näiteks käitage raskeid või potentsiaalselt ohtlikke masinaid.

Zemcelpro sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)

Ravim sisaldab 477 mg naatriumi ühes annuses. See on võrdne 15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Teid tuleb infusiooni ajal hoolikalt jälgida.

Ravim sisaldab vähem kui 1,3 mmol (50 mg) kaaliumi ühes annuses, st on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

See ravim sisaldab ka DMSO-d, mis võib põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone.

3. Kuidas Zemcelprod kasutatakse

Zemcelprod manustab teile arst kvalifitseeritud siirdamiskeskuses.

Ravi Zemcelproga on ühekordne. Enne Zemcelpro manustamist määrab arst teile ravi, mida nimetatakse konditsioneerivaks raviks, et valmistada organismi ette tüvirakkude siirdamiseks.

30...60 minuti jooksul enne Zemcelpro manustamist võidakse teile anda muid ravimeid. See aitab ennetada infusioonireaktsioone ja palavikku (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Zemcelpro kasutamist“). Nende teiste ravimite hulka võivad kuuluda palavikuvastased ravimid, histamiini antagonistid (allergiavastased ained) ja oksendamisevastased ravimid. See võib hõlmata ka kortikosteroide, et vähendada infusioonireaktsiooni tõenäosust.

Kuidas Zemcelprod manustatakse

- Teie arst kontrollib, kas Zemcelpro infusioonikottide individuaalsed patsienditunnused vastavad teie andmetele.

- Arst manustab ravimit teile veeniinfusioonina (tilgutiga) vooliku kaudu.
- Teile manustatakse 1...4 kotikest, mis sisaldavad toimeainet (dorokubitseel, mis koosneb laboris kasvatatud ja paljundatud rakkudest. See on paljundatud komponent), millele järgneb 4 muutmata doonorakkude kotti (see on paljundamata komponent). Infusiooniaeg varieerub, kuid tavaliselt kestab iga koti infusioon alla 15 minuti.
- Infusiooni ajal kontrollib arst, kas teil on hingamisraskusi või peapööritust (allergilise reaktsiooni võimalikud sümptomid) (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Zemcelpro kasutamist“). Teatud juhtudel võib Zemcelpro infusiooni katkestada.

Pärast Zemcelpro manustamist

Siirdamisprotseduuri osana antakse teile ravimit, mis vähendab siirik-peremees-vastu haiguse riski. See on tüsistus, mis tekib, kui nabaväädivere tüvirakud peavad patsiendi organismi võõraks ja ründavad seda. Ravimit tohib esialgu manustada tsentraalse veenikateetri kaudu (peenikese vooliku kaudu suurde veeni, nimetatakse ka keskliiniks) ja seejärel muuta tableti ravimvormiks, kui saate ravimit võtta suu kaudu.

Teile antakse ka ravimit, mis aitab teie vererakkudel taastuda nii kiiresti kui võimalik ning paneb luuüdi tootma vere valgeliblesid, mida on vaja infektsioonide vastu võitlemiseks ja nende ennetamiseks. Seda ravimit manustatakse teile tsentraalse veenikateetri kaudu või nahaaluse süstena järgmisel päeval pärast Zemcelpro manustamist. Teile manustatakse ravimit iga päev, kuni teie vere valgeliblede sisaldus on taastunud.

Enne ja pärast Zemcelpro manustamist

Arst soovib teil viibida haiglaravil ühe nädala enne infusiooni, et saaksite ettevalmistavat ravi, ja 3...4 nädalat pärast Zemcelpro manustamist. Pärast haiglas viibimist palub arst teil regulaarselt osaleda järelkontrollis. See võimaldab teie arstil kontrollida, kas teie ravi toimib, ja aidata teid mis tahes kõrvalnähtude tekkimisel.

Kui teil jääb vastuvõtuaeg vahele, pöörduge otsekohe oma arsti poole või haiglasse.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enne ravi alustamist arutab arst selle ravimi kasutamise riske.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib pärast Zemcelpro infusiooni mõni järgmistest rasketest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Lümfotsüütide arv on ebanormaalselt väike (lümfopenia). Lümfotsüüdid on teatud leukotsüüdid (vere valgelibled). See võib suurendada infektsiooni riski.
- Vere punaliblede (erütrotsüütide) arvu vähenemine (aneemia) Nähud on muu hulgas kahvatu nahk, nõrkus ja õhupuudustunne.
- Neutrofiilide (teatud valgeliblede) ebanormaalselt väike arv (neutropeenia); See võib suurendada infektsiooni riski.
- Vere hüübimist soodustavate vererakkude trombotsüütide (vereliistakute) vähesus (trombotsütopeenia). Nähud on muu hulgas liigne või pikaajaline verejooks ja verevalumid.
- Vere valgeliblede (leukotsüütide) vähesus (leukopeenia)
- Neutrofiilide ebanormaalselt väike sisaldus koos palavikuga (febriilne neutropeenia)
- Siirik-peremees-vastu haigus (seisund, mille korral siiratud rakud ründavad teie organismi enda rakke). Sümptomid on lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, sealhulgas veriroe.
- Sagedad ja püsivad infektsioonid, mida põhjustab antikehade vähenemine veres (hüpogammaglobulineemia)
- Siirdumise sündroom (tüvirakkude siirdamise tüsistus). Sümptomid on näiteks kõha, palavik, raskendatud hingamine, lööve

- Bakterite põhjustatud infektsioonid
- Viiruste põhjustatud infektsioonid
- Kopsupõletik (kopsuinfektsioon), mis põhjustab raskendatud hingamist, rindkerevalu, palavikku, köha
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks, teatage sellest kohe oma arstile.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Suuhaavandid, suuverejooks, igemete põletik (stomatiit)
- Kõhuvalu
- Palavik
- Väsimus
- Veresooni ummistav maksahaigus (veno-oklusiivne maksahaigus). Sümptomid on näiteks ikterus, maksa valulikkus (paremal roiete all), vedelik kõhus, kehakaalu tõus
- Seeninfektsioonid
- Vereanalüüsi ebanormaalsed tulemused (väike CD34 lümfotsüütide arv – CD4 lümfotsüütide vähenemine, immunoglobuliinide väike sisaldus – immunoglobuliinide vähenemine);
- Maksaensüümide suur sisaldus veres (alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine). See näitab, et teie maks ei pruugi normaalselt toimida.
- Söögiisu vähenemine
- Vere suur glükoosisisaldus (hüperglükeemia)
- Vere väike kaaliumi- (hüpokaleemia) ja fosforisisaldus (hüpopofosfateemia). Need näitavad, et neerud ei pruugi normaalselt toimida.
- Luuvalu
- Lihasenõrkus
- Vere valgeliblede kontrollimatult suur sisaldus (siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire). Võimalikud tursunud lümfisõlmede nähud, palavik, öine higistamine, kehakaalu langus, väsimus, üldine ebamugavustunne
- Peavalu
- Äge neerukahjustus. Neerutalitluse häired on näiteks kuseerituse vähesus või puudumine, jalgade ja jalalabade turse, väsimus, raskendatud hingamine, segasus, iiveldus
- Põiepõletik, mille tagajärjel tekib verejooks (hemorraagiline tsüstiit). Sümptomid on näiteks veri uriinis, verehüübed uriinis, valulik urineerimine, palavik, urineerimispakitsus või -peetus.
- Kopsupõletik (krüptogeenne organiseeriv pneumoonia (pneumoniit)). Sümptomid on näiteks raskendatud hingamine, kuiv köha, palavik, väsimus, palavik, isutus
- Ninaverejooks
- Kopsuverejooks (kopsualveoolide verejooks). Sümptomid on köha, palavik, valu rinnus, veriköha
- Kopsuvereringe ummistus (kopsuemboolia). Sümptomid on näiteks äkiline raskendatud hingamine, valu rinnus, ärevus, palavik, köha
- Nahalööve (makulopapulöosne lööve)
- Kõige väiksemate veresoonte kahjustused (mikroangiopaatia). Sümptomid on näiteks valu rinnus, ebamugavustunne, raskendatud hingamine, väsimus.
- Siiriku puudulikkus. Sümptomid on näiteks rasked või sagedad verejooksud või infektsioonid.
- Oksendamine, verine kõhulahtisus, kõhuvalu, palavik, külmavärinad ja peavalu võivad olla hemolüütilise-ureemilise sündroomi tunnused.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 patsiendil 100-st)

- Väsimus või nõrkus, kahvatu nahk ja kergesti tekkivad verevalumid või verejooksud võivad olla vererakkude vähesuse või väikeste trombite nähud (autoimmuunne hemolüütiline aneemia, tsütopeenia, trombootiline mikroangiopaatia)
- Valu rinnus, südame rütmihäired, südamepõletik või -nõrkus ja raskendatud hingamine (stenokardia, kodade virvendus, kodade laperdus, perikardiit, parema vatsakese düsfunktsioon)
- Sagedad infektsioonid, väsimus ja kerge verevalum või verejooks võivad viidata luuüdi puudulikkusele või ebanormaalsetele rakugeenidele (aplaasia, tsütogeneetiline häire)
- Kuulmiskadu (hüpoakuusia)
- Väsimus või nõrkus, isu soolase toidu järele võivad olla neerupealise eritavate hormoonide väikese sisalduse nähud (neerupealiste puudulikkus)
- Kõhuvalu või kõhukrampid, kõhulahtisus või kõhukinnisus, kaalulangus või isutus võivad olla sooleprobleemide tunnused (anaalstenoos, koliit, enterokoliit, tühisoole perforatsioon, malabsorptsioon, soole pneumatoos).
- Turse, väsimus ja suu-/soolelimaskesta valu (generaliseerunud turse, halb enesetunne, limaskestapõletik)
- Hüperbilirubineemia tunnusteks võivad olla kollased silmavalged (ikterus), tume uriin
- Vereanalüüsides muutused või kopsu- või südamealatluse muutused (vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse vähenemine, süsinikmonoksiidi difusiooni mahu vähenemine, tsütomegaloviiruse analüüsi positiivne tulemus, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil, hemoglobiinisalduse vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine)
- Janu või suukuivus, pearinglus või segasus, peavalu või iiveldus võivad viidata organismi vedelikupuudusele või vere vähenenud soolasisaldusele (dehüdratsioon, hüponatreemia).
- Nekrootiline nahk või lihaskude (pehmete kudede nekroos)
- Äkiline nõrkus või tuimus, kõne- või mõistmishäired, segasus võivad viidata insuldi või ajutalitluse probleemidele (tserebrovaskulaarne sündmus, entsefalopaatia)
- Segasus, desorientatsioon või korduvad mõtted / korduvkäitumine (deliirium, obsessiiv-kompulsiivne häire)
- Turse, uriinierituse vähenemine, kõrge vererõhk võivad olla neere kahjustavate väikeste trombite nähud (neerude piiratud trombootiline mikroangiopaatia)
- Raskendatud hingamine, valu rinnus või kõha võivad viidata kopsupõletikule, vedelikule kopsus või kopsu kollapsile (idiopaatiline pneumooniasündroom (pneumoniit), kopsuinfiltratsioon, pneumotooraks)
- Punane põletikuline nahk, sügelus- või põletustunne, lööve võivad olla ekseemi, aknetaolise dermatiidi, sügeluse nähud
- Käärsoole täielik või osaline kirurgiline eemaldamine (kolektoomia)
- Pearinglus, väsimus, nägemise ähmastumine ja lokaliseeritud turse, muhk või verevalumid võivad olla vererõhu languse ja mittespetsiifiliste häirete, hematoomi, hüpotensiooni, ortostaatilise hüpotensiooni nähud

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zemcelprod säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele ja apteekritele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud infusioonikoti etiketil pärast märget „Kõlblik kuni:“.

Hoida ja transportida temperatuuril alla –150 °C. Ärge sulatage ravimit, enne kui see on kasutamiseks valmis. Kasutada 1 tunni jooksul pärast sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikotid on kahjustatud või lekivad.

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutatud ravimite või jäätmematerjali puhul tuleb järgida kohalikke nõudeid bioloogiliste jäätmete käitlemise kohta.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zemcelpro sisaldab

Zemcelpro on krüosäilitatud allogeenne hematopoeetiline tüvi- ja eellasrakuteraapia, mis sisaldab kaht rakukomponenti, nimelt paljundatud ja paljundamata komponenti, mis on saadud samast patsiendispetsiifilisest nabaväädivere ühikust (CBU).

- Paljundatud komponent, mida nimetatakse dorokubitseeliks, mis on paljundatud CD34⁺ rakud, koosneb CD34⁺ fraktsioonist, mida on paljundatud *ex vivo* UM171 juuresolekul. See komponent on pakendatud kuni nelja kotti, mis sisaldavad vähemalt $0,23 \times 10^6$ elujõulist CD34⁺ rakku/ml, suspendeerituna dimetüülsulfoksiidi (DMSO) lahuses.
- Paljundamata komponent, mida nimetatakse paljundamata CD34⁻ rakkudeks, koosneb CD34⁻ fraktsioonist, milles on CD3⁺ rakud aktiivne fraktsioon. See komponent on pakendatud nelja kotti, mis sisaldavad vähemalt $0,53 \times 10^6$ elujõulist CD3⁺ rakku/ml, suspendeerituna dimetüülsulfoksiidi (DMSO) lahuses.

Teised koostisosad on humaanalbumiini lahus, dimetüülsulfoksiid, naatriumkloriid, kaaliumkloriid (E508), naatriumglükonaat (E576), naatriumatsetaat (E262) ja magneesiumkloriid (E511). Vt lõik 2 „Zemcelpro sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)“.

Kuidas Zemcelpro välja näeb ja pakendi sisu

Zemcelpro on rakudispersioon intravenoosseks infusiooniks.

Paljundatud CD34⁺ rakkude komponent on värvitu kuni veidi kollakas rakudispersioon. Paljundamata CD34⁻ rakkude komponent on punakas rakudispersioon.

Zemcelprod turustatakse ühe individuaalse raviannusena, mis koosneb kuni kaheksast (8) infusioonikotist, igaüks 20 ml, neljast (4) paljundamata CD34⁻ rakkudega kotist ja kuni neljast (4) dorokubitseeli kotist.

Müügiloo hoidja ja tootja

Cordex Biologics International Inc.
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road
Dublin, Iirimaa
Tel: 353 1 905 3140
E-post: info@cordexbio.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravimil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Zemcelprod peab hoonesiseselt transportima suletud, purunemis- ja lekkimiskindlates konteinerites.

Zemcelprod peab transportima mahutis, mille temperatuur on alla -150°C , ning seda tuleb käsitseda asjakohaste kaitseprillide ja -kinnastega.

Ravim sisaldab inimvererakke. Zemcelprod käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseelne ettevalmistus

Zemcelpro koosneb kahest (2) allogeensest hematopoeetilisest rakukomponendist:

- Dorokubitseel (paljundatud CD34^{+} rakud)
- Paljundamata CD34^{-} rakud

Infundeeritavate dorokubitseelikottide (1...4 kotti) arvu ja paljundamata CD34^{-} rakkude kottide (alati 4 kotti) arvu kinnitamine peab toimuma infusiooniks vabastamise sertifikaadi (RfIC) alusel. Infusiooniks vabastamise sertifikaat hõlmab mõlemat komponenti.

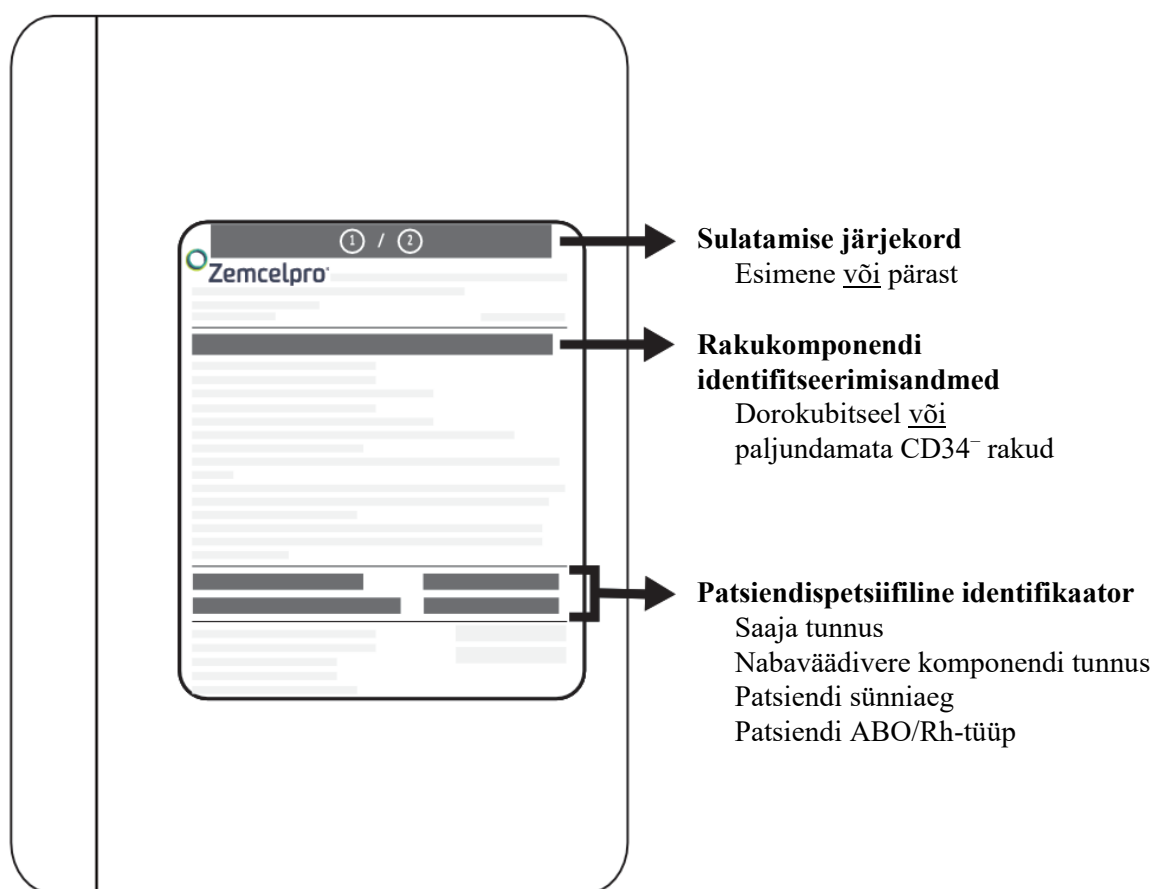
Esimesena infundeeritakse dorokubitseel, seejärel paljundamata CD34^{-} rakud. Paljundamata CD34^{-} rakud on soovitatav infundeerida dorokubitseeliga samal päeval, kuid hiljemalt järgmisel päeval.

Korraldage Zemcelpro sulatamise ja infusiooni ajastus järgmiselt: kinnitage patsiendi eelnev valmisolek infundeerimiseks ja kohandage Zemcelpro sulatamise algusaega nii, et see oleks infundeerimiseks kättesaadav, kui patsient on valmis.

Sulatamine

Enne Zemcelpro sulatamist kinnitage patsiendi isik ja infusioonikottide arv vastavalt infusioonitõendile (RfIC). Sulatage kõik määratud dorokubitseeli kotid enne paljundamata CD34^{-} rakkude kotte. Sulatage korraga üks (1) kott. Oodake järgmise koti sulatamisega seni, kuni on kindel, et eelmine kott on ohutult manustatud.

Joonis 1. Zemcelpro säilituskassett



- Võtke säilituskassett krüokonteinerist välja. Kinnitage i) patsiendi isikusamasus kassetil olevate patsiendiidentifikaatoritega ja ii) rakukomponendi identifitseerimisandmed (dorokubitseel või paljundamata CD34⁺ rakud) (joonis 1).
- Pärast kassetide kontrollimist eemaldage infusioonikott kohe kassetist. Kinnitage i) patsiendi isikusamasus infusioonikotil olevate patsiendiidentifikaatoritega ja ii) rakukomponendi identifitseerimisandmed (dorokubitseel või paljundamata CD34⁺ rakud) (joonis 2).
- Kontrollige enne sulatamist, et infusioonikott/-kotid ei ole kahjustatud ega pragudega. Kui kott on kahjustatud, ärge infundeerige selle sisu.
- Asetage suletud välispakendis olev infusioonikott kohe 37 °C veevanni. Kui on tekkinud poolvedel konsistents, hakake kotti ettevaatlikult mudima, kuni jääkristallid kaovad. Kogu sulamine kestab ligikaudu 2...5 minutit kotti kohta.
- Eemaldage kott veevannist. Kui infusioonikott on sulanud, tuleb see infundeerida võimalikult kiiresti. On tõestatud, et Zemcelpro on stabiilne temperatuurivahemikus 15...30 °C kuni 1 tunni. Enne infusiooni ärge lahjendage ega peske Zemcelprod ega võtke sellest proove.
- Kui ravimit ei valmistata patsiendi voodi kõrval, viige ravim voodi juurde toatemperatuuril, suletud karbis/kotis, et kaitsta ravimit teisaldamise ajal.

Ärge infundeerige Zemcelprot, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib või näib olevat muul viisil kahjustatud.

Manustamine

Zemcelpro ühekordse annuse manustamiseks peab infundeerima määratud arvu dorokubitseeli kotte

(1...4 kotti) ja paljundamata CD34⁺ rakkude kotte (alati 4 kotti). Manustatavate infusioonikottide koguarvu peab kinnitama infusiooniks vabastamise sertifikaadil oleva patsiendispetsiifilise teabe järgi.

Esimesena infundeeritakse dorokubitseel, seejärel paljundamata CD34⁺ rakud. Paljundamata CD34⁺ rakud on soovitatav infundeerida dorokubitseeliga samal päeval, kuid hiljemalt järgmisel päeval.

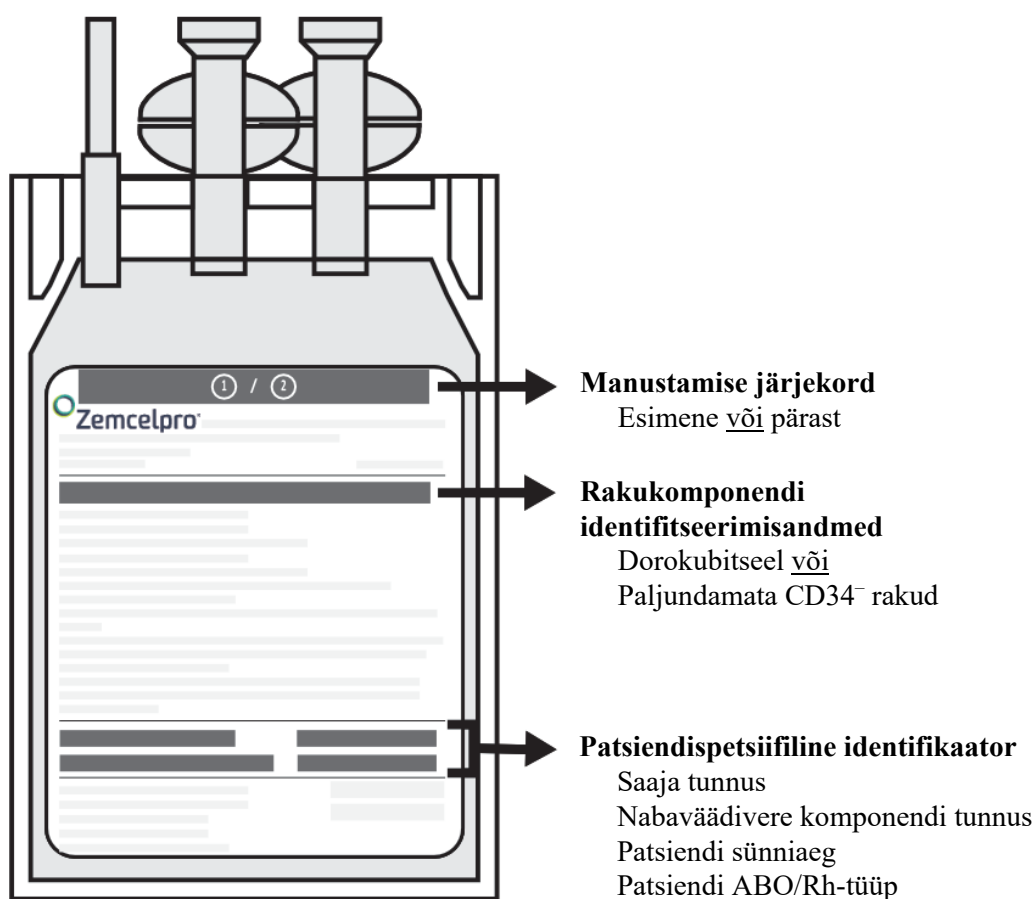
Kui dorokubitseeli ei manustata, ei tohi paljundamata CD34⁺ rakke infundeerida, et vältida ebasoovitavat immuunreaktsiooni.

Infusioonireaktsiooni korral on soovitatav vajaduse korral infusioon peatada ja alustada toetavat ravi (vt lõik 4.4).

Enne infusiooni ei tohi Zemcelprod lahjendada, pesta ega võtta sellest proove.

Ainult intravenoosne. Zemcelpro infusiooniks soovitatakse kasutada tsentraalset veenikateetrit.

Joonis 2. Zemcelpro infusioonikott



- Valmistage ette infusioonimaterjal. Kasutama peab lateksivaba voolikut, millel on standardne infusioonifilter (170...260 µm). EI TOHI kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
- Kinnitada tuleb i) patsiendi isikusamasus kotil olevate patsiendiidentifikaatoritega ja ii) rakukomponendi identifitseerimisandmed (dorokubitseel või paljundamata CD34⁺ rakud) (joonis 2).
- Eemaldage ümbris ja kontrollige sulatatud infusioonikoti sisu nähtavate rakukogumite suhtes. Kui esinevad nähtavad rakukogumid, segage koti sisu ettevaatlikult – väikesed rakumaterjali kogumid peaksid ettevaatlikul käsitsi segamisel lagunema. Allesjäänud kogumid jäävad tõhusalt enne infusiooni filtrisse.

- Sulatatud ja kontrollitud koti sisu peab viivitamata infundeerima gravitatsioonivooluga kiirusega ligikaudu 10...20 ml/min. Zemcelpro on stabiilne temperatuurivahemikus 15...30 °C kuni 1 tund pärast sulatamise lõppu.
 - Enne infusiooni täitke kateeter naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
 - Infundeerige kogu infusioonikoti sisu (20 ml/kott).
 - Loputage infusioonikotti kaks korda 10...30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega vastuvoolu täitmisega, jälgides, et patsiendile infundeeritaks kõik rakud.
- Infusiooniprotseduuri peab kordama teiste kottidega. Oodake, kuni järgmine kott on sulanud, ja infundeerige, kui on kindel, et eelmise koti sisu on ohutult manustatud.

Ärge infundeerige Zemcelprot, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib või näib olevat muul viisil kahjustatud.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käsitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Zemcelproga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid peab puhastama sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaati ja kõik materjalid, mis on Zemcelproga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), peab käitlema ja hävitama kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruanDES.