

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml
infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Zemcelpro on pakastettu allogeeninen hematopoieettinen kanta- ja esisoluhuolto, joka sisältää kaksi solukomponenttia, eli laajennetun ja laajentamattoman komponentin, jotka on johdettu samasta potilaskohtaisesta napaverivalmisteesta (CBU).

Laajennettu komponentti, johon viitataan nimellä dorokubiseeli ja joka koostuu laajennetuista CD34⁺-soluista, muodostuu CD34⁺-fraktiosta, joka on laajennettu *ex-vivo* UM171:n läsnä ollessa.

Laajentamaton komponentti, johon viitataan nimellä laajentamattomat CD34⁻-solut, muodostuu CD34⁻-fraktiosta, jonka aktiivinen osa CD3⁺-solut ovat.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Dorokubiseeli

Jokainen potilaskohtainen Zemcelpro-infusiopussi sisältää eräkohtaisen pitoisuuden *ex-vivo* UM171:llä laajennetuilla CD34⁺-soluilla rikastettua populaatiota. Lääkevalmiste on pakattu enintään neljään infusiopussiin, jotka sisältävät elinkykyisiä CD34⁺-soluja infuusioidispersiona, jonka vahvuus on vähintään $0,23 \times 10^6$ elinkykyistä CD34⁺-solua/ml suspendoituna dimetyylisulfoksidiliuokseen (DMSO-liuokseen).

Yksi infusiopussi sisältää 20 ml infuusioliuosta varten tarkoitettua dispersiota.

Laajentamattomat CD34⁻-solut

Jokainen potilaskohtainen infusiopussi sisältää eräkohtaisen pitoisuuden laajentamattomia CD34⁻-soluja. Lääkevalmiste on pakattu neljään infusiopussiin, jotka sisältävät elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml infuusioidispersiona, jonka vahvuus on vähintään $0,53 \times 10^6$ -solua/ml suspendoituna dimetyylisulfoksidiliuokseen (DMSO).

Yksi infusiopussi sisältää 20 ml infuusioliuosta varten tarkoitettua dispersiota.

Kvantitatiiviset tiedot

Lääkevalmisteiden kunkin solukomponentin määrälliset tiedot, mukaan lukien eräkohtainen pitoisuus ja annettavien infusiopussien määrä, ovat lääkevalmisteiden mukana seuraavassa infuusion luovutussertifikaatissa (RfIC). Kummallekin solukomponentille on yksi luovutussertifikaatti (ks. kohta 6).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 477 mg natriumia, 50 mg kaliumia ja 10 % v/v DMSO:ta annosta kohti (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio

Dorokubiseeli

Väritön tai hieman kellertävä infuusioidispersio.

Laajentamattomat CD34⁻-solut

Punertava soludispersio infuusiota varten.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zemcelpro on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joiden hematologiset syövät edellyttävät allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa myeloablatiivisen esihoidon jälkeen ja joille ei ole saatavilla muunlaisia sopivia luovuttajan soluja.

4.2 Annostus ja antotapa

Zemcelpro on annettava hyväksytyssä hoitokeskuksessa, jossa on saatavilla hematopoieettisten kantasolujen siirtoa koskevaa asiantuntemusta. Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta pahanlaatuisten hematologisten sairauksien hoidosta.

Annostus

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on laajennettuja CD34⁺-soluja sisältävä infuusioidispersio, joka on 1–4 infuusiopussissa ja laajentamattomia CD34⁻-soluja sisältävä infuusioidispersio, joka on 4 infuusiopussissa.

Tavoiteannos on $0,4\text{--}7,5 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/kg laajennetun CD34⁺-solukomponentin (dorokubiseeli) osalta ja $\geq 0,52 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/kg laajennetun CD34⁻-solukomponentin osalta.

Katso annosta koskevat lisätiedot valmisteen mukana toimitetusta infuusion luovutussertifikaatista (RfIC).

Napaverivalmisteen valinta

Lääkkeen määrääjän tulee valita laajentamiseen käytettävä erytrosyyttidepletoitu napaverivalmiste (CBU) noudattaen kuitenkin HL-antigeenin yhteensopivuuden ja soluannoksen (ts. CD34-resultantin (ennen pakastamista) solumäärän $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg ja kokonaistumasolumäärään (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg) vähimmäisvaatimuksia. Suositeltavaa on, että vähintään neljä kuudesta HLA--antigeenistä (HLA-A-antigeenit, HLA-B-antigeenit ja HLA-DRB1-alleelit) ovat yhteensopivia, ja tavoitteena on kuusi kahdeksasta HLA-antigeenistä (suuren resoluution tyyppitys). Zemcelpron valmistuksessa lähtöaineena käytetyn yksittäisen napaverivalmisteen HLA-tyypitys- ja tumasolusisältö on esitetty mukana tulevassa luovutussertifikaatissa.

Myeloablatiivinen esihoido (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia)

Asianmukainen myeloablatiivinen esihoito on annettava laitoksen ohjeiden mukaisesti. Valitun hoito-ohjelman on oltava intensiivisyydeltään joko korkea- tai kohtalainen, eli kantasolusiirron esihoidon voimakkuuden (TCI) on oltava vähintään 2,5. Esihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin on varmistettu, että potilaskohtainen Zemcelpro on saatavilla elinsiirtokeskuksessa. Antitymosyyttiglobuliinin (ATG:n) lisäämistä hoitoon ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ehkäisevä ja tukeva hoito siirrekomplikaatioiden ehkäisyssä

Siirrekomplikaatioiden (esim. käännteishyljinnän ja infektion) ennaltaehkäisyä tukevat hoidot on annettava laitoksen ohjeiden mukaisesti. Takrolimuusi ja mykofenolaattimofetiili-yhdistelmä on suositeltava käännteishyljinnän ehkäisyhoito.

Heti kantasolusiirron jälkeen granulosityttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän (G-CSF:n) antamista suositellaan neutropenian ja infektion riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys

On suositeltavaa, että antipyreettejä, histamiiniantagonisteja ja pahoinvointilääkkeitä annetaan esilääkityksenä paikallisten hoitosuosittelujen mukaisesti 30–60 minuuttia ennen Zemcelpro-infusion antamista molempien Zemcelpro-fraktioiden mahdollisen infuusioreaktion pienentämiseksi. Lisäksi ennen Zemcelpron laajentamattoman CD34-komponentin antamista suositellaan esilääkitystä kortikosteroideilla, jotta infuusioreaktion mahdollisuutta voidaan vähentää, jos HL-antigeenin kudossopeutuvuus on merkittävä.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Zemcelpron turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden (vähintään 65-vuotiaiden) potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Zemcelproa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaat on arvioitava munuaisten vajaatoiminnan suhteen, jotta siirteen käyttökelpoisuus voidaan määrittää.

Maksan vajaatoiminta

Zemcelproa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Potilaat on arvioitava maksan vajaatoiminnan osalta siirtokelpoisuuden määrittämiseksi.

Pediatriset potilaat

Zemcelpron turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Määrätty määrä dorokubiseelia (1–4 pussia) ja laajentamattomia CD34⁺-soluja (aina 4 pussia) on infusoitava, jotta Zemcelpro-kerta-annos on täydellinen. Annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on varmistettava potilaskohtaisista luovutussertifikaatin tiedoista.

Dorokubiseeli annetaan ensin infusiona, jonka jälkeen infusoidaan laajentamattomat CD34⁺-solut. Suosituksena on, että laajentamattomat CD34⁺-solut infusoidaan samana päivänä kuin dorokubiseeli mutta viimeistään seuraavana päivänä.

Jos dorokubiseelia ei anneta, laajentamattomia CD34⁺-soluja ei saa infusoida, jotta vältetään ei-toivotut immuunireaktiot.

Infuusioreaktion yhteydessä on suositeltavaa keskeyttää infusio ja aloittaa tarvittaessa tukihoito (ks. kohta 4.4).

Älä laimenna Zemcelprota tai pese sitä tai ota näytettä Zemcelprosta ennen infuusiota.

Vain laskimoon. Zemcelpro-infuusiota varten suositellaan keskuslaskimokatetria.

- Valmistelet infuusiomateriaali. Käytettävien letkustojen on oltava lateksittomia, ja niissä on oltava tavanomainen infuusiosuodatin (170–260 µm). ÄLÄ käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.
- Varmista i) potilaan henkilöllisyys pussissa olevilla potilastunnisteilla ja ii) solukomponentin tunnistetiedot (dorokubiseeli tai laajentamattomat CD34⁺-solut).
- Poista suojapakkaus ja tarkasta, ettei sulatetun infuusiopussin sisällössä ole näkyviä solukasautumia. Jos valmisteessa on näkyviä soluaggregaatteja, sekoita pussin sisältö varovasti. Pienien soluggregaattien pitäisi liueta varovasti käsin sekoittaen. Jäljelle jääneet aggregaatit saadaan tehokkaasti poistettua suodattamalla ennen infuusiota.
- Sulatettu ja tarkastettu pussi on infusoitava viipymättä noin nopeudella 10–20 ml minuutissa painovoimaisella virtauksella. Zemcelpro on stabiili 15–30 °C:n lämpötilassa enintään tunnin ajan sulatuksen päättymisen jälkeen.
 - Täytä infuusioletkusto natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä ennen infuusiota (praimaus).
 - Infusoi infuusiopussin koko sisältö (20 ml pussia kohti).
 - Huuhtelet infuusiopussi kahdesti 10–30 ml:lla natriumkloridi-injektioliuosta, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9 %). Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiossa kaikki solut.
- Infuusio on toistettava muiden pussien osalta. Seuraavaa pussia ei saa sulattaa eikä infusoida ennen kuin on varmistettu, että edellinen pussi on annettu turvallisesti potilaalle.

Älä infusoi Zemcelproa, jos infuusiopussi on vaurioitunut tai vuotaa tai jos se vaikuttaa muuten vahingoittuneelta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle
Myeloablatiivisen kemoterapian vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Jäljitettävyysvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Taudinaiheuttajan siirtyminen

Tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Napaverivalmisteesta seulotaan seuraavat virukset: ihmisen immuunikatovirus (HIV) 1 ja HIV 2, hepatiitti B ja hepatiitti C, ihmisen T-lymfotrooppinen virus (HTLV) I ja HTLV II, syfilis ja sytomegalovirus (CMV). Tietyt äidin virukset voidaan dokumentoida osana lääketieteellistä historiaa, kuten tarttuva spongiforminen enkefalopatia (TSE), Epstein-Barrin virus (EBV), toksoplasma, hepatiitti E ja malaria. Napaveripankit dokumentoivat myös, ettei vauvalla ole yhtään löydöstä, joka viittaisi napaverivalmisteen kautta mahdollisesti tarttuvaan tautiin.

Testitulokset löytyvät myös valmisteen mukana seuraavista asiakirjoista.

Tämän vuoksi Zemcelpro-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektiioireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Zemcelpro-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja.

Yliherkkyyshyöreaktiot

Vakavia yliherkkyyshyöreaktioita, kuten anafylaksiaa, saattaa aiheutua Zemcelpron sisältämistä ainesosista, esimerkiksi dimetyylisulfoksidista (DMSO) . Reaktioita on hoidettava asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

Infektiot

Zemcelpro-infuusion jälkeen potilailla esiintyi vakavia infektiota, kuten hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia infektiota (ks. kohta 4.8). Mediaaniaika siirron jälkeen oli 109 päivää, mutta joitakin tapahtumia oli myöhään (0–945). Potilaille on kerrottava, että on tärkeää ilmoittaa infektion oireista viipymättä hoitavalle lääkärille. Potilaita on seurattava infektion merkkien ja oireiden varalta asianmukaisin diagnostisin testeillä, ja heitä on hoidettava asianmukaisesti laitoksen antamien ohjeiden mukaisesti. Tarvittaessa on annettava ennalta ehkäiseviä antibiootteja, ja seurantatestejä on tehtävä ennen Zemcelpro-hoitoa ja sen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Käänteishyljintä

Zemcelpro-hoidon jälkeen on ilmennyt kuolemaan johtavia ja hengenvaarallisia akuutteja ja kroonisia käänteishyljintätapauksia (GvHD) (ks. kohta 4.8). Zemcelpro-hoidon jälkeinen gvHD ei eroa tavallisesta allogeenisestä kantasolusiirrosta. Sen mediaani ilmaantumisaika oli 40 vuorokautta kantasolusiirrosta, ja 93 % niistä hävisi keskimäärin 18 vuorokaudessa. On suositeltavaa seurata potilaita GvHD-oireiden varalta ja hoitaa niitä asianmukaisesti hoitosuosituksen mukaisesti. Zemcelpro-hoidon jälkeen on harkittava ennalta ehkäisevää ja tukevaa hoitoa. Takrolimuusi ja mykofenolaattimofetiili-yhdistelmä on suositeltava käänteishyljintäsairauden ehkäisy (ks. kohta 4.2).

Engraftment-oireyhtymä

Zemcelprolla tehtyjen kliinisten tutkimusten yhteydessä (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu hengenvaarallisista engraftment-oireyhtymätapauksista, joita ilmaantui keskimäärin 13 päivän kuluttua kantasolusiirrosta. Selittämättömän kuumeen, ihottuman, hypoksemian, painonnousun ja keuhkoinfiltraatioiden ilmaantumista on seurattava engraftment-vaiheen aikana. Potilaita on hoidettava oireiden lievittämiseksi kortikosteroideilla koskevien laitoksen ohjeiden mukaisesti välittömästi engraftment-oireyhtymän havaitsemisen jälkeen . Hoitamattomana siirteen engraftment-oireyhtymä voi edetä monielinvauriooon ja kuolemaan.

Siirteen menetys

Zemcelprolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu hengenvaarallisista siirteen menetyksistä. Niillä tarkoitetaan tapauksia, joissa neutrofiilien absoluuttinen määrä mikrolitrassa ei ole siirron jälkeen saavuttanut yli 500 yksikköä mikrolitraa kohden päivään 42 mennessä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava laboratoriokokein ja varmistettava, että verisolunmuodostus on elpynyt.

Koska tämä voi häiritä napanuoraverisolujen tarttumista, antitymosyyttiglobuliinin (ATG) käyttöä ei suositella osana esihoitoa eikä ennen siirteen tarttumista. Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) on annettava neutropenian ja infektion riskin minimoimiseksi 5 µg/kg/päivä 1–3 päivän kuluttua elinsiirrosta, kunnes neutrofiilien määrä mikrolitrassa on 1 000 yksikköä (ks. kohta 4.2).

Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto (PAH)

Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto eli keuhkoverenpainetauti (PAH) on hyvin dokumentoitu haittavaikutus potilailla, jotka saavat Zemcelpro-hoitoa. Keuhkoalveolivuodosta tehtiin ilmoituksia, joiden mediaani oli 22 päivää siirteen jälkeen. Myös kuolemantapauksia ilmoitettiin (ks. kohta 4.8).

Sille ovat ominaisia hengenahdistus, kuume, joskus hemoptyyysi, multifokaaliset infiltraatit rintakehän röntgenkuvassa ja nopea eteneminen hengitysvajaukseen. On suositeltavaa, että potilaita seurataan mahdollisen keuhkoalveolivuodon varalta ja hoidetaan asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

Keuhkotulehdus

Keuhkotulehdus, kuten idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä (IPS) tai kryptogeeninen järjestävä keuhkokuume (COP), on hyvin dokumentoitu tapahtuma Zemcelpro-hoidon jälkeen. Zemcelpron kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu keuhkotulehdustapauksia, joissa on ollut myös kuolemaan johtaneita tapahtumia (ks. kohta 4.8). Sekä IPS:ään että COP:hen liittyy yleensä hengenahdistusta, yskää ja joskus kuumetta. Vaikka IPS:ää esiintyy yleensä keskimäärin elinsiirron jälkeisenä päivänä +22 ja se liittyy osittain elinsiirtoa edeltävään esihoitoon, COP:tä ilmenee yleensä 3–6 kuukautta elinsiirron jälkeen. On suositeltavaa seurata potilaita keuhkotulehduksen oireiden varalta ja hoitaa asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus (PTLD)

Siirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus (PTLD) on haittavaikutus, jota havaitaan potilailla Zemcelpro-hoidon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu PTLD-tapauksista potilailla, joille tehtiin Zemcelpro-siirto (ks. kohta 4.8). PTLD on yksi yleisimmistä siirteen jälkeisistä syövästä. Useimmissa tapauksissa se liittyy Epstein-Barr-viruksen aiheuttamaan B-soluiinfektioon joko siksi, että virus aktivoituu uudelleen siirron jälkeen, tai primaarisen EBV-infektion vuoksi. Jos potilaalla on pysyviä sytopenioita, veren EBV:n DNA:n seulonta voi olla tarpeen. PTLD:tä on hoidettava asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Zemcelpro-infuusion jälkeen voi ilmentyä infuusioon liittyviä reaktioita. Näitä reaktioita esiintyy pääasiassa alkuperäisen infuusion/ensimmäisten infuusioiden aikana, ja niitä voivat olla punoitus, ihottuma, kuume, vilunväristykset, hengenahdistus, lievä ja/tai vaikea hypotensio, johon liittyy bronkospasmeja, sydämen toimintahäiriö ja/tai anafylaksia.

Kuumetta laskevien lääkkeiden, histamiinireseptorin antagonistien, pahoinvointilääkkeiden ja kortikosteroidien kanssa annettava esilääkitys voi vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden ilmentymistä ja voimakkuutta. Seuraa potilaita infuusioreaktioiden merkkien ja oireiden varalta Zemcelpron antamisen aikana ja sen jälkeen. Keskeytä infuusio infuusioon liittyvien reaktion ilmetessä ja aloita tukihoito tarvittaessa (ks. kohta 4.2). Infuusion uudelleen aloittamisessa on noudatettava laitoksen antamia ohjeita.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia on hyvin dokumentoitu tapahtuma, jota on ilmoitettu Zemcelpro-hoidon jälkeen ja joka voi liittyä elossaoloajan lyhenemiseen. Sitä on ilmoitettu esiintyneen 19 %:lla Zemcelpro-hoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa, että potilaita seurataan hypogammaglobulinemian laboratoriotutkimuksissa ja että heitä hoidetaan asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

Veno-okklusiivinen tauti

Veno-okklusiivinen tauti (VOD) on hyvin dokumentoitu tapahtuma, josta toisinaan ilmoitetaan hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen. Zemcelpron kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin harvoja veno-okklusiivisen taudin tapauksia (ks. kohta 4.8, taulukko 1), mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapahtuma. Tavallisesta hematopoeettisesta kantasolusiirrosta poiketen on suositeltavaa, että potilaita seurataan VOD-oireyhtymän oireiden varalta ja että heitä hoidetaan asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) on hyvin dokumentoitu tapahtuma, jota joskus raportoitiin hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen. Zemcelpron kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin harvoin HUS-tapauksista (ks. kohta 4.8, taulukko 1). Tavallisesta hematopoieettisesta kantasolusiirrosta poiketen on suositeltavaa, että potilaita seurataan HUS-oireyhtymän oireiden varalta ja että heitä hoidetaan asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 477 mg natriumia annosta kohden, mikä vastaa 24:ää prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1,3 mmol (50 mg) annosta kohden.

Dimetyylisulfoksidi (DMSO)

Tämä lääkevalmiste sisältää 17,6 g DMSO:ta annosta kohti. 70 kg painavalle aikuiselle DMSO:ta sisältävän infuusion osuus päivittäisestä suositellusta enimmäisannoksesta on 25 prosenttia, joka on 1 g DMSO:ta/kg.

Tämän apuaineen tiedetään mahdollisesti aiheuttavan anafylaktisen reaktion parenteraalisen antamisen jälkeen. Kaikkia potilaita on seurattava tarkasti infuusiojakson aikana.

Luovuttajaan liittyvät teoreettiset riskit

Vaikka kliininen kokemus ei tue sitä, Zemcelpro-hoidon jälkeen voi esiintyä klonaalista hematopoiesia ja luovuttajaan liittyviä riskejä (kuten syöpiä tai perinnöllisiä geneettisiä häiriöitä). Potilaita on seurattava asianmukaisesti laitoksen ohjeiden mukaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Elävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla annetun rokotuksen turvallisuutta Zemcelpro-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla rokottamista ei suositella ainakaan kuuteen viikkoon ennen esihoidon aloittamista eikä ennen kuin immuniteetti on palautunut Zemcelpro-hoidon jälkeen.

Antitymosyyttiglobuliini (ATG)

ATG:n käyttöä ei suositella osana esihoidoa eikä ennen siirteen tarttumista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ennen Zemcelpron käyttöä tarvittaviin myeloablatiiviseen esihoidoon liittyvien riskien varalta on tutustuttava myeloablatiivisen esihoidon valmistetietoihin.

Naiset, jotka voivat saada lapsia

Naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä negatiivinen raskaustesti seerumista 30 päivän kuluessa ennen Zemcelpro-hoitoa. Heidän on oltava halukkaita käyttämään tehokasta ehkäisy menetelmää.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Saatavilla ei ole riittävästi altistumistietoja, jotta Zemcelpro-hoidon jälkeen voitaisiin antaa ehkäisyn kestoja koskeva suositus. Zemcelproa saaneiden lisääntymiskykyisten miesten ja naisten on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä.

Raskaus

Dorokubiseelin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Dorokubiseelilla ei ole tehty eläinkokeita sen arvioimiseksi, voiko se vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana (ks. kohta 5.3). Zemcelproa ei saa käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dorokubiseeli ihmisen rintamaitoon. Zemcelpron käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Dorokubiseelin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja ihmisillä tai eläimillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tiedetä, vaikuttaako Zemcelpro ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska Zemcelpron kanssa annettu esihoito, profylaktinen hoito ja tukihoito voivat johtaa väsymykseen ja kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen, potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajamista ja ryhtymisestä vaarallisiin työtehtäviin tai toimiin, kuten raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöön tässä alkuvaiheessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset luokassa 3 tai sitä suuremmassa luokassa olivat lymfopenia (46,6 %), infektiot (44,8 %), anemia (44,0 %), neutropenia (35,3 %), trombosytopenia (31,9 %), leukopenia (20,3 %), hypogammaglobulinemia (18,1 %), kuumeinen neutropenia (15,5 %), korkea verenpaine (12,9 %), engraftment-oireyhtymä (11,2 %) ja keuhkokuume (11,2 %). NIH:n kriteerien mukaan akuuttia käänteishyljintää raportoitiin 60,0 prosentilla potilaista ja kroonista käänteishyljintää 16,0 prosentilla potilaista.

Zemcelprolla hoidetuista potilaista 7,8 %:lla ilmeni kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia, joita olivat infektiot (2,6 %, mukaan lukien sepsis (0,9 %), enterokokki-infektio, keuhkokuume (0,9 %), akuutti käänteishyljintäsairaus (1,7 %), pulmonaaliarteriahypertensio (PAH) (1,7 %), idiopaattinen pneumoniaoireyhtymä (IPS) (0,9 %), kryptogeeninen organisoituva pneumonia (COP) (0,9 %) ja keuhkoverenpainetauti (0,9 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt Zemcelpron haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat viiden tutkimuksen (001, 002, 003, 004 ja 007) yhdistettyihin tietoihin 116 potilaalla, jotka saivat Zemcelpro-annoksen ja joita seurattiin keskimäärin 24 kuukauden ajan. Kliinisten tutkimusten haittavaikutusten yleisyystiedot kuvastavat kaikkien tutkimuksen aikana ilmenneiden haitallisten tapahtumien esiintyvyyttä syy-yhteydestä riippumatta.

Jäljempänä esitetään vaikeusasteen 3 tai sitä korkeammat sekä epätavalliset vaikeusasteen 1–2 haittavaikutukset CTCAE-kriteeristön (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: Haittavaikutukset esitetään jokaisessa elinluokassa niiden yleisyyden mukaan, alkaen

yleisimmistä vaikutuksista: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Zemcelprolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut CTCAE:n mukaiset haittavaikutukset elinluokan mukaan

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Lymfopenia Anemia Neutropenia Trombosytopenia Leukopenia Kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen	Autoimmuunihemolyttinen anemia Sytopenia Tromboottinen mikroangiopatia
Sydän	
Melko harvinainen	Angina pectoris Eteisvärinä Eteislepatus Sydänpussitulehdus Oikean kammion toimintahäiriö
Synnyynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	
Melko harvinainen	Aplasia Sytogeneettinen poikkeavuus
Korva ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Huonokuuloisuus
Umpieritys	
Melko harvinainen	Lisämunuaisten vajaatoiminta
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Ripuli Pahoinvointi Stomatiitti Vatsakipu
Melko harvinainen	Peräaukon ahtauma Koliitti Enterokoliitti Tyhjäsuolen puhkeaminen Imeytymishäiriöt Suoliston pneumatoosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Kuume Uupumus
Melko harvinainen	Yleistynyt edeema Huonovointisuus Limakalvotulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen	Maksan veno-okklusiivinen tauti
Melko harvinainen	Veren kohonneet bilirubiiniarvot
Immuunijärjestelmä	
Hyvin yleinen	Akuutti käänteislylöntäsairaus (aste II–III)* Hypogammaglobulinemia Engraftment-oireyhtymä Krooninen käänteislylöntäsairaus**
Infektiot***	

Hyvin yleinen	Bakteeri-infektiot (mukaan lukien pneumoniat) Virusinfektiot
Yleinen	Sieni-infektiot Määrittämättömät infektiot
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen	Siirteen menetys
Tutkimukset	
Yleinen	Vähentyneet CD4-lymfosyytit Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo Vähentyneet immunoglobuliinit Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo
Melko harvinainen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus Pienentynyt veren bilirubiinipitoisuus Pienentynyt hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti Sytomegalovirustestin tulos positiivinen Pidentynyt QT-aika EKG:ssä Alentunut hemoglobiinipitoisuus Neutrofiilimäärän väheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Heikentynyt ruokahalu Hypokalemia Hyperglykemia Hypofosfatemia
Melko harvinainen	Nestehukka Hyponatremia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Luukipu Lihasteikkous
Melko harvinainen	Pehmytkudoksen nekroosi
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet	
Yleinen	Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Aivoverenkiertohäiriö Enkefalopatia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Delirium Pakko-oireinen häiriö
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) Akuutti munuaisvaurio Verta vuotava virtsarakkotulehdus
Melko harvinainen	Munuaisten rajallinen tromboottinen mikroangiopatia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Kryptogeeninen järjestyvä keuhkokuume Nenäverenvuoto PAH Keuhkoverenpainetauti Keuhkoembolia
Melko harvinainen	Idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä (pneumoniitti) Keuhkoinfiltraatio Ilmarinta
Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt	
Yleinen	Makulopapulaarinen ihottuma
Melko harvinainen	Aknetyyppinen ihottuma

	Ekseema Kutina
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	
Melko harvinainen	Kolektomia
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Korkea verenpaine
Yleinen	Mikroangiopatia
Melko harvinainen	Verenpaineen lasku ja epäspesifit häiriöt Hematooma Hypotensio Ortostaattinen hypotensio

*NIH-kriteerien mukaisesti (45,7 % asteen II, 10,3 % asteen III ja 0,9 % asteen IV aGvHD 100 päivän kuluttua siirrosta)

** NIH-kriteerien mukaisesti (7,8 % keskivaikkea ja 5,2 % keskivaikkea tai vaikea cGvHD yhden vuoden kuluttua elinsiirron jälkeen).

*** esitetyissä infektoissa ja tartunnoissa noudatetaan ryhmän ylätasoin termit.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Zemcelpro-infuusion jälkeen ilmeni vakavia infektoita, kuten hengenvaarallisia ja kuolemaan johtavia infektoita. CTCAE-luokan ≥ 3 elinsiirron jälkeisten infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli 75,0 % (62,1 % vakavia, 6,0 % hengenvaarallisia ja 6,9 % kuolemaan johtavia). Haittavaikutukset olivat peräisin bakteereista (52,6 %, sepsis ja keuhkokuume olivat yleisimmät), viruksesta (45,7 %, Epstein-Barrin virus, sytomegalovirus, koronavirus ja adenovirus olivat yleisimmät), sienistä (9,5 %) tai määrittämättömästä lähteestä (8,6 %). Niiden puhkeaminen vaihtelee laajasti, ja mediaani on 109 päivää siirteen jälkeen. Useimmat niistä hävisivät, ja mediaanikesto oli 13 päivää. Kuolemaan johtavia infektoita ovat sepsis, septinen sokki ja keuhkokuume. Katso hoitoa koskevat suositukset kohdasta 4.4.

Engraftment-oireyhtymä

Siirteen tarttumisoireyhtymää ilmoitettiin esiintyneen 11,2 prosentilla (13/116) Zemcelpro-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaista, joita oli hoidettu takrolimuusilla/MFF:llä käänteishyljinnän estohoitona, ilmaantuvuus oli 8,6 prosenttia ilman vakavia tapauksia. Mediaaniaika siirron jälkeen oli 13 päivää (vaihteluväli: 8–25). Kaikki tapaukset paranivat kortikosteroidihoidolla, jonka keston mediaani oli 5 päivää (vaihteluväli: 1–18. Katso hoitoa koskevat suositukset kohdasta 4.4.

Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto

Keuhkojen alveolaarista verenvuotoa ilmoitettiin kolmella (2,6 %) Zemcelpro-hoitoa saaneella potilaalla, ja se alkoi keskimäärin 22 päivää siirron jälkeen (vaihteluväli: 20–355). Yksi potilas toipui 9 vuorokauden kohdalla, mutta 2 potilasta kuoli asianmukaisesta hoidosta huolimatta. Katso hoitoa koskevat suositukset kohdasta 4.4.

Keuhkotulehdus

Keuhkotulehdusta ilmoitettiin esiintyneen 8 potilaalla (6,9 prosentilla), joille oli tehty Zemcelpro-siirto. Sairausten puhkeamisen mediaani oli 157 päivää siirteen jälkeen (vaihteluväli: 7–283). Tapauksissa oli mukana kolme idiopaattista keuhkokuumeoireyhtymää (IPS) (2,6 %), neljä kryptogeenistä järjestävää keuhkokuumetta (3,4 %) (COP) ja yksi määrittämätön keuhkotulehdus (0,9 %). Toipuminen saavutettiin 66,7 prosentissa tapauksista. Mediaaniaika oli 29 päivää (vaihteluväli: 9–201). Kaksi potilasta (1,7 %) (toinen IPS:ää ja toinen COP:tä sairastava) menehtyi sairauteen. Katso hoitoa koskevat suositukset kohdasta 4.4.

Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus

Siirron jälkeisestä lymfoproliferatiivisesta sairaudesta ilmoitettiin kolmella (2,6 prosentilla) Zemcelpro-siirron saaneella potilaalla, joiden mediaani oli 90 päivää siirron jälkeen (vaihteluväli: 70–112). Kaikki potilaat toipuivat rituksimabihoidolla, jonka keston mediaani oli 39 päivää (vaihteluväli: 33–157). Katso hoitoa koskevat suositukset kohdasta 4.4.

Käänteishyljintä

Kaiken kaikkiaan akuutin käänteishyljinnän ilmaantuvuus oli 66,4 prosenttia ja kroonisen käänteishyljinnän ilmaantuvuus 14,7 prosenttia. Sata päivää siirteen jälkeen asteen II ja III akuutista käänteishyljinnästä ilmoitettiin 52,0 %:lla, 11,8 %:lla ja asteen IV akuutista käänteishyljinnästä 1,0 %:lla potilaista. Myös lieviä ja keskivaikeita tai kohtalaisia kroonista käänteishyljintätapauksia ilmoitettiin vuoden kuluttua siirron jälkeen 12,9 %:lla ja 8,6 %:lla potilaista. Useimmat tapaukset olivat hallittavissa kortikosteroidipohjaisella hoidolla, jonka keston mediaani oli 18 päivää (0–321 päivää), mutta kaksi potilasta (1,7 prosenttia) kuoli GvHD:hen liittyviin infektoihin. Käänteishyljintäsairauden hallinnassa on noudatettava paikallisia laitoksen ohjeita (ks. hoitosuosituksiset kohdasta 4.4).

Siirteen menetys

Siirteen menetyksestä ilmoitettiin 5,2 prosentilla Zemcelpro-hoitoa saaneista siirrepotilaista. Siirteen menetyksen alkamisajan mediaani oli 26,5 päivää transplantaation jälkeen (vaihteluväli: 7–28). Mediaanikestoltaan 23 päivän (vaihteluväli: 7–32) pelastava hoito voitiin toteuttaa kaikilla paitsi yhdellä potilaalla, joka kuoli siirteen menetykseen liittymättömään muuhun kuin relapsiin liittyvään syyhyn ennen pelastamista.

Pitkittyneet sytopeniat

Pitkittyneet sytopeniat, kuten neutropenia (64,7 %), trombositopenia (63,8 %), leukopenia (62,9 %), lymfopenia (61,2 %) ja anemia (56,9 %), ovat hyvin yleisiä myeloablatiivisen esihoidon jälkeen. Katso hoitoa koskevat suositukset kohdasta 4.4.

Pediatriset potilaat

Vaikka tietoja on vähän, turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin aikuisilla (haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on ≥ 20 %: anemia, ruokahalun heikentyminen, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, suutulehdus ja nenäverenvuoto). Seurannan mediaaniaika 7 kuukautta ei mahdollista kliinisten tulosten uusia tulkintoja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen riski on pieni. Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmaantunut yliannostustapauksia.

Kaikki neljä pussia, jotka sisältävät Zemcelpron valmistuksesta peräisin olevaa laajentamatonta CD34⁻-solukomponenttia, on aina infusoitava. Vain hyvin harvoissa tapauksissa luovutussertifikaatissa (RfIC) määrätään, että kaikkia 4 pussia laajennettua CD34⁺-solukomponenttia (dorokubiseeli), jotka ovat peräisin Zemcelpron valmistuksesta, ei anneta. Jos tätä ei noudateta tiukasti, seurauksena olevaan dorokubiseelin yliannostukseen voi liittyä suurentunut infuusioreaktioiden ja engraftment-oireyhtymän riski. Potilaita on seurattava tällaisten tapahtumien varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren korvikkeet ja perfuusioliuokset, muut verivalmisteet. ATC-koodi: B05AX04

Vaikutusmekanismi

Dorokubiseeli on pakastettu UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-bentsyyli-7-(2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yyli)sykloheksaani-1,4-diamiini-dihydrobromidi), joka on laajennettu allogeenisella hematopoieettisella progenitorisoluhoitolla, joka on peräisin yhdestä napaverivalmisteesta ja jota käytetään allogeenisena kantasolujen luovuttajalähteenä.

Dorokubiseeliin ensisijainen vaikutusmekanismi on hematopoieettisen elpymisen ja immunitetin palautumisen edistäminen laajennettujen CD34⁺-hematopoieettisten kantasolujen avulla.

Laajentamattomilla CD34⁻-soluilla, jotka koostuvat pääasiassa CD3⁺ T -soluista, on täydentävä merkitys, koska ne tukevat immuunijärjestelmän elpymistä ja tuottavat siirre-versus- leukemia -vaikutuksen (GVL) siirron jälkeen.

Zemcelpron hematopoieettiset kanta-/esisolut siirtyvät luuytimeen, jossa ne jakautuvat, kypsyvät ja erilaistuvat kaikissa hematologisissa solulinjoissa. Kypsät solut pääsevät verenkiertoon, jossa osa pysyy kiertossa ja toiset siirtyvät kudospaikkoihin. Tämä palauttaa osittain tai kokonaan luuydinperäisten verisolujen määrän ja toiminnan, myös immuunitoiminnan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Zemcelpron siirto johti hematologiseen elpymiseen, kun luovuttajan kimeerismi oli täydellinen kaikissa hematopoieettisissa kantasolulinjoissa. Myös T-solujen palautuminen oli nopeaa, ja T-solureseptorien (TCR) diversiteetti saavutettiin 6 ja 12 kuukauden kuluttua siirrosta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Zemcelpro-hoidon turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on hematopoieettista kantasolusiirtoa edellyttävä hematologinen syöpä, on arvioitu kahdessa avoimessa kontrolloimattomassa yhden tutkimusryhmän tutkimuksessa vertailematta niitä muuntotyypisiin luovuttajasoluihin; potilailla, joilla on suuren riskin leukemia ja myelodysplasia (ECT-001-CB.002 (002), n=30, ja ECT-001-CB.004 (004), n=30).

Zemcelpron turvallisuutta arvioitiin myös kolmessa muussa avoimessa kontrolloimattomassa yhden tutkimusryhmän tutkimuksessa, joissa ei verrattu muita luovuttajasoluja: yksi (1) tutkimus verisyöpäpotilailla, joilla ei ole käytettävissä tavanomaista HLA-yhteensopivaa sukulaisluovuttajaa tai vierasluovuttajaa (ECT-001-CB.001 (001), yksi (1) tutkimus potilailla, joilla oli suuririskinen multippeli myelooma (ECT-001-CB.003 (003), n=18), yksi (1) tutkimus lapsipotilailla, joilla oli suuren riskin myelooisia syöpiä (ECT-001-CB.007 (007), n=12). Ks. kohta 4.8.

Jotta Zemcelpron tehoa voitiin arvioida edustavassa aikuisryhmässä, jolla oli allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa edellyttäviä hematologisia syöpiä ja jolla ei ollut helposti saatavilla sopivaa luovuttajaa, analysoitiin tutkimuksista 002 ja 004 saadut yhdistetyt tiedot. Niissä keskityttiin 25 potilaan avainryhmään, jotka saivat pienestä napaverivalmisteesta valmistettua pakastettua Zemcelproa suuren tai kohtalaisen myeloablatiivisen esihoidon jälkeen. Katso potilaiden ominaispiirteet taulukosta 2. Pieni napaverivalmiste määritetään jäljempänä kriteeristön ”Be The Match & National Marrow Donor Program / American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT)” mukaisesti yhden napaverisiirron vähimmäisannoskriteereissä eli TNC:n ja CD34⁻-solujen sisällössä ennen CD34⁻-solujen pakastamista siten, että niiden pitoisuus on alle $2,5 \times 10^7$ /kg (TNC/kg) ja $1,5 \times 10^5$ CD34-kiloa (CD34-kiloa) vastaavasti.

Taulukko 2 Yhdistetyt väestötiedot ja lähtötason sairausominaisuudet Zemcelpro-tutkimusten

potilaista (15. maaliskuuta 2024)

Luokka	Kuhunkin Zemcelpro-valmisteeseen, joka on valmistettu pienistä pienestä napaverivalmisteesta ja joka on pakastettu (hoitoaie, n=25)
Ikä (vuotta) Mediaani (IQR) Minimi-maksimi	47 (40, 53) 24–64
Sukupuoli – n (%) Miehiä Naisia	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Etninen tausta Valkoinen Musta Aasialainen Muut	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Sairausluokka Akuutti myeloinen leukemia Akuutti lymfaattinen leukemia Myelodysplastinen oireyhtymä Krooninen myeloinen leukemia (blastikriisi) Hodgkinin lymfooma Non-Hodgkin-lymfooma, aggressiivinen lymfooma Aikuisten T-soluleukemia/lymfooma Krooninen lymfaattinen leukemia ja muuntuminen Hodgkinin lymfoomaksi	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 %)
Aiempi hematopoieettinen kantasolusiirto	7 (28,0 %)

Pääpotilasryhmään osallistuneista 25 potilaasta 24 sai Zemcelpro-infuusion. Tehoa arvioitiin päätetapahtumilla, jotka koskivat neutrofiilien ja verihiutaleiden tarttumista (Taulukko 3). Tietojen keruun lopetuspäivänä tutkimukset 002 ja 004 ovat edelleen käynnissä.

Taulukko 3 Tehoa koskevat tulokset aikuisilla potilailla, joilla oli pienimuotoisesta napaverivalmisteesta johdetulla pakastetulla Zemcelpro-valmisteella hoidettuja hematologisia syöpiä (n=25), seurantajakson mediaani, 13,3 kuukautta

Päätetapahtumat	Potilaita hoidettiin Zemcelprolla, joka oli valmistettu pienestä napaverivalmisteesta ja joka oli pakastettu (hoitoaie, n=25³)
Mediaaniaika neutrofiilien tarttumiseen * (ANC $\geq$ 500/ μ l):Mediaani (IQR)[vaihteluväli] ¹ , Mediaani (IQR)[vaihteluväli] ² (pahin mahdollinen skenaario)	20 päivää (17–29) [10–39] 25 päivää (17–30) [10–42]
Neutrofiilien tarttumisen (ANC) ilmaantuvuus $\geq$ 500/ μ l päivänä 42 – n (%)	21/25 ³ (84.0 %)

Verihiutaleiden tarttumiseen kuluneen ajan mediaani* ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) Mediaani (IQR)[vaihteluväli] Mediaani (IQR)[vaihteluväli] ² (pahin mahdollinen skenaario)	40 päivää (37–62) [29–175] 48 päivää (38–100) [29–175]
Verihiutaleiden tarttumisen ilmaantuvuus ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) päivänä 100 – n (%)	17/25 ³ (68.0 %)
Seurannan mediaani (IQR) (kuukautta) **	13,3 (0,9–38,2)

*Kaikki kestot ilmoitetaan kohdassa ”aika infuusiosta”. Tutkimukseen osallistumisen mediaaniaika siihen päivään asti, jolloin Zemcelpro oli saatavilla kliinisessä tutkimuspaikassa, oli 31 päivää (IQR: 22–41 päivää) ja tutkimukseen osallistumisen mediaaniaika Zemcelpro-infuusioon asti oli 42 päivää (IQR: 35–56 päivää).

** aika infuusiosta siihen päivään, jolloin seuranta on saatu päätökseen tai lopetettu ennen tietojen keruun lopetuspäivää.

ANC: neutrofiilien absoluuttinen määrä; IQR: kvartiiliväli

¹ Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) annettiin heti siirron jälkeen (5 µg/kg/vrk) neutropenian ja infektion riskin minimoimiseksi.

² Potilasryhmien hoitoaikeen mukaisen skenaarioanalyysin mukaan potilailla, jotka eivät saavuttaneet neutrofiilien tarttumista 42. päivään mennessä tai verihütaaleiden tarttumista 100 päivään mennessä siirteen saamisen jälkeen, mukaan lukien potilaat, joille ei ollut tehty siirtoa tai joille siirre ei ollut jostakin syystä onnistunut (NRM tai relapsi ennen tarttumista), havaittiin epäonnistuneen 42. päivänä tai 100. päivänä.

³ Sisältää yhden potilaan, jolle ei ollut tehty siirtoa valmisteen kuljetuksenaikaisen vaurioitumisen vuoksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zemcelpro-valmisteen käytöstä yhdellä tai useammalla pediatrisella potilasryhmällä hematologisia syöpiä sairastavien potilaiden hematopoeettisissa kantasolusiirroissa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Aikuiskäyttöön hyväksymisen aikaan tiedot valmisteen käytöstä lapsille rajoittuivat 9:ään 12:sta alle 18-vuotiaasta potilaasta, joille tehtiin kantasolusiirto Zemcelpro-valmisteella 007-tutkimuksessa korkean riskin myeloidisten maligniteettien hoitoon (6:lla AML, 3:lla myelodysplastinen oireyhtymä). Zemcelpro johti 88,9 %:n neutrofiilien ja 77,8 %:n verihütaaleiden tarttumiseen mediaaniajan ollessa 21,5 (neutrofiilit) ja 48 vuorokautta (verihütaaleet).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Kliinisissä tutkimuksissa Zemcelpro sai aikaan kaikkien potilaiden myelooisissa soluissa täydellisen luovuttajaperäisen kimerismin (määritelmä: $\geq 95\%$ luovuttajasoluista) jo 0,5 kuukauden kuluttua siirrosta. Vain sairauden uusiutumisprosessissa olleilla potilailla luovuttajaperäisen kimerismi oli $< 95\%$ myöhemmässä vaiheessa. T-solujen palautumiseen elinsiirron jälkeen tarvittavan pidemmän ajan mukaisesti T-solujen alaryhmässä luovuttajan kimeerejä löydettiin hieman myöhemmin: T-solupopulaatiossa 63 prosentilla potilaista oli 0,5 kuukauden kuluttua siirrosta ja 88 prosentilla 1 kuukauden kuluttua siirrosta oli täysi luovuttajaperäinen kimerismi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tyypin UM171 laajennettujen CD34⁺-solujen tarttuminen ensimmäisen tai toisen transplantaation jälkeen ja hematologinen palautuminen enintään 28 viikon ajassa immuunipuutteisilla NSG-hiirillä, joille oli siirretty enintään 5 000 000 solua (mikä vastaa enintään $2,5 \times 10^8$ solua/kg ihmisellä ollen näin ihmisen saamaa annosta suurempi), ei aiheuttanut haitallista toksisuutta.

Toistetun annon toksisuutta koskevia tutkimuksia ei tehty.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty.

Laajennettujen CD34⁺-solujen sytogeneettinen analyysi *in vitro* ei osoittanut poikkeavia kromosomuutoksia laajennetuissa soluissa.

Valmisteen luonteen vuoksi ei-kliinisiä tutkimuksia hedelmällisyydestä, lisääntymisestä ja kehityksestä ei tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dimetyylisulfoksidi
Ihmisen albumiiniliuos
Magnesiumkloridi (E511)
Kaliumkloridi (E508)
Natriumasetaatit (E262)
Natriumkloridi
Natriumglukonaatti (E576)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, Zemcelproa ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Pakastettu: 1 vuosi

Sulatuksen jälkeen: 1 tunti 15–30 °C:ssa.
Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

6.4 Säilytys

Zemcelpro on säilytettävä ja sitä on kuljetettava nestemäisen typen höyryfaasissa (≤ 150 °C) ja se on pidettävä jäädytettynä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle on käytettävissä elinkykyisiä soluja.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Zemcelpro on pakattu etyleenivinyliasetaatista (EVA) valmistettuun infuusiopussiin (50 ml), jossa on kaksi porttia. Pussit sisältävät 20 ml soludispersiota.

Kukin infuusiopussi on pakattu suojapakkaukseen. Tämä EVO-kopolymeeristä valmistettu sekundaaripakkauskerros on suljettu kaksinkertaisesti. Kukin suojapakkauksessa oleva infuusiopussi on pakattu metallikasettiin. Kasetit asetetaan tämän jälkeen nimikoituun moduulipakkaukseen, joka sijoitetaan vakiomalliseen, lämpötilavalvottuun pakastekuljetusastiaan.

Yksi hoitoannos koostuu enintään kahdeksasta (8) 20 ml:n infuusiopussista, neljästä (4) dorokubiseeli-pussista ja neljästä (4) laajentamattomien CD34⁺-solujen pussista.

Zemcelpron mukana toimitetaan myös pakasteinjektiopullo, joka sisältää kimerismin seurantaan varten alkuperäisessä napaverivalmisteesta otetun näytteen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Zemcelpro on kuljetettava laitoksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa säiliöissä.

Zemcelpro on kuljetettava pakkauksessa, joka pitää valmisteen alle -150 °C:n lämpötilassa. Lääkevalmistetta on käsiteltävä käyttämällä asianmukaista suojapukua ja suojakäsineitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Zemcelpro-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmäsuojaimia) tartuntatautien mahdollisen leviämisen estämiseksi.

Valmistelu ennen antamista

Zemcelpro koostuu kahdesta (2) allogeenisesta hematopoieettisesta solukomponentista:

- Dorokubiseeli (laajennetut CD34⁺-solut)
- Laajentamattomat CD34⁻-solut

Infusoitavien dorokubiseeli-pussien määrän (1–4 pussia) sekä laajentamattomien CD34⁻-solujen pussien määrän (aina 4 pussia) vahvistus on tehtävä luovutussertifikaatin (RfIC) mukaisesti. Luovutussertifikaatti sisältää molemmat komponentit.

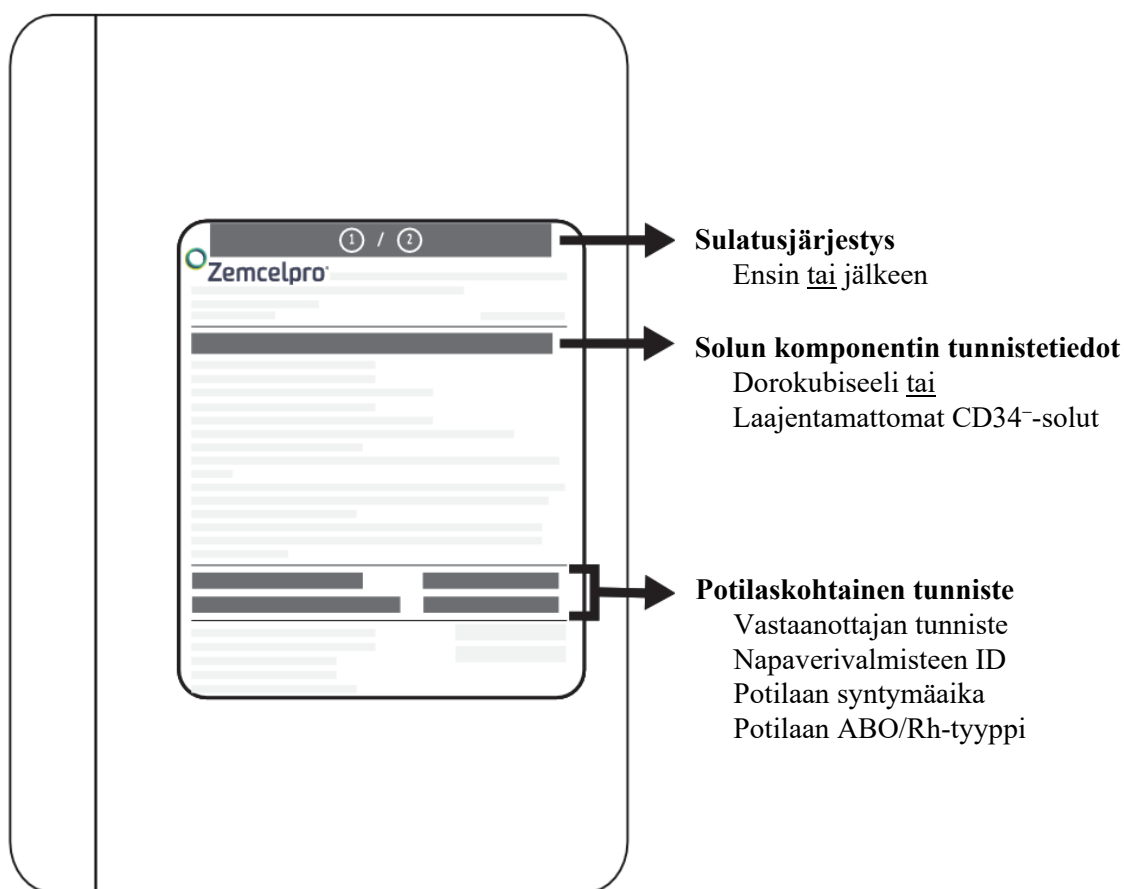
Dorokubiseeli annetaan ensin infuusiona, jonka jälkeen infusoidaan laajentamattomat CD34⁻-solut. Suosituksena on, että laajentamattomat CD34⁻-solut infusoidaan samana päivänä kuin dorokubiseeli mutta viimeistään seuraavana päivänä.

Zemcelpro-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajoitus on koordinoitava seuraavasti: varmista etukäteen, että potilas on valmis infuusioon, ja ajoita Zemcelpro-valmisteen sulatus siten, että se on käytettävissä heti, kun potilas on valmis.

Sulattaminen

Ennen Zemcelpro-valmisteen sulatusta potilaan henkilöllisyys ja infusoitavien pussien määrä on vahvistettava luovutussertifikaatin (RfIC) mukaisesti. Kaikki määrätyt dorokubiseeli-pussit on sulatettava ennen laajentamattomien CD34⁻-solujen pussien sulattamista. Sulata yksi (1) pussi kerrallaan. Aloita seuraavan pussin sulattaminen vasta, kun on varmistettu, että edellinen pussi on annettu turvallisesti.

Kuva 1. Zemcelpro-säilytyskasetti



- Ota säilytyskasetti ulos pakastekuljetussäiliöstä. Vahvista i) potilaan henkilöllisyys potilastunnisteiden avulla, jotka löytyvät kasetista, sekä ii) solukomponentin tunniste (dorokubiseeli tai laajentamattomat CD34⁺-solut) (kuva 1).
- Kun kasetti on tarkistettu, ota infuusiopussi välittömästi pois kasetista. Vahvista i) potilaan henkilöllisyys infuusiopussin potilastunnisteiden avulla sekä ii) vahvista solukomponentin tunnistus (dorokubiseeli tai laajentamattomat CD34⁺-solut) (kuva 2).
- Tarkasta infuusiopussi (infuusiopussit) mahdollisten murtumien tai halkeamien varalta ennen sulatusta. Jos pussi on vaurioitunut, älä infusoi sen sisältöä.
- Laita välittömästi sinetöidyssä suojapakkauksessa oleva infuusiopussi 37 °C:n vesihauteeseen. Kun koostumus on puolikiinteä, ala varovasti hieroa pussia, kunnes kiteistä jäätä ei enää ole jäljellä. Sulamisen kokonaiskesto on noin 2–5 minuuttia pussia kohti.
- Poista pussi suojapakkauksessaan vesihauteesta. Kun infuusiopussi on sulatettu, se on infusoitava mahdollisimman pian. Zemcelpron on osoitettu olevan stabiili 15–30 °C:n lämpötilassa enintään yhden tunnin ajan. Älä laimenna Zemcelprota tai pese sitä tai ota näytettä Zemcelprosta ennen infuusiota.
- Ellei infuusiota valmisteta potilaan lähellä, kuljeta valmiste potilaan luo huoneenlämpötilassa suljetussa laatikossa tai pussissa valmisteen suojaamiseksi kuljetuksen ajaksi.

Älä infusoi Zemcelproa, jos infuusiopussi on vaurioitunut tai vuotaa tai jos se vaikuttaa muuten vahingoittuneelta.

Antotapa

Määrätty määrä dorokubiseelia (1–4 pussia) ja laajentamattomia CD34⁺-soluja (aina 4 pussia) on infusoitava, jotta Zemcelpro-kerta-annos on täydellinen. Annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on varmistettava potilaskohtaisista luovutussertifiikaatin tiedoista.

Dorokubiseeli annetaan ensin infuusiona, jonka jälkeen infusoidaan laajentamattomat CD34⁻-solut. Suosituksena on, että laajentamattomat CD34⁻-solut infusoidaan samana päivänä kuin dorokubiseeli mutta viimeistään seuraavana päivänä.

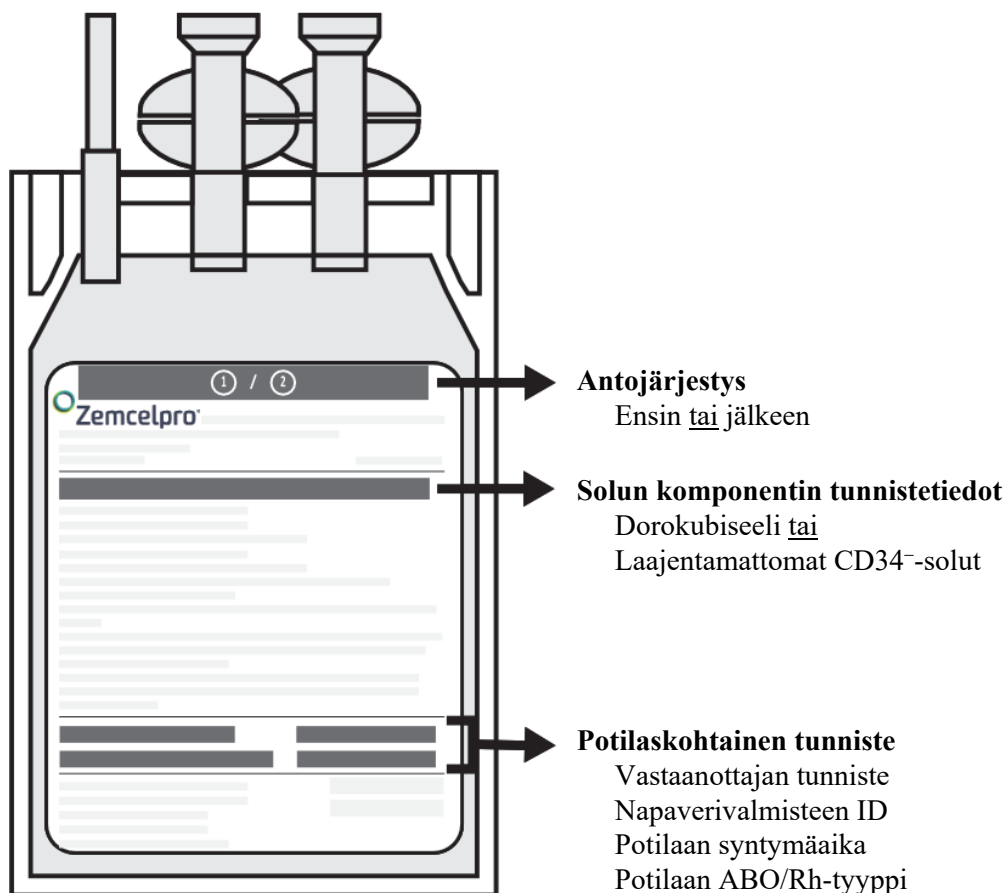
Jos dorokubiseeliä ei anneta, laajentamattomia CD34⁻-soluja ei saa infusoida, jotta vältetään ei-toivotut immuunireaktiot.

Infuusioreaktion yhteydessä on suositeltavaa keskeyttää infuusio ja aloittaa tarvittaessa tukihoito (ks. kohta 4.4).

Älä laimenna Zemcelprota tai pese sitä tai ota näytettä Zemcelprosta ennen infuusiota.

Vain laskimonsisäisesti. Zemcelpro-infuusiota varten suositellaan keskuslaskimokatetria.

Kuva 2. Zemcelpro-infuusiopussi



- Valmistelet infuusiomateriaali. Käytettävien letkustojen on oltava lateksittomia, ja niissä on oltava tavanomainen infuusiosuodatin (170–260 µm). ÄLÄ käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.
- Vahvista i) potilaan henkilöllisyys pussin potilastunnisteiden avulla sekä ii) vahvista solukomponentin tunnistus (dorokubiseeli tai laajentamattomat CD34⁻-solut) (kuva 2).
- Poista suojapakkaus ja tarkasta, ettei sulatetun infuusiopussin sisällössä ole näkyviä solukasautumia. Jos valmisteessa on näkyviä soluaggregaatteja, sekoita pussin sisältö varovasti. Pienien soluggregaattien pitäisi liueta varovasti käsin sekoittaen. Jäljelle jääneet aggregaatit saadaan tehokkaasti poistettua suodattamalla ennen infuusiota.
- Sulatettu ja tarkastettu pussi on infusoitava viipymättä noin nopeudella 10–20 ml minuutissa painovoimaisella virtauksella. Zemcelpro on stabiili 15–30 °C:n lämpötilassa enintään tunnin ajan sulatuksen päättymisen jälkeen.

- Täytä infuusioletkusto natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä ennen infuusiota (primaus).
- Infusoi infuusiopussin koko sisältö (20 ml pussia kohti).
- Huuhtelee infuusiopussi kahdesti 10–30 ml:lla natriumkloridi-injektioliuosta, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9 %). Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiossa kaikki solut.
- Infuusio on toistettava muiden pussien osalta. Aloita seuraavan pussin infusoiminen vasta, kun on varmistettu, että edellinen pussi on annettu turvallisesti.

Älä infusoi Zemcelproa, jos infuusiopussi on vaurioitunut tai vuotaa tai jos se vaikuttaa muuten vahingoittuneelta.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Noudata ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita vahinkoaltistumisen yhteydessä. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat voineet joutua kosketuksiin Zemcelpron kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Zemcelpro-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irlanti
Puhelin: 353 1 905 3140
sähköposti: info@cordexbio.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1960/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja myyntiluvan haltijan on toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkitsevään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTELUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 14a artiklan nojalla tehdä seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan vahvistaa Zemcelpron teho ja turvallisuus aikuispotilailla, joilla on hematologinen syöpä, jonka hoito edellyttää allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa myeloablatiivisen esihoidon jälkeen, ja joille ei ole saatavissa muuntotyypisiä sopivia luovuttajasoluja, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta ECT-001-CB.002: Vaiheen II avoin tutkimus ECT-001 koskien laajennettua napaverisiirtoa potilailla, joilla oli suuririskinen akuutti leukemia/myelodysplasia.	28. helmikuuta 2026
Zemcelpron tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi aikuispotilailla, joilla on hematologinen syöpä, jonka hoito edellyttää allogeenista kantasolusiirtoa myeloablatiivisen esihoidon jälkeen, ja joille ei ole saatavissa muuntotyypisiä sopivia luovuttajasoluja, myyntiluvan haltijan (MAH) on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta ECT-001-CB.004: Vaiheen II avoin tutkimus ECT-001 laajennetun napaverisiirron käytöstä potilailla, joilla on korkean tai erittäin korkean riskin akuutti leukemia tai myelodysplasia.	31. elokuuta 2026
Jotta voidaan vahvistaa Zemcelpron teho ja turvallisuus 18–21-vuotiailla potilailla, joilla on allogeenista hematopoieettista kantasolusiirtoa vaativa hematologinen syöpä, jonka hoito edellyttää allogeenista kantasolusiirtoa myeloablatiivisen esihoidon jälkeen, ja joille ei ole saatavissa muuntotyypisiä sopivia luovuttajasoluja, myyntiluvan haltijan on tehtävä 18–21-vuotiaita potilaita koskeva alaryhmäanalyysi ja toimitettava sen tulokset tutkimuksesta ECT-001-CB.010: Prospektiivinen satunnaistettu vaiheen II tutkimus allogeenisestä kantasolusiirrosta ECT-001-CB laajennetulla napaverensiirrolla ilman seroterapiaa verrattuna muihin kantasolulähteisiin korkean riskin, hoitoresistenttiä tai uusiutunutta akuuttia myeloidista leukemiaa sairastavilla lapsipotilailla, hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti.	30. kesäkuuta 2030
Jotta voidaan vahvistaa Zemcelpron teho ja turvallisuus ja arvioida tarkemmin annosparametreja, joita käytetään aikuispotilailla, joilla on suuren riskin tai erittäin suuren riskin akuutti leukemia/myelodysplastinen oireyhtymä, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen ECT-001-CB.011 tulokset: Monen keskuksen, prospektiivinen, satunnaistettu, avoin vaiheen III -tutkimus ECT-001-CB (ECT-001-laajennettu napaverisiirto) siirrosta verrattuna parhaaseen vaihtoehtoiseen allogeeniseen kantasolulähteeseen (haploidittainen siirto, MMUD) potilailla, joilla on korkean riskin akuutti leukemia tai myelodysplasia, joka toteutetaan hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti.	30. kesäkuuta 2030
Zemcelpron tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi aikuispotilailla, joilla on hematologinen syöpä, jonka hoito edellyttää allogeenista kantasolusiirtoa myeloablatiivisen esihoidon jälkeen, ja joille ei ole saatavissa muuntotyypisiä sopivia luovuttajasoluja, myyntiluvan haltijan (MAH) on toteutettava ja toimitettava tulokset prospektiivisesta, ei-kokeellisesta rekisteritietoihin pohjatuva tutkimuksesta. Tutkimuksessa on arvioitava kullekin potilaalle valmistetun Zemcelpro-erän annostietoparametrit hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti.	30. kesäkuuta 2031

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MODUULIPAKKAUKSEN ETIKETTI, JOSSA ON MOLEMMAT SOLUKOMPONENTIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml
infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja, jotka on otettu luovutetusta napaverestä. Lääke sisältää kahta solukomponenttia:

- 1) Ddorokubiseeli (laajennetut CD34⁺-solut) sisältää $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyistä CD34⁺-solua/ml infuusioneste, dispersio
- 2) Laajentamaton CD34⁻-solukomponentti sisältää $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml infuusioneste, dispersio

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös ihmisen albumiiniliuosta, dimetyylisulfoksidia, natriumkloridia, kaliumkloridia (E508), natriumglukonaattia (E576), natriumasetaatteja (E262) ja magnesiumkloridia (E511). **Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Yhdistelmäpakkaus, joka sisältää enintään neljä pussia laajennettuja CD34⁺-soluja ja neljä pussia laajentamattomia CD34⁻-soluja.

Sisältö: 20 ml pussia kohti.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon keskuslaskimokanyylin kautta

Annetaan laskimoinfuusiona painovoimaisella virtauksella.

Älä käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.

Yhdistä infuusiopussi lateksittomaan letkustoon tavanomaisella infuusiosuodattimella (170–260 µm).

Varmista ennen infuusiota, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopussin tietoja.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Anna ensin kaikki dorokubiseeli-pussit.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Sulatuksen jälkeen kesto aika on 1 tunti 15–30 °C:n välillä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta alle -150 °C:ssa. Älä sulata valmistetta ennen käyttöä. Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irlanti
Puhelin: 353 1 905 3140
sähköposti: info@cordexbio.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1960/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Vastaanottajan tunniste:	Syntymäaika:
Napaverivalmisteen ID:	ABO/Rh:
Erä:	

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

VÄLIPAKKAUKSEEN (METALLIKASETTIIN) MERKITTÄVÄT TIEDOT

DOROKUBISEELI (LAAJENNETUT CD34⁺-SOLUT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml
infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Dorokubiseeli (laajennetut CD34⁺-solut) sisältävät $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34-soluja/ml
infuusioneste, dispersio

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös ihmisen albumiiniliuosta, dimetyylisulfoksidia, natriumkloridia, kaliumkloridia (E508),
natriumglukonaattia (E576), natriumasetaatteja (E262) ja magnesiumkloridia (E511). Ks. lisätietoja
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

4 pussia, joissa on laajennettuja CD34⁺-soluja
Sisältö: 20 ml pussia kohti.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon keskuslaskimokanyylin kautta
Annetaan laskimoinfuusiona painovoimaisella virtauksella.
Älä käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.
Yhdistä infuusiopussi lateksittomaan letkustoon tavanomaisella infuusiosuodattimella (170–260 µm).
Vahvista, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopussin tietoja ennen infuusiota
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Anna ENSIN

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Sulatuksen jälkeen kesto aika on 1 tunti 15–30 °C:n välillä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta alle -150 °C:ssa. Älä sulata valmistetta ennen käyttöä. Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irlanti
Puhelin: 353 1 905 3140
sähköposti: info@cordexbio.com

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1960/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Vastaanottajan tunniste:	Syntymäaika:
Napaverivalmisteen ID:	ABO/Rh:
Erä:	

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

VÄLIPAKKAUKSEEN (METALLIKASETTIIN) MERKITTÄVÄT TIEDOT

PAISUTTAMATON CD34-SOLUKOMPONENTTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml
infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laajentamaton CD34⁻-solukomponentti sisältää $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyistä CD3⁺-solua/ml infuusioneste, dispersio

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös ihmisen albumiiniliuosta, dimetyylisulfoksidia, natriumkloridia, kaliumkloridia (E508), natriumglukonaattia (E576), natriumasetaatteja (E262) ja magnesiumkloridia (E511). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Pussi X/4 pussia, joissa on laajentamattomia CD34⁻-soluja

Sisältö: 20 ml pussia kohti.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon keskuslaskimokanyylin kautta

Annetaan laskimoinfuusiona painovoimaisella virtauksella.

Älä käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.

Yhdistä infuusiopussi lateksittomaan letkustoon tavanomaisella infuusiosuodattimella (170–260 µm).

Vahvista, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopussin tietoja ennen infuusiota

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Annetaan SEN JÄLKEEN, kun kaikki dorokubiseeli-pussit on annettu.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Sulatuksen jälkeen kesto aika on 1 tunti 15–30 °C:n välillä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta alle -150 °C:ssa. Älä sulata valmistetta ennen käyttöä. Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irlanti
Puhelin: 353 1 905 3140
sähköposti: info@cordexbio.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1960/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Vastaanottajan tunniste:	Syntymäaika:
Napaverivalmisteen ID:	ABO/Rh:
Erä:	

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INFUUSIOPUSSIN ETIKETTI – DOROKUBISEELI (LAAJENNETUT CD34⁺-SOLUT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml
infusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Dorokubiseeli (laajennetut CD34⁺-solut) sisältää $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyistä CD34⁺-solua/ml
infusioneste, dispersio

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös ihmisen albumiiniliuosta, dimetyylisulfoksidia, natriumkloridia, kaliumkloridia (E508),
natriumglukonaattia (E576), natriumasetaatteja (E262) ja magnesiumkloridia (E511). Ks. lisätietoja
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infusioneste, dispersio
1/4 dorokubiseeli-pussia
20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon keskuskaskimokatetrin kautta. Annetaan laskimoinfuusiona painovoimaisella virtauksella.
Älä käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.
Yhdistä infuusiopussi lateksittomaan letkustoon tavanomaisella infuusiosuodattimella (170–260 µm).
Vahvista, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopussin tietoja ennen infuusiota
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Anna ensin

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Sulatuksen jälkeen kesto aika on 1 tunti 15–30 °C:n välillä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta alle -150 °C:ssa. Älä sulata valmistetta ennen käyttöä. Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irlanti
Puhelin: 353 1 905 3140
sähköposti: info@cordexbio.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1960/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Vastaanottajan tunniste:	Syntymäaika:
Napaverivalmisteen ID:	ABO/Rh:
Erä:	

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INFUUSIOPUSSIN ETIKETTI – LAAJENTAMATON CD34-SOLUKOMPONENTTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml
infusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laajentamaton CD34⁻-solukomponentti sisältää $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyistä CD3-solua/ml
infusioneste, dispersio

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös ihmisen albumiiniliuosta, dimetyylisulfoksidia, natriumkloridia, kaliumkloridia (E508),
natriumglukonaattia (E576), natriumasetaatteja (E262) ja magnesiumkloridia (E511). **Ks. lisätietoja**
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infusioneste, dispersio

Yksi pussi neljästä pussista, jotka sisältävät laajentamattomia CD34-soluja
20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon keskuslaskimokanyylin kautta

Annetaan laskimoinfuusiona painovoimaisella virtauksella.

Älä käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.

Yhdistä infuusiopussi lateksittomaan letkustoon tavanomaisella infuusiosuodattimella (170–260 µm).

Vahvista, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopussin tietoja ennen infuusiota

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Annetaan SEN JÄLKEEN, kun kaikki dorokubiseeli-pussit on annettu.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Sulatuksen jälkeen kesto aika on 1 tunti 15–30 °C:n välillä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta alle -150 °C:ssa. Älä sulata valmistetta ennen käyttöä. Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irlanti
Puhelin: 353 1 905 3140
sähköposti: info@cordexbio.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1960/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Vastaanottajan tunniste:	Syntymäaika:
Napaverivalmisteen ID:	ABO/Rh:
Erä:	

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ elinkykyistä CD34⁺-solua/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml
infuusioneste, dispersio
dorokubiseeli / laajentamattomat CD34⁻-solut

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zemcelpro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zemcelproa
3. Miten Zemcelproa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zemcelpron säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zemcelpro on ja mihin sitä käytetään

Zemcelpro on veripohjainen soluhoito. Tämä lääke on valmistettu sinulle yksilöllisesti luovutetusta napaverestä peräisin olevista kantasoluista (solut, joista voi kehittyä kaikenlaisia verisoluja). Lääkkeen sisältämä vaikuttava aine on dorokubiseeli yhdessä muuttamattomien luovuttajasolujen (ns. CD34⁻-solujen) kanssa.

Zemcelprota käytetään verisyöpiä sairastavien aikuisten hoitoon, kun kantasolusiirto on tarpeen solunsalpaajahoidon jälkeen ja kun potilaalle ei ole saatavissa sopivaa luovuttajaa.

Miten Zemcelpro vaikuttaa

Tämän lääkkeen sisältämiä veren kanta soluja on muutettu ja lisätty laboratoriossa. Näin varmistetaan, että niillä voidaan hoitaa sinua parhaalla mahdollisella tavalla. Ennen tämän lääkkeen antamista sinulle annetaan solunsalpaajahoidoa, jolla tuhotaan syöpäsoluja verestä. Kun sinulle annetaan Zemcelproa, tämän lääkkeen uudet kantasolut korvaavat kehon omat kantasolut. Tämä auttaa immuunijärjestelmää (kehon luonnollista puolustusmekanismia) suojaamaan sinua verisyöpää vastaan tai torjumaan sitä.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Zemcelpro vaikuttaa tai miksi Zemcelproa on määrätty sinulle, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zemcelproa

Sinulle ei saa antaa Zemcelproa

- jos olet allerginen jollekin tämän lääkkeen ainesosalle (lueteltu kohdassa 6).
- jos et siedä asianmukaista solunsalpaajahoidoa ennen Zemcelproa-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Zemcelpro on valmistettu sinulle yksilöllisesti luovuttajasoluista, ja sitä saa antaa vain sinulle.

Ennen kuin sinulle annetaan Zemcelproa, kerro lääkärille, jos

- huomaat syövän oireiden (kuten kuume, heikotus, verenvuoto ikenistä tai mustelmat) pahenevan
- sinulla on infektio-oireita (esimerkiksi kuumetta, yskää, vilunväristyksiä, kurkkukipua).

Lääkäri tarkistaa keuhkot, sydämen ja verenpaineen, veriarvosi yleisen terveydentilan tarkistamiseksi ja sen, paheneeko leukemia (verisyöpä).

Zemcelpron käytön aikana tai sen jälkeen

Kerro lääkärillesi tai hoitajallesi välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista:

- Puristava tunne rinnassa, yskä, nielemisvaikeudet, huimaus, nopea syke, turvotus, ihottuma, kutina, hengitysvaikeudet tämän lääkkeen käytön aikana tai sen jälkeen. Nämä voivat olla oireita vakavasta allergisesta reaktiosta tai infuusioon liittyvistä reaktioista, jotka voivat edellyttää hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 3 – Miten Zemcelproa annetaan).
- Kuume, joka voi olla infektion oire. Mittaa lämpötila kahdesti päivässä 3–4 viikon ajan Zemcelpro-hoidon jälkeen. Jos lämpötila on korkea, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, koska jotkin infektiot voivat olla hengenvaarallisia.
- Ripuli, kuume, ihottuma, selittämätön painonnousu tai silmien keltaisuus (keltatauti). Niitä voivat olla käänneishyljintäsairauden tai niin kutsutun engraftment-oireyhtymän oireet. Ne voivat olla hengenvaarallisia, ja lisähoito voi olla tarpeen.
- Yleinen sairauden tunne, rauhasen turvotus, painon lasku tai ihon ja silmien keltaisuus. Nämä voivat olla oireita sekundaarisesta syövästä, kuten siirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus. Lääkäri voi määrätä lisäkokeita.
- Hengenahdistus, rintakipu, kuume ja veri ysköksessä voivat olla merkkejä keuhkovaltimoiden verenpainetaudista (PAH). Keuhkovaltimoiden verenpainetauti voi olla hengenvaarallinen ja edellyttää lisähoitoa.
- Hengenahdistus, yskä ja kuume voivat olla merkkejä keuhkotulehduksesta. Keuhkotulehdus, mukaan lukien kryptogeeninen organisoituva pneumonia (COP) ja idiopaattinen pneumoniaoireyhtymä (IPS), voivat olla hengenvaarallisia, ja lisähoito voi olla tarpeen.
- Toistuvat infektiot voivat olla merkkejä hypogammaglobulinemiasta, joka saattaa edellyttää lisähoitoa.
- Keltaisuus, maksan arkuus (kylkiluiden alla oikealla puolella), nesteen kertyminen vatsaan ja äkillinen painonnousu voivat olla merkkejä veno-okklusiivisesta sairaudesta, joka voi edellyttää erityishoitoa.
- Oksentelu, verinen ripuli, vatsakipu, kuume, vilunväreet ja päänsärky voivat olla oire hemolyyttis-ureemisesta oireyhtymästä (HUS).
- Vakavat tai usein toistuvat verenvuodot tai infektiot voivat olla oireita siirteen menetyksestä. Tämä on hengenvaarallinen tila, joka vaatii erityistä huomiota.

Zemcelpro on valmistettu luovutetusta ihmisverestä. Jotkin ihmisen verivalmisteet ovat tartuttaneet tiettyjä viruksia (kuten HIV:tä, hepatiitti B:tä tai C:tä) tai voivat liittyä luovuttajan teoreettisiin riskeihin (esimerkiksi syövät tai geneettiset sairaudet) niitä saaneille henkilöille, vaikka riski onkin vähäinen. Sekä luovuttajat että luovutettu veri testataan virusten varalta, jotta tartuntariski pysyy pienenä. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet huolissasi tästä riskistä.

Lääkäri seuraa veriarvoja säännöllisesti Zemcelpro-hoidon jälkeen, koska verisolujen ja muiden verikomponenttien määrä saattaa vähentyä.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin harkitset veren, elinten, kudosten tai solujen luovuttamista.

Lapset ja nuoret

Zemcelprota ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tämä johtuu siitä, että tästä ikäryhmästä on vain vähän kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja Zemcelpro

Ennen kuin sinulle annetaan Zemcelprota, kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös eläviä rokotteita ja ilman reseptiä saatavia lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että muut lääkkeet voivat vaikuttaa Zemcelpron toimintaan.

Raskaus ja imetys

Zemcelpron käyttöä ei suositella raskauden ja imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Zemcelpron vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta. Tämä lääke voi olla haitallinen syntymättömälle vauvalle tai vastasyntyneelle/vauvalle.

- Jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana tällä lääkkeellä annetun hoidon jälkeen, kerro siitä heti lääkärille.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Zemcelproa annetaan vain, jos tulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon. Tämä lääke voi olla haitallista vauvallesi.

Ehkäisy

Zemcelproa saaneiden lisääntymiskykyisten miesten ja naisten on käytettävä tehokkaita ehkäisy menetelmiä. Keskustele niistä lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, vaikuttaako Zemcelpro kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Zemcelpron kanssa käytettävät lääkkeet voivat aiheuttaa väsymystä tai heikentää tarkkaavaisuutta. Vältä autolla ajamista ryhtymisestä vaarallisiin työtehtäviin tai toimiin, kuten raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöön tässä alkuvaiheessa.

Zemcelpro sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO:ta)

Tämä lääke sisältää natriumia 477 mg/annos. Tämä vastaa 15 prosenttia aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäismäärästä. Sinua on tarkkailtava tiiviisti infuusion aikana.

Tämä lääke sisältää alle 1,3 mmol kaliumia (50 mg) annosta kohti eli se on käytännössä kaliumiton.

Tämä lääke sisältää myös dimetyylisulfoksidia, joka voi aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita.

3. Miten Zemcelproa annetaan

Lääkäri antaa sinulle Zemcelprota hyväksytyssä elinsiirtokeskuksessa.

Zemcelpro on kertaluonteinen hoito. Ennen kuin sinulle annetaan Zemcelproa, lääkäri antaa sinulle tiettyntyyppistä hoitoa, jota kutsutaan esihoidoksi, jotta elimistö ehtii valmistautua kantasolusiirtoon.

Zemcelprota-hoitoa edeltävien 30–60 minuutin aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä. Tämä auttaa ehkäisemään infuusioreaktioita ja kuumetta (ks. kohta 2: Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zemcelproa). Nämä muut lääkkeet voivat olla kuumelääkkeitä, histamiinireseptorin antagonisteja (allergiaa ehkäiseviä lääkkeitä) ja pahoinvointilääkkeitä (pahoinvointia ja oksentelua ehkäiseviä lääkkeitä). Lääkitys voi sisältää myös kortikosteroideja, jotka vähentävät infuusioreaktion mahdollisuutta.

Miten Zemcelproa-valmistetta annetaan

- Lääkäri tarkistaa, että Zemcelpro-infuusiopussissa olevat potilastunnisteet vastaavat tietojasi.
- Lääkäri antaa tämän lääkkeen infuusiona (tiputuksena) laskimoon letkun kautta.
- Saat 1–4 pussia liuosta, joissa on vaikuttavaa ainetta (dorokubiseeli, joka koostuu laboratoriossa kasvatetuista ja monistetuista soluista. Tämä on laajennettu komponentti) ja sen jälkeen neljä pussia muuttamattomia luovuttajasoluja (tämä on laajentamaton komponentti). Infuusion kesto vaihtelee, mutta yleensä yksi pussi infusoidaan alle 15 minuutissa.
- Infuusion aikana lääkäri tarkistaa, onko sinulla hengitysvaikeuksia tai huimausta (allergisen reaktion mahdollisia oireita) (ks. kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zemcelproa). Tietyissä tapauksissa Zemcelpro-infuusio voidaan keskeyttää.

Zemcelpron antamisen jälkeen

Osana siirremenettelyä sinulle annetaan lääkettä käänteishyljintäsairauden riskin vähentämiseksi. Tämä komplikaatio syntyy, kun napaveren kantasolut tunnistavat potilaan kehon vieraaksi ja hyökkäävät sitä vastaan. Lääke voidaan antaa ensin keskuslaskimokanyylin kautta (ohuen letkun, jota kutsutaan myös keskuslaskimokatetriksi, avulla suureen laskimoon). Myöhemmin lääke voidaan vaihtaa tablettimuotoon, kun voit ottaa lääkettä suun kautta.

Sinulle annetaan myös lääkettä, joka auttaa verisolujasi toipumaan mahdollisimman nopeasti ja joka stimuloi luuydintä tuottamaan valkoisia verisoluja, joita tarvitaan infektioiden torjuntaan ja ehkäisemiseen. Tämä lääke annetaan sinulle keskuslaskimokatetrin kautta tai injektiona ihon alle Zemcelpro-hoitoa seuraavana päivänä. Saat hoitoa päivittäin, kunnes valkosolujen määrä on palautunut.

Ennen Zemcelpron antamista ja sen jälkeen

Sairaalassa ollaan osastopotilaana infuusiota edeltävällä viikolla, jolloin saat esihoitolääkkeen, ja 3–4 viikon ajan Zemcelpron antamisen jälkeen. Sairaalajakson jälkeen lääkäri pyytää sinua tulemaan säännöllisesti seurantakäynneille. Näin lääkäri voi tarkistaa, toimiiko hoito, ja auttaa sinua, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

Jos vastaanottokäynti jää väliin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan aikataulun muuttamista varten.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ennen hoidon aloittamista lääkäri keskustelee tämän lääkkeen käyttöön liittyvistä riskeistä.

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista Zemcelpro-infuusion jälkeen.

Hyvin yleiset: *saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä*

- Lymfosyyttien (lymfopenia), erään valkosolutyypin, epänormaalin alhainen määrä. Tämä voi lisätä infektioriskiä.
- Punasolujen määrän väheneminen (anemia) Sen oireita ovat kalpea iho, heikotus ja hengenahdistus.
- Neutrofiilien, tietyntyypisten valkosolujen, epänormaalin pieni määrä (neutropenia). Tämä voi lisätä infektioriskiä.
- Verihiutaleiden, veren hyytymistä edistävien komponenttien, vähäinen määrä (trombosytopenia). Oireita ovat liiallinen tai pitkittynyt verenvuoto ja mustelmat.
- Valkoisten verisolujen vähäisyys (leukopenia)
- Epänormaalin alhainen neutrofiilien määrä ja kuume (kuumeinen neutropenia)
- Käänteishyljintäsairaus (sairaus, jossa siirretyt solut hyökkäävät elimistösi omia soluja vastaan). Sen oireita ovat ihottuma, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, veriset ulosteet mukaan lukien.
- Usein toistuvat ja pysyvät infektiot, jotka johtuvat veren vasta-aineiden määrän vähenemisestä (hypogammaglobulinemia)

- Engraftment-oireyhtymä (kantasolusiirtojen komplikaatio). Oireita ovat yskä, kuume, hengenahdistus ja ihottuma.
- Bakteerien aiheuttamat infektiot
- Virusten aiheuttamat infektiot
- Keuhkokuume (keuhkoinfektio), joka aiheuttaa hengenahdistusta, rintakipua, kuumetta ja yskää
- Korkea verenpaine (hypertensio)

Muut mahdolliset häiritsevät vaikutukset

Muut häiritsevät vaikutukset on lueteltu alla. Jos nämä häiritsevät vaikutukset muuttuvat vakaviksi, kerro siitä heti lääkärille.

Yleiset: *saattaa aiheutua enintään yhdelle henkilölle kymmenestä*

- Ripuli
- Pahoinvointi
- Kipu suussa, verenvuoto suussa, ientulehdus (stomatiitti)
- Vatsakipu
- Kuume (pyreksia)
- Uupumus
- Verisuonten tukkeutuminen (veno-okklusiivinen maksasairaus). Oireita ovat keltaisuus, maksan arkuus (oikealla kylkiluiden alla), nesteen kertyminen vatsaonteloon, painonnousu
- Sienen aiheuttamat infektiot
- Poikkeavat verikoetulokset (CD34-lymfosyyttien – CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen, pieni immunoglobuliinitaso – immunoglobuliinien määrän väheneminen).
- Korkeat maksaentsyymien pitoisuudet veressä (alaniini-aminotransferaasiarvon nousu, aspartaatti-aminotransferaasiarvon nousu). Ne ovat oire siitä, että maksasi ei välttämättä toimi normaalisti.
- Heikentynyt ruokahalu
- Korkea verensokeripitoisuus (hyperglykemia)
- Veren alhainen kaliumpitoisuus (hypokalemia) ja fosforipitoisuus (hypofosfatemia). Ne ovat merkkejä siitä, että munuaiset eivät välttämättä toimi normaalisti.
- Luukipu
- Lihashäikkous
- Valkosolujen hallitsematon suuri määrä (siirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen häiriö). Turvonneiden imusolmukkeiden, kuumeen, yöhikoilun, painonlaskun, väsymyksen tai yleisen epämukavuuden tunteen oireet
- Päänsärky
- Akuutti munuaisvaurio Oireita siitä, että munuaisesi eivät toimi kunnolla, ovat virtsan erityksen vähäisyys tai puuttuminen kokonaan, jalkojen ja jalkaterien turvotus, väsymys, hengenahdistus, sekavuus, pahoinvointi
- Virtsarakon tulehdus, joka aiheuttaa verenvuotoa (virtsarakkotulehdus). Sen oireita ovat verivirtsaisuus, verihyytymät virtsassa, kivulias virtsaaminen, kuume, tarve tai kyvyttömyys virtsata
- Keuhkotulehdus (kryptogeeninen organisoituva pneumonia (pneumoniitti) – COP). Sen oireita ovat hengenahdistus, kuiva yskä, kuume, väsymys, kuume ja ruokahaluttomuus
- Verenvuoto nenästä (epistaksis)
- Keuhkoverenvuoto (keuhkojen alveolaarinen verenvuoto – PAH). Sen oireita ovat yskä, kuume, rintakipu ja veriyskökset.
- Verenkierron tukkeutuminen keuhkoissa (keuhkoembolia) Sen oireita ovat muun muassa äkillinen hengenahdistus, rintakipu, ahdistuneisuus, kuume ja yskä
- Ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- Vauriot pienimmissä verisuonissa (mikroangiopatia). Sen oireita ovat rintakipu, epämukava tunne rinnassa, hengenahdistus ja väsymys.
- Siirteen menetys. Sen oireina ovat vakavat tai usein toistuvat verenvuodot tai infektiot.

- Oksentelu, verinen ripuli, vatsakipu, kuume, vilunväreet ja päänsärky voivat olla oire hemolyttis-ureemisesta oireyhtymästä (HUS).

Melko harvinaiset: *saattaa aiheutua enintään yhdelle henkilölle sadasta*

- Väsymys tai heikotus, kalpeus ja mustelmaherkkyys tai verenvuoto voivat olla oireita verisolujen vähäisyydestä ja pienistä verihyytymistä (autoimmuunihemolyttinen anemia, sytopenia, tromboottinen mikroangiopatia)
- Rintakipu, epäsäännöllinen syke, sydäntulehdus tai heikotus ja hengenahdistus (rasitusrintakipu, eteisvärinä, eteislepatus, sydänpussitulehdus, oikean kammion toimintahäiriö)
- Toistuvat infektiot, väsymys ja mustelmataipumus tai verenvuoto voivat viitata luuytimen vajaatoimintaan tai poikkeaviin solugeeneihin (Aplasia, sytogeneettinen poikkeavuus).
- Huonokuuloisuus (hypoacusis)
- Väsymys tai heikotus ja suolanhimo voi olla oire munuaisten yläpuolella olevan rauhasen erittämän hormonin alhaisesta pitoisuudesta (lisämunuaisen vajaatoiminta).
- Vatsakipu tai vatsavaivat, ripuli tai ummetus, painonlasku tai huono ruokahalu voivat olla oireita suolisto-ongelmista (peräaukon ahtauma, koliitti, enterokoliitti, jejunaalinen perforaatio, imeytymishäiriö, suoliston pneumatoosi).
- Turvotus, väsymys ja kipu suun/suolen limakalvoilla (yleistynyt edeema, huonovointisuus, limakalvotulehdus)
- Silmien keltaisuus (keltatauti) ja tumma virtsa voivat olla oireita hyperbilirubinemiasta.
- Veriarvojen tai keuhkojen tai sydämen toiminnan muutokset (veren bilirubiinipitoisuuden nousu, veren bilirubiinipitoisuuden lasku, hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin väheneminen, sytomegalovirustestin positiivinen tulos, pidentynyt QT-aika EKG:ssä, hemoglobiinipitoisuuden lasku, neutrofiilien määrän lasku)
- Jano tai suun kuivuminen, huimaus tai sekavuus, päänsärky tai pahoinvointi voivat viitata elimistön nestemäärän tai veren suolan vähenemiseen (kuivuminen, hyponatremia)
- Kuoleva iho tai lihaskudos (pehmytkudosnekroosi)
- Äkillinen heikkous tai puutuminen, puhevaikeudet tai ymmärtämisvaikeudet, sekavuus voivat viitata aivohalvaukseen tai aivoperäisiin ongelmiin (aivoverenkierron häiriö, enkefalopatia)
- Sekavuus, tietämättömyys ajasta ja paikasta tai toistuvat ajatukset / toistuva käyttäytyminen (delirium, pakko-oireinen häiriö)
- Turvotus, vähentynyt virtsaneritys ja korkea verenpaine voivat olla merkkejä pieniä munuaisia vaurioittavista hyytymistä (munuaisten rajattu tromboottinen mikroangiopatia)
- Hengenahdistus, rintakipu tai yskä voivat viitata keuhkotulehdukseen, nesteen kertymiseen tai sen määrän romahtamiseen (idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä (keuhkotulehdus), keuhkojen infiltraatio, ilmarinta)
- Punainen tulehtunut iho, kutina tai polttava tunne sekä ihottuma voivat olla merkkejä atooppisesta ekseemasta, aknemuotoisesta dermatiitista tai pruritusista (ihokutina).
- Paksusuolen täydellinen tai osittainen poisto kirurgisesti (kolektomia)
- Huimaus, väsymys, sumentunut näkö ja paikallinen turvotus, paukammat tai mustelmat voivat olla oireita verenpaineen alenemisesta ja epäspesifeistä häiriöistä, hematoomasta, hypotensiosta ja ortostaattisesta hypotensiosta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zemcelpron säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille ja farmaseuteille.

Älä käytä tätä lääkettä infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä ja kuljeta alle -150 °C:ssa. Älä sulata valmistetta, ennen kuin se on käyttövalmis. Käytettävä tunnin kuluessa sulattamisesta. Ei saa pakastaa uudelleen sulatuksen jälkeen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos infuusiopussit ovat vaurioituneet tai vuotavat.

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käytetyn lääkkeen tai jättemateriaalin osalta on noudatettava biologisen jätteen käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zemcelpro sisältää

Zemcelpro on pakastettu allogeeninen hematopoieettinen kanta- ja esisoluhoido, joka sisältää kaksi solukomponenttia, eli laajennetun ja laajentamattoman komponentin, jotka on johdettu samasta potilaskohtaisesta napaverivalmisteesta (CBU).

- Laajennettu komponentti, johon viitataan nimellä dorokubiseeli ja joka koostuu laajennetuista CD34⁺-soluista, muodostuu CD34⁺-fraktiosta, joka on laajennettu *ex-vivo* UM171:n läsnä ollessa. Tämä komponentti on pakattu enintään neljään pussiin, jotka sisältävät vähintään $0,23 \times 10^6$ elinkykyisiä CD34⁺-soluja/ml suspendoituna dimetyylisulfoksidiliuokseen (DMSO).
- Laajentamaton komponentti, johon viitataan nimellä laajentamattomat CD34⁻-solut, muodostuu CD34⁻-fraktiosta, jonka aktiivinen osa CD3⁺-solut ovat. Tämä komponentti on pakattu neljään pussiin, jotka sisältävät vähintään $0,53 \times 10^6$ elinkykyisiä CD3⁺-soluja/ml suspendoituna dimetyylisulfoksidiliuokseen (DMSO).

Muut aineet ovat ihmisen seerumin albumiiniliuos, dimetyylisulfoksidi, natriumkloridi, kaliumkloridi (E508), natriumglukonaatti (E576), natriumasetaatti (E262) ja magnesiumkloridi (E511). Ks. kohta 2: ”Zemcelpro sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zemcelpro on soludispersio laskimonsisäistä infuusiota varten.

Laajennettu CD34⁺-solukomponentti on väritön tai hieman kellertävä soludispersio. Laajentamaton CD34⁻-solukomponentti on punertava soludispersio.

Zemcelpro toimitetaan yhtenä yksittäisenä hoitoannoksena, joka sisältää enintään kahdeksan (8) 20 ml:n infuusiopussia, neljä (4) laajentamatonta CD34⁻-solupussia sekä enintään neljä (4) dorokubiseeli-pussia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irlanti

Puhelin: 353 1 905 3140

sähköposti: info@cordexbio.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Zemcelpro on kuljetettava laitoksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa säiliöissä.

Zemcelpro on kuljetettava pakkauksessa, joka pitää valmisteen alle -150 C:n lämpötilassa. Lääkevalmistetta on käsiteltävä käyttämällä asianmukaista suojapukua ja suojakäsineitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Zemcelpro-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmäsuojaimia) tartuntatautien mahdollisen leviämisen estämiseksi.

Valmistelu ennen antamista

Zemcelpro koostuu kahdesta (2) allogeenisesta hematopoieettisesta solukomponentista:

- Dorokubiseeli (laajennetut CD34⁺-solut)
- Laajentamattomat CD34⁻-solut

Infusoitavien dorokubiseeli-pussien määrän (1–4 pussia) sekä laajentamattomien CD34⁻-solujen pussien määrän (aina 4 pussia) vahvistus on tehtävä luovutussertifikaatin (RfIC) mukaisesti. Luovutussertifikaatti sisältää molemmat komponentit.

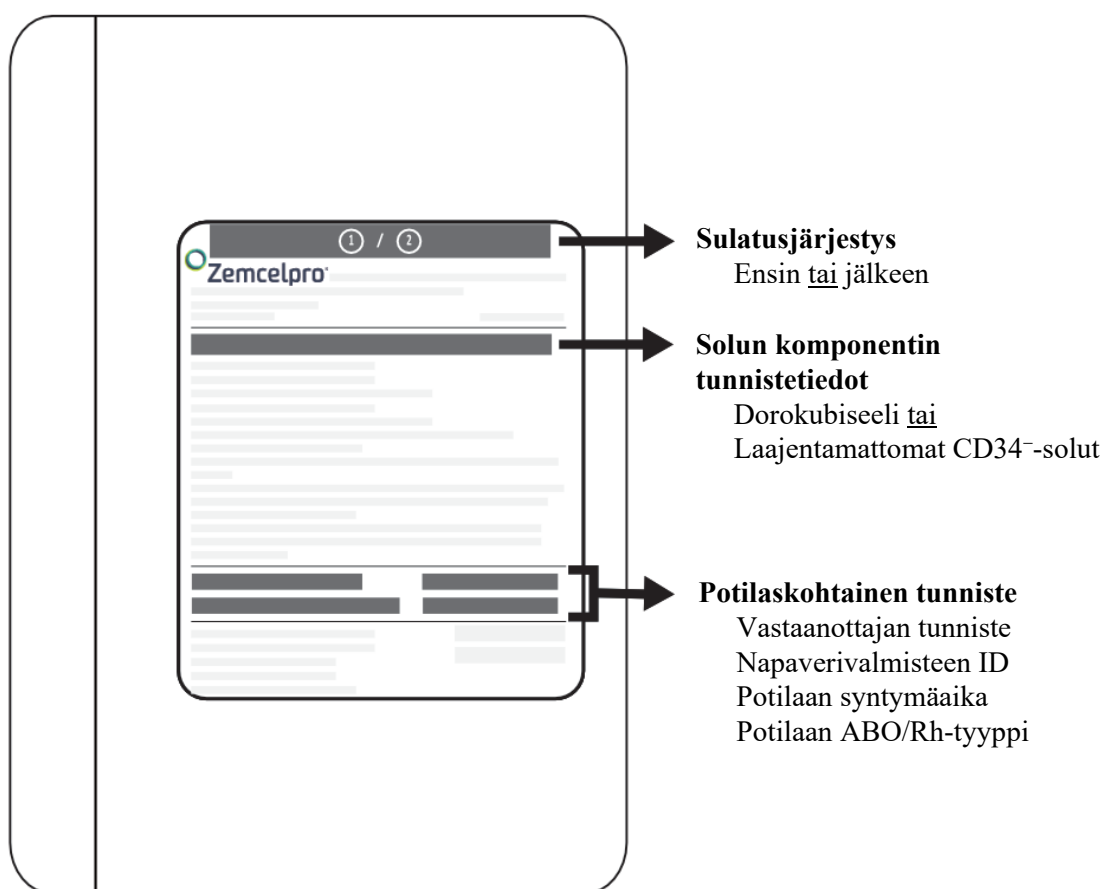
Dorokubiseeli annetaan ensin infuusiona, jonka jälkeen infusoidaan laajentamattomat CD34⁻-solut. Suosituksena on, että laajentamattomat CD34⁻-solut infusoidaan samana päivänä kuin dorokubiseeli mutta viimeistään seuraavana päivänä.

Zemcelpro-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajoitus on koordinoitava seuraavasti: varmista etukäteen, että potilas on valmis infuusioon, ja ajoita Zemcelpro-valmisteen sulatus siten, että se on käytettävissä heti, kun potilas on valmis.

Sulattaminen

Ennen Zemcelpro-valmisteen sulatusta potilaan henkilöllisyys ja infusoitavien pussien määrä on vahvistettava luovutussertifikaatin (RfIC) mukaisesti. Kaikki määrätty dorokubiseeli-pussit on sulatettava ennen laajentamattomien CD34⁻-solujen pussien sulattamista. Sulata yksi (1) pussi kerrallaan. Aloita seuraavan pussin sulattaminen vasta, kun on varmistettu, että edellinen pussi on annettu turvallisesti.

Kuva 1. Zemcelpro-säilytyskasetti



- Ota säilytyskasetti ulos pakastekuljetussäiliöstä. Vahvista i) potilaan henkilöllisyys potilastunnisteiden avulla, jotka löytyvät kasetista, sekä ii) solukomponentin tunniste (dorokubiseeli tai laajentamattomat CD34⁻-solut) (kuva 1).
- Kun kasetti on tarkistettu, ota infuusiopussi välittömästi pois kasetista. Vahvista i) potilaan henkilöllisyys infuusiopussin potilastunnisteiden avulla sekä ii) vahvista solukomponentin tunnistus (dorokubiseeli tai laajentamattomat CD34⁻-solut) (kuva 2).
- Tarkasta infuusiopussi (infuusiopussit) mahdollisten murtumien tai halkeamien varalta ennen sulatusta. Jos pussi on vaurioitunut, älä infusoi sen sisältöä.
- Laita välittömästi sinetöidyssä suojapakkauksessa oleva infuusiopussi 37 °C:n vesihauteeseen. Kun koostumus on puolikiinteä, ala varovasti hieroa pussia, kunnes kiteistä jäätä ei enää ole jäljellä. Sulamisen kokonaiskesto on noin 2–5 minuuttia pussia kohti.
- Ota pussi pois vesihauteesta. Kun infuusiopussi on sulatettu, se on infusoitava mahdollisimman pian. Zemcelpron on osoitettu olevan stabiili 15–30 °C:n lämpötilassa enintään yhden tunnin ajan. Älä laimenna Zemcelprota tai pese sitä tai ota näytettä Zemcelprosta ennen infuusiota.
- Ellei infuusiota valmisteta potilaan lähellä, kuljeta valmiste potilaan luo huoneenlämpötilassa suljetussa laatikossa tai pussissa valmisteen suojaamiseksi kuljetuksen ajaksi.

Älä infusoi Zemcelproa, jos infuusiopussi on vaurioitunut tai vuotaa tai jos se vaikuttaa muuten vahingoittuneelta.

Antotapa

Määrätty määrä dorokubiseelia (1–4 pussia) ja laajentamattomia CD34⁻-soluja (aina 4 pussia) on

infusoitava, jotta Zemcelpro-kerta-annos on täydellinen. Annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on varmistettava potilaskohtaisista luovutussertifikaatin tiedoista.

Dorokubiseeli annetaan ensin infuusiona, jonka jälkeen infusoidaan laajentamattomat CD34⁺-solut. Suosituksena on, että laajentamattomat CD34⁺-solut infusoidaan samana päivänä kuin dorokubiseeli mutta viimeistään seuraavana päivänä.

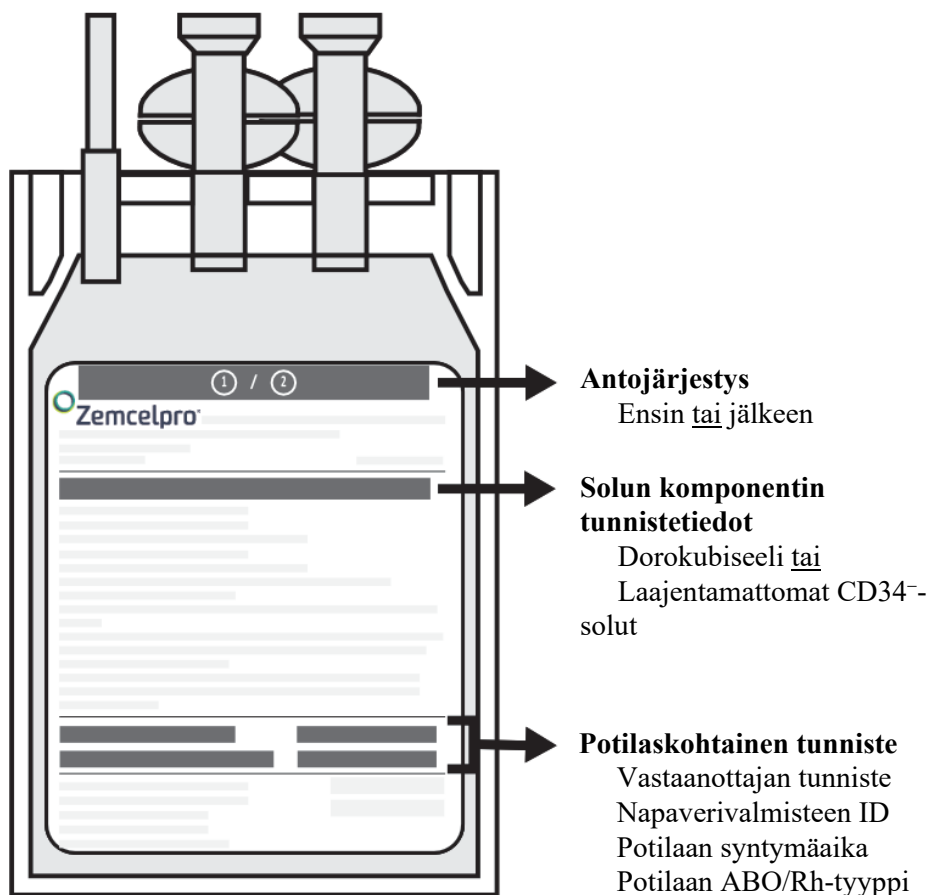
Jos dorokubiseeliä ei anneta, laajentamattomia CD34⁺-soluta ei saa infusoida, jotta vältetään ei-toivotut immuunireaktiot.

Infuusioreaktion yhteydessä on suositeltavaa keskeyttää infuusio ja aloittaa tarvittaessa tukihoito (ks. kohta 4.4).

Älä laimenna Zemcelprota tai pese sitä tai ota näytettä Zemcelprosta ennen infuusiota.

Vain laskimonsisäisesti. Zemcelpro-infusiota varten suositellaan keskuslaskimokatetria.

Kuva 2. Zemcelpro-infuusiopussi



- Valmisteile infuusiomateriaali. Käytettävien letkustojen on oltava lateksittomia, ja niissä on oltava tavanomainen infuusiosuodatin (170–260 µm). ÄLÄ käytä leukosyyttejä vähentävää suodatinta.
- Vahvista i) potilaan henkilöllisyys pussin potilastunnisteiden avulla sekä ii) vahvista solukomponentin tunnistus (dorokubiseeli tai laajentamattomat CD34⁺-solut) (kuva 2).
- Poista suojapakkaus ja tarkasta, ettei sulatetun infuusiopussin sisällössä ole näkyviä solukasautumia. Jos valmisteessa on näkyviä soluaggregaatteja, sekoita pussin sisältö varovasti. Pienien soluggregaattien pitäisi liueta varovasti käsin sekoittaen. Jäljelle jääneet aggregaatit saadaan tehokkaasti poistettua suodattamalla ennen infuusiota.

- Sulatettu ja tarkastettu pussi on infusoitava viipymättä noin nopeudella 10–20 ml minuutissa painovoimaisella virtauksella. Zemcelpro on stabiili 15–30 °C:n lämpötilassa enintään tunnin ajan sulatuksen päättymisen jälkeen.
 - Täytä infuusioletkusto natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä ennen infuusiota (praimaus).
 - Infusoi infuusiopussin koko sisältö (20 ml pussia kohti).
 - Huuhtelet infuusiopussi kahdesti 10–30 ml:lla natriumkloridi-injektio-*liuosta*, jonka pitoisuus on 9 mg/ml (0,9 %). Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiossa kaikki solut.
- Infusio on toistettava muiden pussien osalta. Seuraavaa pussia ei saa sulattaa eikä infusoida ennen kuin on varmistettu, että edellinen pussi on annettu turvallisesti potilaalle.

Älä infusoi Zemcelproa, jos infuusiopussi on vaurioitunut tai vuotaa tai jos se vaikuttaa muuten vahingoittuneelta.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Noudata ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita vahinkoaltistumisen yhteydessä. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat voineet joutua kosketuksiin Zemcelpron kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Zemcelpro-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN
MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISESTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen lääkevalmistekomitea katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan myöntämistä. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).