

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Zemcelpro je terapija krioprezerviranim alogenim hematopoetskim matičnim i progenitornim stanicama koja sadrži dvije stanične komponente, točnije ekspaniranu i neekspaniranu komponentu, koje su obje dobivene iz iste jedinice krvi pupkovine (engl. *cord blood unit*, CBU), specifična za određenog bolesnika.

Ekspanirana komponenta, koja se naziva dorokubicel, sastoji se od ekspaniranih CD34+ stanica, koje su dobivene *ex vivo* ekspanzijom frakcije CD34+ stanica u prisutnosti UM171.

Neekspanirana komponenta, koja se naziva neekspaniranim CD34- stanicama, sastoji se od frakcije CD34- stanica u kojoj je aktivna frakcija CD3+ stanica.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Dorokubicel

Jedna infuzijska vrećica lijeka Zemcelpro za određenog bolesnika sadrži koncentraciju koja ovisi o seriji lijeka obogaćene populacije ekspaniranih CD34+ stanica primjenom metode *ex vivo* UM171. Lijek se pakira u najviše četiri infuzijske vrećice koje sadrže disperziju za infuziju od najmanje $0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml suspendiranih u otopini dimetilsulfoksida (DMSO).

Jedna infuzijska vrećica sadrži 20 ml disperzije za infuziju.

Neekspanirane CD34- stanice

Jedna infuzijska vrećica za određenog bolesnika sadrži koncentraciju neekspaniranih CD34- stanica koja ovisi o seriji lijeka. Lijek se pakira u četiri infuzijske vrećice koje sadrže disperziju za infuziju od najmanje $0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml suspendiranih u otopini dimetilsulfoksida (DMSO).

Jedna infuzijska vrećica sadrži 20 ml disperzije za infuziju.

Kvantitativne informacije

Kvantitativne informacije za svaku staničnu komponentu lijeka, uključujući koncentraciju stanica koja ovisi o broju serije i broj infuzijskih vrećica koje treba primijeniti, navedene su u certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (engl. *Release for infusion certificate*) (RfIC) koji je priložen lijeku. Za obje stanične komponente postoji jedan RfIC (vidjeti dio 6.).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži najviše 477 mg natrija, 50 mg kalija i 10 % v/v DMSO-a po dozi (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Dorokubicel

Bezbojna do žućkasta disperzija stanica za infuziju.

Neekspandirane CD34- stanice

Crvenkasta disperzija stanica za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zemcelpro je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s hematološkim malignim bolestima koje zahtijevaju alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica nakon mijeloablativnog kondicioniranja za koje nije dostupna nijedna druga vrsta prikladnih stanica darivatelja.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Zemcelpro mora primjenjivati liječnik s iskustvom u liječenju hematoloških malignih bolesti u kvalificiranom centru za transplantaciju koji ima osobe stručne za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.

Doziranje

Liječenje se sastoji od jednokratne doze infuzije koja sadrži disperziju za infuziju ekspandiranih CD34+ stanica u 1 do 4 infuzijske vrećice i neekspandiranih CD34- stanica u 4 infuzijske vrećice.

Ciljna doza je od $0,4$ do $7,5 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/kg za komponentu ekspandiranih CD34+ stanica (dorokubicel) i $\geq 0,52 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/kg za komponentu neekspandiranih CD34- stanica.

Dodatne informacije koje se odnose na dozu potražite u pratećem certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

Odabir jedinice krvi iz pupkovine

Liječnik koji propisuje lijek odabire jedinicu krvi iz pupkovine (CBU) iz koje su uklonjeni eritrociti koja će se ekspandirati, poštujući pritom minimalni zahtjev za podudaranje ljudskih leukocitnih antigena (HLA) i dozu stanica (tj. broj CD34 stanica prije zamrzavanja $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg i ukupni broj stanica koje sadrže jezgru (engl. *total nucleated cell*, TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Preporučuje se podudaranje najmanje 4 od 6 HLA-a (HLA-A antigeni, HLA-B antigeni i HLA-DRB1 aleli), s ciljem od 6 od 8 HLA podudaranja (tipizacija visoke rezolucije). Tipizacija HLA-a te sadržaj stanica s jezgrom za svaki pojedinačni CBU koji se upotrebljava kao početni materijal u proizvodnji lijeka Zemcelpro navedeni su u priloženom RfIC-u.

Mijeloablativno kondicioniranje prije liječenja (kemoterapija za depleciju limfocita)

Odgovarajući režim mijeloablativnog kondicioniranja mora se primijeniti u skladu sa smjernicama ustanove. Odabrani režim treba biti visokog ili srednjeg intenziteta, tj. s vrijednošću intenziteta

kondicioniranja za transplantaciju (engl. *transplant conditioning intensity*, TCI) od 2,5 i više. Režim kondicioniranja ne smije započeti prije nego što se u transplantacijskom centru potvrdi dostupnost lijeka Zemcelpro specifičnog za određenog bolesnika.

Dodavanje antitimocitnog globulina (ATG) ne preporučuje se kao dio režima kondicioniranja (vidjeti dio 4.5).

Profilaktička i potporna terapija za prevenciju komplikacija transplantacije

Profilaktičke i potporne terapije za prevenciju komplikacija transplantacije (npr. reakcija presatka protiv primatelja (engl. *Graft-versus-Host Disease*, GvHD), infekcija) moraju se primjenjivati u skladu sa smjernicama ustanove. Prednost se daje kombinaciji takrolimusa i mofetilmikofenolata kao profilaksi GvHD-a.

U razdoblju neposredno nakon transplantacije preporučuje se primjena faktora stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) kako bi se smanjio rizik od neutropenije i infekcije (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija

Preporučuje se da se premedikacija antipireticima, antagonistima histamina i antiemeticima, u skladu s lokalnim smjernicama ustanove, primijeni 30–60 minuta prije infuzije obiju frakcija lijeka Zemcelpro kako bi se smanjila mogućnost reakcije na infuziju. Nadalje, prije primjene neekspandirane CD34-komponente lijeka Zemcelpro preporučuje se i premedikacija kortikosteroidima kako bi se smanjila mogućnost reakcije na infuziju u slučaju veće HLA histokompatibilnosti.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zemcelpro u populaciji starijih osoba (u dobi od ≥ 65 godina) nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega

Lijek Zemcelpro nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnike je potrebno procijeniti s obzirom na oštećenje funkcije bubrega kako bi se utvrdila podobnost za transplantaciju.

Oštećenje funkcije jetre

Lijek Zemcelpro nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike je potrebno procijeniti s obzirom na oštećenje funkcije jetre kako bi se utvrdila podobnost za transplantaciju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zemcelpro u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Propisani broj vrećica dorokubicela (od 1 do 4 vrećice) i neekspandiranih CD34- stanica (uvijek 4 vrećice) mora se dati infuzijom kako bi se dovršila jednokratna doza lijeka Zemcelpro. Ukupan broj infuzijskih vrećica koje se primjenjuju mora se provjeriti u informacijama za određenog bolesnika u RfIC-u.

Najprije se infuzijom daje dorokubicel, a nakon toga neekspandirane CD34- stanice. Preporučuje se da se neekspandirane CD34- stanice daju infuzijom isti dan kao i dorokubicel, ali ne kasnije od sljedećeg dana.

Ako se dorokubicel ne primijeni, neekspandirane CD34- stanice ne smiju se davati infuzijom kako bi se izbjegla bilo kakva neželjena imunosna reakcija.

U slučaju reakcije na infuziju preporučuje se privremeno zaustavljanje infuzije i primjena potporne skrbi, prema potrebi (vidjeti dio 4.4).

Prije infuzije nemojte razrjeđivati, ispirati ili uzorkovati lijek Zemcelpro.

Samo za intravensku primjenu. Za infuziju lijeka Zemcelpro preporučuje se centralni venski pristup.

- Pripremite materijal za infuziju. Moraju se koristiti cjevčice bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170–260 µm). NE upotrebljavajte filtar za depleciju leukocita.
- Provjerite: i) podudara li se identitet bolesnika s identifikacijskim oznakama bolesnika na vrećici, i ii) identitet stanične komponente (dorokubicel ili neekspandirane CD34- stanice).
- Uklonite omot i provjerite ima li u sadržaju odmrznute infuzijske vrećice bilo kakvih vidljivih nakupina stanica. Ako su prisutne vidljive nakupine stanica, nježno promiješajte sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Preostale nakupine učinkovito se uklanjaju filtriranjem prije infuzije.
- Odmrznuta i pregledana vrećica mora se odmah dati infuzijom približne brzine od 10 do 20 ml po minuti, uz gravitacijski protok. Zemcelpro je stabilan do jedan sat nakon završetka odmrzavanja na temperaturi između 15 °C i 30 °C.
 - Prije infuzije napunite cjevčice otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).
 - Sav sadržaj infuzijske vrećice primijenite infuzijom (20 ml po vrećici).
 - Dvaput isperite infuzijsku vrećicu s od 10 ml do 30 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) s pomoću povratnog punjenja (engl. *back priming*) kako biste osigurali da bolesnik putem infuzije primi sve stanice.
- Postupak infuzije mora se ponoviti za ostale vrećice. Pričekajte s odmrzavanjem i infuzijom sljedeće vrećice dok se ne utvrdi da je prethodna vrećica sigurno primijenjena.

Nemojte lijek Zemcelpro davati infuzijom ako je infuzijska vrećica oštećena ili curi ili ako se čini da je na drugi način kompromitirana.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Potrebno je razmotriti kontraindikacije mijeloablativne kemoterapije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi u pogledu sljedivosti lijekova za naprednu terapiju koji se temelje na stanicama. Kako bi se poboljšala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Prijenos infektivnih agensa

Postoji rizik od prijenosa infektivnih agensa. Virus na koje su testirane jedinice krvi iz pupkovine jesu virus humane imunodeficiencije (HIV) 1 i HIV 2, hepatitis B i hepatitis C, humani T-limfotropni virus (HTLV) tip I HTLV tip II, sifilis i citomegalovirus (CMV). Specifični virusi majke, kao što su transmisivna spongiformna encefalopatija (TSE), Epstein-Barrov virus (EBV), toksoplazma, hepatitis E (HEV) i malarija, mogu se dokumentirati iz povijesti bolesti. Banke krvi koje čuvaju krv iz pupkovine također dokumentiraju postoje li kod dojenčeta ikakvi nalazi koji bi upućivali na bolest koja bi se mogla prenijeti primjenom jedinice krvi iz pupkovine.

Rezultate ispitivanja možete pronaći u pratećoj dokumentaciji o lijeku.

Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju Zemcelpro moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i, prema potrebi, liječili ih na odgovarajući način.

Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici koji su primili terapiju lijekom Zemcelpro ne smiju darivati krv, organe, tkiva ni stanice.

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, mogu biti posljedica sastojaka sadržanih u lijeku Zemcelpro, npr. DMSO. Reakcije je potrebno liječiti na odgovarajući način u skladu sa smjernicama ustanove.

Infekcije

Ozbiljne infekcije, uključujući infekcije opasne po život ili smrtonosne infekcije, pojavile su se u bolesnika nakon infuzije lijeka Zemcelpro (vidjeti dio 4.8). Medijan početka iznosio je 109 dana nakon transplantacije, uz neke kasne događaje (u rasponu 0–945). Bolesnike je potrebno obavijestiti o važnosti brzog obavješćivanja njihova nadležnog liječnika o znakovima infekcije. Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije i provoditi odgovarajuće dijagnostičke testove te ih liječiti na odgovarajući način u skladu sa smjernicama ustanove. Prema potrebi treba primijeniti profilaktičke antibiotike, a prije i nakon liječenja lijekom Zemcelpro potrebno je provesti nadzorno testiranje (vidjeti dio 4.2).

Reakcija presatka protiv primatelja

Nakon liječenja lijekom Zemcelpro pojavili su se smrtonosni i po život opasni događaji akutne i kronične reakcije presatka protiv primatelja (engl. *Graft-vs-Host Disease*, GvHD) (vidjeti dio 4.8). GvHD nakon liječenja lijekom Zemcelpro ne razlikuje se od standardne alogene transplantacije matičnih stanica, pri čemu je medijan početka 40 dana nakon transplantacije, a 93 % ih se povuče s medijanom od 18 dana. Preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se otkrio GvHD i provelo odgovarajuće liječenje u skladu sa smjernicama ustanove. Nakon liječenja lijekom Zemcelpro potrebno je razmotriti profilaktičku i potpurnu skrb. Poželjna profilaksa GvHD-a je kombinacija takrolimusa i mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2).

Sindrom usađivanja

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Zemcelpro prijavljeni su po život opasni slučajevi sindroma usađivanja (vidjeti dio 4.8), koji su se pojavili u medijanu vremena od 13 dana nakon transplantacije. Potrebno je pratiti pojavu neobjašnjene vrućice, osipa, hipoksemije, povećanja tjelesne težine i plućnih infiltrata u razdoblju oko usađivanja. Bolesnike treba liječiti kortikosteroidima u skladu sa smjernicama ustanove čim se utvrdi sindrom usađivanja kako bi se ublažili simptomi. Ako se ne liječi, sindrom usađivanja može napredovati do višeorganskog zatajenja i smrti.

Zatajenje presatka

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Zemcelpro prijavljeni su slučajevi zatajenja presatka opasni po život, a definirani su kao nemogućnost postizanja apsolutnog broja neutrofila većeg od 500 po mikrolitri krvi do 42. dana nakon transplantacije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti kako bi se dobili laboratorijski dokazi o hematopoetskom oporavku.

Budući da može interferirati s usađivanjem krvnih stanica iz pupkovine, primjena ATG-a ne preporučuje se kao dio režima kondicioniranja i prije usađivanja. Kako bi se rizik od neutropenije i infekcije sveo na najmanju moguću mjeru, potrebno je primjenjivati faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) od 5 µg/kg/dan počevši od 1 do 3 dana nakon transplantacije sve dok broj neutrofila ne dosegne 1000 po mikrolitri krvi (vidjeti dio 4.2).

Plućno alveolarno krvarenje (PAH)

Plućno alveolarno krvarenje (engl. *pulmonary alveolar haemorrhage*, PAH) je dobro dokumentirana nuspojava u bolesnika koji se liječe lijekom Zemcelpro. Prijavljeni su slučajevi plućnog alveolarnog krvarenja koji su nastali u medijanu vremena od 22 dana nakon transplantacije, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Karakteriziraju ga razvoj dispneje, vrućice, ponekad hemoptize, multifokalnih infiltrata na rendgenskim snimkama prsnog koša i brza progresija do respiratornog zatajenja. Preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se otkrilo plućno alveolarno krvarenje te provelo odgovarajuće liječenje u skladu sa smjernicama ustanove.

Pneumonitis

Pneumonitis, kao što je sindrom idiopatske pneumonije (engl. *idiopathic pneumonia syndrome*, IPS) ili kriptogena organizirajuća pneumonija (engl. *cryptogenic organizing pneumonia*, COP), dobro je dokumentiran događaj nakon liječenja lijekom Zemcelpro. U kliničkim ispitivanjima lijeka Zemcelpro zabilježeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). IPS i COP obično se manifestiraju nedostatkom zraka, kašljem, a ponekad i vrućicom. Dok se IPS obično javlja u prosjeku na dan +22 nakon transplantacije, što je djelomično povezano s režimom kondicioniranja prije transplantacije, COP obično nastupa 3–6 mjeseci nakon transplantacije. Preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se otkrio pneumonitis i provelo odgovarajuće liječenje u skladu sa smjernicama ustanove.

Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj (PTLD)

Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj (engl. *post-transplant limfoproliferative disorder*, PTLD) nuspojava je koja je primijećena u bolesnika nakon liječenja lijekom Zemcelpro. U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi PTLD-a među transplantiranim bolesnicima koji su primili lijek Zemcelpro (vidjeti dio 4.8). PTLD je jedna od najčešćih malignih bolesti nakon transplantacije, u većini slučajeva povezanih s infekcijom B-stanica Epstein-Barrovim virusom (EBV), bilo kao posljedica ponovne aktivacije virusa nakon transplantacije, bilo kao primarna infekcija EBV-om. U bolesnika s perzistentnim citopenijama može biti potrebno serijsko praćenje krvi zbog DNA EBV-a. PTLD se mora liječiti na odgovarajući način u skladu sa smjernicama ustanove.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom mogu se pojaviti nakon infuzije lijeka Zemcelpro. Te se reakcije uglavnom javljaju tijekom početne infuzije (ili više njih), a mogu ih karakterizirati navale crvenila, osip, vrućica, tresavica, zimica, dispneja, blaga i/ili teška hipotenzija s bronhospazmima ili bez njih, srčana disfunkcija i/ili anafilaksija.

Premedikacija antipireticima, antagonistima histamina, antiemetičima i kortikosteroidima može smanjiti incidenciju i intenzitet reakcija na infuziju. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočili znakovi i simptomi reakcija na infuziju tijekom i nakon primjene lijeka Zemcelpro. Kada dođe do reakcija povezanih s infuzijom, potrebno je privremeno prekinuti infuziju i po potrebi uvesti potpurnu skrb (vidjeti dio 4.2). Nastavak infuzije mora biti u skladu s preporukama smjernica ustanove.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je dobro dokumentiran događaj koji je prijavljen nakon liječenja lijekom Zemcelpro i koji se može povezati sa smanjenim stopama preživljenja. Prijavljena je u 19 % transplantiranih bolesnika koji su primili su lijek Zemcelpro (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se laboratorijsko praćenje bolesnika kako bi se otkrila hipogamaglobulinemija i provelo odgovarajuće liječenje u skladu sa smjernicama ustanove.

Venookluzivna bolest

Venookluzivna bolest dobro je dokumentiran događaj koji je ponekad prijavljen nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). U kliničkim ispitivanjima lijeka Zemcelpro zabilježeni su rijetki slučajevi venookluzivne bolesti (vidjeti dio 4.8,

tablica 1), uključujući jedan događaj sa smrtnim ishodom. Iako se ne razlikuje od uobičajenog HSCT-a, preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se otkrila venookluzivna bolest i provelo odgovarajuće liječenje u skladu sa smjernicama ustanove.

Hemolitičko-uremijski sindrom

Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) dobro je dokumentiran događaj koji je ponekad prijavljen nakon HSCT-a. Rijetki slučajevi HUS-a zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima lijeka Zemcelpro (vidjeti dio 4.8, tablica 1). Iako se ne razlikuje od uobičajenog HSCT-a, preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se otkrio HUS i provelo odgovarajuće liječenje u skladu sa smjernicama ustanove.

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 477 mg natrija po dozi, što odgovara 24 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Kalij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1,3 mmol (50 mg) po dozi.

Dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži 17,6 g DMSO-a po dozi. Za odraslu osobu od 70 kg, DMSO u infuziji predstavlja 25 % preporučene maksimalne dnevne doze od 1 g DMSO-a/kg.

Poznato je da ova pomoćna tvar može izazvati anafilaktičku reakciju nakon parenteralne primjene. Tijekom razdoblja davanja infuzije potrebno je pomno motriti sve bolesnike.

Teoretski rizici povezani s darivateljem

Iako to nije potkrijepljeno kliničkim iskustvom, nakon liječenja lijekom Zemcelpro može doći do klonalne hematopoeze i rizika povezanih s darivateljem (npr. maligne bolesti ili nasljedni genetski poremećaji). Bolesnike je potrebno nadzirati na odgovarajući način u skladu sa smjernicama ustanove.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim cjepivima tijekom ili nakon terapije lijekom Zemcelpro nije ispitivana. Ne preporučuje se cijepljenje živim cjepivima najmanje 6 tjedana prije početka režima kondicioniranja i dok se imunosni sustav ne oporavi nakon liječenja lijekom Zemcelpro.

Antitimocitni globulin (ATG)

Primjena ATG-a ne preporučuje se kao dio režima kondicioniranja i prije usađivanja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Rizike i savjete povezane s mijeloablativnim kondicioniranjem koje je potrebno prije primjene lijeka Zemcelpro potrebno je potražiti u informacijama o lijeku za lijekove koji se koriste za mijeloablativno kondicioniranje.

Žene reproduktivne dobi

Bolesnice reproduktivne dobi moraju imati negativan serumski test na trudnoću unutar 30 dana prije liječenja lijekom Zemcelpro i moraju biti voljne primjenjivati učinkovite kontracepcijske metode.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Ne postoji dovoljno podataka o izloženosti koji bi pružili preporuku o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Zemcelpro. Učinkovite metode kontracepcije trebaju se primjenjivati u muškaraca i žena reproduktivne dobi koji su primali lijek Zemcelpro.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni dorokubicela u trudnica. Nisu provedena ispitivanja s dorokubicelom na životinjama kako bi se procijenilo može li njegova primjena trudnicama štetno djelovati na fetus (vidjeti dio 5.3). Zemcelpro se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorokubicel u majčino mlijeko. Ne preporučuje se primjena lijeka Zemcelpro tijekom dojenja.

Plodnost

Ne postoje podaci o učincima dorokubicela na plodnost u ljudi ili životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije poznato utječe li Zemcelpro na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da kondicioniranje, profilaktička i potporna terapija koja se primjenjuje u kombinaciji s lijekom Zemcelpro mogu rezultirati umorom i promijeniti mentalnu sposobnost, bolesnicima se savjetuje da se suzdrže od upravljanja vozilima i bavljenja opasnim zanimanjima ili aktivnostima kao što je upravljanje teškim ili potencijalno opasnim strojevima tijekom tog početnog razdoblja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave 3. stupnja ili višeg bile su limfopenija (46,6 %), infekcije (44,8 %), anemija (44,0 %), neutropenija (35,3 %), trombocitopenija (31,9 %), leukopenija (20,3 %), hipogamaglobulinemija (18,1 %), febrilna neutropenija (15,5 %), hipertenzija (12,9 %), sindrom usađivanja (11,2 %) i pneumonija (11,2 %). U skladu s kriterijima NIH-a (engl. *US National Institutes of Health*, NIH), akutni GvHD prijavljen je u 60,0 % bolesnika, a kronični GvHD prijavljen je u 16,0 % bolesnika.

Nuspojave sa smrtnim ishodom pojavile su se u 7,8 % bolesnika koji su primili lijek Zemcelpro, uključujući infekcije (2,6 % uključujući sepsu (0,9 %)), enterokoknu infekciju (0,9 %), pneumoniju (0,9 %), akutni GvHD (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) i plućnu hipertenziju (0,9 %).

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava lijeka Zemcelpro navedenih u tablici 1 temelji se na objedinjenim podacima iz pet ispitivanja (001, 002, 003, 004 i 007) u 116 bolesnika koji su primili dozu lijeka Zemcelpro i praćeni su tijekom medijana trajanja od 24 mjeseca. Učestalosti nuspojava iz kliničkih ispitivanja temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, pri čemu udio događaja za nuspojavu može imati druge uzroke.

U nastavku su navedene nuspojave 3. stupnja ili višeg te neuobičajene nuspojave 1. i 2. stupnja prema CTCAE kriterijima. Prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i po učestalosti. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene prema učestalosti, pri čemu su najčešće reakcije na prvom mjestu, a prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave lijeka prikazane su redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prema CTCAE zabilježene u kliničkim ispitivanjima lijeka Zemcelpro navedene prema klasifikaciji organskih sustava

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Limfopenija Anemija Neutropenija Trombocitopenija Leukopenija Febrilna neutropenija
Manje često	Autoimuna hemolitička anemija Citopenija Trombotička mikroangiopatija
Srčani poremećaji	
Manje često	Angina pectoris Fibrilacija atrijske Undulacija atrijske Perikarditis Disfunkcija desne klijetke
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	
Manje često	Aplazija Citogenetska abnormalnost
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Hipoakuzija
Endokrini poremećaji	
Manje često	Adrenalna insuficijencija
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Proljev Mučnina Stomatitis Bol u abdomenu
Manje često	Analna stenoza Kolitis Enterokolitis Perforacija jejunuma Malapsorpcija Intestinalna pneumatoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Pireksija Umor
Manje često	Generalizirani edem Malaksalost Upala sluznice
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Venookluzivna bolest jetre
Manje često	Hiperbilirubinemija
Poremećaji imunskog sustava	
Vrlo često	Akutni GvHD (stupanj II – III)* Hipogamaglobulinemija Sindrom usađivanja Kronični GvHD**
Infekcije i infestacije***	
Vrlo često	Bakterijske infekcije (uključujući pneumonije)

	Virusne infekcije
Često	Gljivične infekcije Nespecificirane infekcije
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	Zatajenje presatka
Pretrage	
Često	Smanjen broj CD4 limfocita Povišena razina alanin aminotransferaze Snižena razina imunoglobulina Povišena razina aspartat aminotransferaze
Manje često	Povišena razina bilirubina u krvi Snižena razina bilirubina u krvi Smanjen kapacitet difuzije ugljikova monoksida Pozitivan rezultat testa na CMV Produženi QT interval na elektrokardiogramu Snižena razina hemoglobina Snižena razina neutrofila
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Smanjen apetit Hipokalijemija Hiperglikemija Hipofosfatemija
Manje često	Dehidracija Hiponatrijemija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Bol u kostima Slabost u mišićima
Manje često	Nekroza mekog tkiva
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	
Često	Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Glavobolja
Manje često	Cerebrovaskularni inzult Encefalopatija
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često	Delirij Opsesivno-kompulzivni poremećaj
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) Akutno oštećenje bubrega Hemoragijski cistitis
Manje često	Trombotička mikroangiopatija ograničena na bubrege
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	
Često	Kriptogena organizirajuća pneumonija Epistaksa PAH Plućna hipertenzija Plućna embolija
Manje često	Sindrom idiopatske pneumonije (pneumonitis) Infiltracija pluća Pneumotoraks
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Makulopapularni osip
Manje često	Akneiformni dermatitis Ekcem

	Pruritus
Operativni i medicinski postupci	
Manje često	Kolektomija
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Hipertenzija
Često	Mikroangiopatija
Manje često	Smanjeni i nespecifični poremećaji krvnog tlaka Hematom Hipotenzija Ortostatska hipotenzija

* u skladu s kriterijima NIH-a (aGvHD 45,7 % II. stupnja, 10,3 % III. stupnja i 0,9 % IV. stupnja 100 dana nakon transplantacije)

** prema kriterijima NIH-a (7,8 % umjereni i 5,2 % umjereno teški cGvHD godinu dana nakon transplantacije).

*** prikazane infekcije i infestacije razvrstane su prema pojmu više razine.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Teške infekcije, uključujući infekcije opasne po život i smrtonosne infekcije, pojavile su se nakon infuzije lijeka Zemcelpro. Ukupna incidencija posttransplantacijskih infekcija klasificiranih prema CTCAE kao reakcije ≥ 3 . stupnja iznosila je 75,0 % (62,1 % teške infekcije, 6,0 % opasne po život i 6,9 % smrtonosne infekcije). Bile su bakterijskog (52,6 %, najčešće sa sepsom i pneumonijom), virusnog (45,7 %, najčešće Epstein-Barrov virus, citomegalovirus, koronavirus i adenovirus), gljivičnog (9,5 %) ili nespecificiranog (8,6 %) podrijetla. Njihov nastup u velikoj je mjeri raširen s medijanom od 109 dana nakon transplantacije. Većina se infekcija povukla, s medijanom trajanja od 13 dana. Infekcije sa smrtnim ishodom uključuju sepsu, septički šok i pneumoniju. Vidjeti dio 4.4 za preporuke za liječenje.

Sindrom usađivanja

Sindrom usađivanja prijavljen je u 11,2 % (13/116) transplantiranih bolesnika koji primili lijek Zemcelpro, uz incidenciju od 8,6 % bez teških slučajeva među bolesnicima liječenim takrolimusom/MMF-om kao profilaksom GvHD-a. Medijan početka iznosio je 13 dana nakon transplantacije (raspon: 8 – 25). U svim slučajevima oporavak je postignut pomoću kortikosteroidne terapije, s medijanom trajanja od 5 dana (raspon: 1 – 18). Vidjeti dio 4.4 za preporuke za liječenje.

Plućno alveolarno krvarenje

Plućno alveolarno krvarenje zabilježeno je u tri (2,6 %) transplantiranih bolesnika koji su primili lijek Zemcelpro, s medijanom početka od 22 dana nakon transplantacije (raspon: 20 – 355). Dok se jedan bolesnik oporavio nakon 9 dana, dva su bolesnika umrla unatoč odgovarajućoj terapiji. Vidjeti dio 4.4 za preporuke za liječenje.

Pneumonitis

Pneumonitis je prijavljen u 8 (6,9 %) transplantiranih bolesnika koji su primili lijek Zemcelpro s medijanom početka 157 dana nakon transplantacije (raspon: 7 – 283). Slučajevi su uključivali 3 sindroma idiopatske pneumonije (IPS) (2,6 %), 4 slučaja kriptogene organizirajuće pneumonije (3,4 %) (COP) i 1 slučaj nespecifičnog pneumonitisa (0,9 %). Oporavak je postignut u 66,7 % slučajeva, s medijanom trajanja od 29 dana (raspon: 9 – 201). Dva bolesnika (1,7 %) (jedan s IPS-om i jedan s COP-om) podlegla su bolesti. Vidjeti dio 4.4 za preporuke za liječenje.

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest prijavljena je u tri (2,6 %) transplantiranih bolesnika koji su primili lijek Zemcelpro s medijanom početka od 90 dana nakon transplantacije (raspon: 70 – 112). Svi su se oporavili uz terapiju rituksimabom s medijanom trajanja od 39 dana (raspon: 33 – 157). Vidjeti dio 4.4 za preporuke za liječenje.

Reakcija presatka protiv primatelja

Ukupno gledajući, incidencija akutnog i kroničnog GvHD-a iznosila je 66,4 % odnosno 14,7 %. Pri 100 dana nakon transplantacije, akutni GvHD II., III. i IV. stupnja prijavljen je u 52,0 %, 11,8 % odnosno 1,0 % slučajeva. Slično tome, blagi i umjereno teški slučajevi kroničnog GvHD-a prijavljeni su godinu dana nakon transplantacije u 12,9 % odnosno 8,6 % slučajeva. Većina slučajeva mogla se kontrolirati terapijom na bazi kortikosteroida s medijanom trajanja od 18 (0 – 321) dana, ali su dva (1,7 %) bolesnika umrla od infekcija povezanih s GvHD-om. Liječenje GvHD-a treba biti u skladu sa smjernicama lokalne ustanove (vidjeti dio 4.4 za preporuke za liječenje).

Zatajenje presatka

Zatajenje presatka zabilježeno je u 5,2 % transplantiranih bolesnika koji su primili lijek Zemcelpro s medijanom početka 26,5 dana nakon transplantacije (raspon: 7 – 28). Terapija spašavanja mogla se provesti s medijanom trajanja od 23 dana (raspon: 7 – 32) u svih bolesnika osim jednog koji je umro od smrtnog događaja koji nije povezan s lijekom ni relapsom prije spašavanja.

Produljene citopenije

Produljene citopenije, uključujući neutropeniju (64,7 %), trombocitopeniju (63,8 %), leukopeniju (62,9 %), limfopeniju (61,2 %) i anemiju (56,9 %), vrlo su česte nakon mijeloablativnog kondicioniranja. Vidjeti dio 4.4 za preporuke za liječenje.

Pedijatrijska populacija

Iako su podaci ograničeni, sigurnosni profil sličan je onom u odraslih (nuspojave lijeka s učestalošću ≥ 20 %: anemija, smanjen apetit, febrilna neutropenija, mučnina, stomatitis i epistaksa). Medijan vremena praćenja od 7 mjeseci ne omogućuje daljnja tumačenja kliničkih ishoda.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave lijeka

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Rizik od predoziranja je ograničen. Tijekom kliničkih ispitivanja nije bilo slučajeva predoziranja.

Uvijek će se infuzijom dati sve četiri vrećice neekspandirane komponente CD34- stanica koje su rezultat proizvodnje lijeka Zemcelpro. Samo u vrlo rijetkim okolnostima, certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) nalagat će da se ne primijene sve četiri vrećice ekspandirane komponente CD34+ stanica (dorokubice) koje su dobivene tijekom proizvodnje lijeka Zemcelpro. Ako se to ne bi strogo poštovalo, posljedično predoziranje dorokubicelom moglo bi biti povezano s povećanim rizikom od reakcija na infuziju i sindroma usađivanja. Bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočila pojava takvih događaja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: zamjene za krv i perfuzijske otopine, drugi krvni proizvodi. ATK oznaka: B05AX04

Mehanizam djelovanja

Dorokubice je terapija krioprezerviranim, pomoću UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-4-il)cikloheksan-1,4-diamindibromid) ekspandiranim alogenim hematopoetskim progenitornim stanicama koje potječu iz jedne jedinice krvi pupkovine te se koristi kao izvor alogenih matičnih stanica.

Primarni mehanizam djelovanja dorokubicela jest u promicanju hematopoetskog oporavka i rekonstitucije imunskog sustava djelovanjem ekspanziranih hematopoetskih matičnih CD34+ stanica.

Neekspanzirane CD34- stanice, koje se prvenstveno sastoje od CD3+ T stanica, imaju komplementarnu ulogu podržavajući imunsku rekonstituciju i pružajući učinke reakcije presatka protiv leukemije (engl. *graft-versus-leukemia*, GVL) nakon transplantacije.

Hematopoetske matične/progenitorne stanice iz lijeka Zemcelpro migriraju u koštanu srž gdje se dijele, sazrijevaju i diferenciraju u sve linije hematoloških stanica. Zrele stanice oslobađaju se u krvotok, gdje neke cirkuliraju, a druge migriraju u tkiva, djelomično ili potpuno obnavljajući broj stanica u krvi i njihovu funkciju, uključujući i imunsku funkciju krvnih stanica koje potječu iz koštane srži.

Farmakodinamički učinci

Transplantacija lijeka Zemcelpro rezultirala je hematološkom rekonstitucijom, uz potpuni kimerizam darivatelja u svim hematopoetskim linijama matičnih stanica. Rekonstitucija T-stanica također je bila brza, s raznolikošću receptora T-stanica 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom Zemcelpro u bolesnika s hematološkim malignim bolestima kojima je potrebna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica procijenjene su u dvama otvorenim, nekontroliranim ispitivanjima s jednom skupinom bez usporedbe s drugim vrstama stanica darivatelja; u bolesnika s visokorizičnom leukemijom i mijelodisplazijom (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 i ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Sigurnost lijeka Zemcelpro ocijenjena je i u trima dodatnim otvorenim, nekontroliranim ispitivanjima s jednom skupinom bez usporedbe s drugim vrstama stanica darivatelja; (jedno (1) ispitivanje na bolesnicima s rakom krvi koji nisu imali standardno HLA podudaranje s obiteljskim ili nepovezanim darivateljima (ECT-001-CB.001 (001); jedno (1) ispitivanje na bolesnicima s visokorizičnim multiplim mijelomom (ECT-001-CB.003 (003); n = 18); jedno (1) ispitivanje na pedijatrijskim bolesnicima s visokorizičnim mijeloidnim zloćudnim bolestima (ECT-001-CB.007 (007); n = 12). Vidjeti dio 4.8.

Kako bi se procijenila djelotvornost lijeka Zemcelpro u reprezentativnoj populaciji odraslih bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koje zahtijevaju alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica i koji nemaju lako dostupnog prikladnog darivatelja, analizirani su objedinjeni podaci iz ispitivanja 002 i 004, s naglaskom na pivotalnu populaciju od 25 bolesnika koji su sudjelovali u liječenju krioprezerviranim lijekom Zemcelpro proizvedenim iz malog CBU-a, nakon mijeloablativnog kondicioniranja visokog ili srednjeg intenziteta. Vidjeti tablicu 2. za značajke bolesnika. Mali CB definiran je prema programu *Be The Match & National Marrow Donor Program / American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (NMDP/ASTCT) kao ispod kriterija za minimalnu dozu stanica za transplantaciju pojedinačnog CB-a, tj. sadržaj TNC i CD34 stanica prije krioprezervacije manji od $2,5 \times 10^7$ TNC/kg odnosno $1,5 \times 10^5$ CD34 stanica/kg.

Tablica 2 Zdrženi demografski podaci i početne značajke bolesti za bolesnike u ispitivanjima lijeka Zemcelpro (15. ožujka 2024.)

Kategorija	Uključeni u ispitivanje s krioprezerviranim lijekom Zemcelpro koji je proizveden iz malog CB-a (populacija planirana za liječenje, n = 25)
Dob (godine) Medijan (interkvartilni raspon) Min. – maks.	47 (40, 53) 24 – 64
Spol – n (%) Muškarci Žene	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Rasa Bijela Crna Azijska Ostalo	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Kategorija bolesti Akutna mijeloična leukemija Akutna limfoidna leukemija Mijelodisplastični sindrom Kronična mijeloična leukemija (blastična kriza) Hodgkinov limfom Ne-Hodgkinov limfom, agresivni limfom Leukemija/limfom odraslih T-stanica Kronična limfocitna leukemija i transformacija u Hodgkinov limfom	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 %)
Prethodni HSCT	7 (28,0 %)

Od 25 bolesnika uključenih u pivotalnu populaciju, 24 bolesnika primila su infuziju lijeka Zemcelpro. Djelotvornost je procijenjena s obzirom na mjeru ishoda usađivanja neutrofila i trombocita (Tablica 3). Na datum prestanka prikupljanja podataka, ispitivanja 002 i 004 još su u tijeku.

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti u odraslih bolesnika s hematološkim malignim bolestima liječenih krioprezerviranim lijekom Zemcelpro dobivenim iz malog CBU-a (n = 25), medijan praćenja od 13,3 mjeseca

Mjere ishoda	Uključeni u ispitivanje s krioprezerviranim lijekom Zemcelpro koji je proizveden iz malog CBU-a (populacija planirana za liječenje, n = 25 ³)
Medijan vremena do usađivanja neutrofila* (ABN ≥ 500/μl): Medijan (IQR)[raspon] ¹ , Medijan (IQR)[raspon] ² (najgori mogući ishod)	20 dana (17 – 29) [10 – 39] 25 dana (17 – 30) [10 – 42]
Incidencija usađivanja neutrofila ABN ≥ 500/μl 42. dan – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Medijan vremena do usađivanja	

trombocita* ($\geq 20\ 000/\mu\text{l}$)	
Medijan (IQR) [raspon]	40 dana (37 – 62) [29 – 175]
Medijan (IQR)[raspon] ² (najgori mogući ishod)	48 dana (38 – 100) [29 – 175]
Incidencija usađivanja trombocita ($\geq 20\ 000/\mu\text{l}$) 100. dan – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Medijan (IQR) praćenja (u mjesecima) **	13,3 (0,9 – 38,2)

*Sva trajanja prijavljuju se kao „vrijeme od infuzije”. Medijan trajanja sudjelovanja u ispitivanju do datuma dostupnosti lijeka Zemcelpro u kliničkoj ustanovi iznosio je 31 dan (IQR: 22 – 41 dan), a medijan trajanja od uključivanja u ispitivanje do datuma infuzije lijeka Zemcelpro bio je 42 dana (IQR: 35 – 56 dana).

** vrijeme od infuzije do datuma završetka ili prekida praćenja prije datuma prestanka prikupljanja podataka

ABN: apsolutni broj neutrofila; IQR: interkvartilni raspon

¹ Faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) primijenjen je u razdoblju neposredno nakon transplantacije (5 $\mu\text{g/kg/dan}$) kako bi se smanjio rizik od neutropenije i infekcije.

² U populaciji predviđenoj za liječenje, u analizi najgoreg scenarija, bolesnici koji nisu postigli usađivanje neutrofila do 42. dana ili usađivanje trombocita do 100. dana nakon presađivanja, uključujući bolesnike koji nisu bili podvrgnuti transplantaciji ili kod kojih nije došlo do usađivanja iz bilo kojeg razloga (smrt koja nije povezana s relapsom ili relaps prije usađivanja) registrirani su kao neuspješni 42. dana odnosno 100. dana.

³ Uključuje jednog bolesnika koji nije bio podvrgnut transplantaciji zbog neuspjele dostave.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zemcelpro u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u HSCT-ovima u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

U vrijeme odobrenja za odrasle, pedijatrijski podaci ograničeni su na 9/12 ispitanika mlađih od 18 godina koji su podvrgnuti transplantaciji i primili su lijek Zemcelpro u liječenju visokorizičnih mijeloidnih malignih bolesti u ispitivanju 007 (6 s AML-om, 3 s MDS-om). Rezultat lijeka Zemcelpro bio je 88,9 % usađivanja neutrofila i 77,8 % trombocita u medijanu vremena od 21,5 odnosno 48 dana.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U kliničkim ispitivanjima lijek Zemcelpro rezultirao je potpunim kimerizmom darivatelja (određenim kao ≥ 95 % stanica podrijetla darivatelja) u mijeloidnim stanicama svih bolesnika već 0,5 mjeseci nakon transplantacije. Samo su bolesnici u postupku ponovne pojave bolesti naknadno pokazali kimerizam darivatelja < 95 % u kasnijim vremenskim točkama. U skladu s duljim vremenom potrebnim za rekonstituciju T-stanica nakon transplantacije, potpuni kimerizam darivatelja u podskupini T-stanica postignut je nešto kasnije: 63 % i 88 % bolesnika postiglo je potpuni kimerizam darivatelja u populaciji T-stanica nakon 0,5 mjeseci odnosno 1 mjesec nakon transplantacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Usađivanje CD34+ stanica ekspandiranih pomoću UM171 nakon primarne ili sekundarne transplantacije i hematološke rekonstitucije u trajanju do 28 tjedana u imunokompromitiranih NSG miševa podvrgnutih transplantaciji s do 5 000 000 stanica (ekvivalentno vrijednosti do $2,5 \times 10^8$ stanica/kg u ljudi, što premašuje dozu u ljudi) nije dovelo do štetne toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti.

In vitro citogenetička analiza ekspandiranih CD34+ stanica nije otkrila nikakve abnormalne kromosomske promjene u ekspandiranim stanicama.

S obzirom na prirodu lijeka, nisu provedena neklinička ispitivanja plodnosti, reprodukcije i razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dimetilsulfoksid
Albumin, ljudski, otopina
Magnezijev klorid (E511)
Kalijev klorid (E508)
Natrijev acetat (E262)
Natrijev klorid
Natrijev glukonat (E576)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti lijek Zemcelpro ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Krioprezerviran: 1 godinu.

Nakon odmrzavanja: 1 sat pri 15 °C – 30 °C.
Nemojte ponovno zamrzavati odmrznuti lijek.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Zemcelpro se mora čuvati i prevoziti u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -150 °C) i mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za liječenje kako bi se osigurala dostupnost vijabilnih stanica za primjenu u bolesnika.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Zemcelpro se pakira u infuzijsku vrećicu od etilenvinilacetata (EVA) (50 ml) s dva priključka koja sadrži 20 ml disperzije stanica.

Jedna infuzijska vrećica stavlja se u omot. Ovaj sekundarni sloj pakiranja izrađen od EVO kopolimera dva je puta zapečaćen. Jedna infuzijska vrećica u zapečaćenom omotu stavlja se u metalnu kasetu. Kasete se potom stavljaju u označeno modularno pakiranje koje se nalazi unutar standardnog, kontroliranog kriospremnika pogodnog za transport.

Jedna pojedinačna terapijska doza obuhvaća do osam (8) infuzijskih vrećica od po 20 ml, do četiri (4) vrećice dorokubicela i četiri (4) vrećice neekspandiranih CD34- stanica.

Uz Zemcelpro isporučuje se i kriobočica u kojoj je uzorak izvorne krvi iz pupkovine kako bi se pratio kimerizam.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Zemcelpro se mora prevoziti unutar objekta u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Zemcelpro se mora prevoziti u spremniku u kojem se lijek održava ispod -150 °C te se njime treba rukovati u odgovarajućoj zaštitnoj odjeći i rukavicama.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Zemcelpro zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

Zemcelpro čine dvije (2) komponente alogenih hematopoetskih stanica:

- dorokubicel (ekspandirane CD34+ stanice)
- neekspandirane CD34- stanice.

Broj vrećica dorokubicela (od 1 do 4 vrećice) i broj vrećica neekspandiranih CD34- stanica (uvijek 4 vrećice) koje treba dati infuzijom moraju se potvrditi prema certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). RfIC uključuje obje komponente.

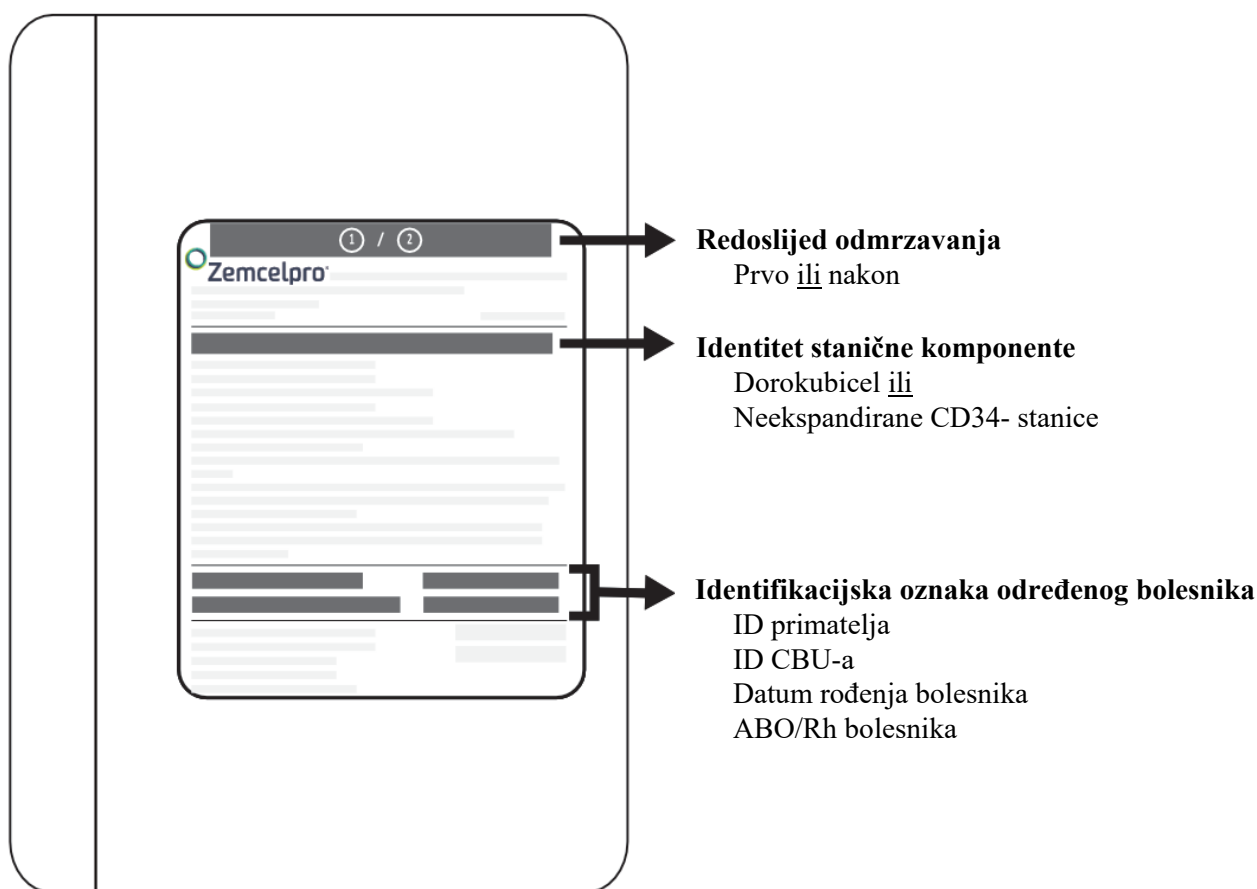
Najprije se infuzijom daje dorokubicel, a nakon toga neekspandirane CD34- stanice. Preporučuje se da se neekspandirane CD34- stanice daju infuzijom isti dan kao i dorokubicel, ali ne kasnije od sljedećeg dana.

Koordinirajte vrijeme odmrzavanja i infuzije lijeka Zemcelpro na sljedeći način: unaprijed potvrdite spremnost bolesnika na infuziju i prilagodite vrijeme početka odmrzavanja lijeka Zemcelpro tako da bude dostupan za infuziju kada bolesnik bude spreman.

Odmrzavanje

Prije odmrzavanja lijeka Zemcelpro provjerite je li identitet bolesnika i broj vrećica koje se daju infuzijom u skladu s certifikatom koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). Odmrznite sve propisane vrećice dorokubicela prije nego što odmrznete vrećice s neekspandiranim CD34- stanicama. Odmrzavajte jednu (1) po jednu vrećicu. Pričekajte s odmrzavanjem sljedeće vrećice dok se ne utvrdi da je prethodna vrećica sigurno primijenjena.

Slika 1. Kasetu za pohranu lijeka Zemcelpro



- Izvucite kasetu za pohranu iz transportnog kriospremnik. Provjerite: i) podudara li se identitet bolesnika s identifikacijskim oznakama bolesnika na kaseti, i ii) identitet stanične komponente (dorokubicel ili neekspandirane CD34- stanice) (slika 1.).
- Nakon provjere kasete odmah izvadite infuzijsku vrećicu iz kasete. Provjerite: i) podudara li se identitet bolesnika s identifikacijskim oznakama bolesnika na infuzijskoj vrećici, te ii) identitet stanične komponente (dorokubicel ili neekspandirane CD34- stanice) (slika 2.).
- Prije odmrzavanja pregledajte infuzijsku vrećicu (ili vrećice) kako biste ustanovili eventualne poderotine ili pukotine. Ako je vrećica kompromitirana, nemojte davati sadržaj infuzijom.
- Infuzijsku vrećicu koja se nalazi u svom zapečaćenom omotu odmah stavite u vodenu kupelj na 37 °C. Kad se postigne polutekuća konzistencija, počnite nježno mijesiti vrećicu sve dok ne nestanu kristalići leda. Potpuno odmrzavanje traje otprilike 2 – 5 minuta po vrećici.
- Izvadite vrećicu s omotom iz vodene kupelji. Nakon što se infuzijska vrećica odmrzne, treba je dati infuzijom što je prije moguće. Zemcelpro se pokazao stabilnim između 15 °C – 30 °C do 1 sat. Nemojte razrjeđivati, ispirati ili uzorkovati lijek Zemcelpro prije infuzije.
- Ako se lijek ne priprema uz bolesnikov krevet, prenesite ga do kreveta na sobnoj temperaturi u zatvorenoj kutiji/vrećici kako biste zaštitili lijek tijekom transporta.

Nemojte lijek Zemcelpro davati infuzijom ako je infuzijska vrećica oštećena ili curi ili ako se čini da je na drugi način kompromitirana.

Primjena

Propisani broj vrećica dorokubicela (od 1 do 4 vrećice) i neekspandiranih CD34- stanica (uvijek 4 vrećice) mora se dati infuzijom kako bi se dovršila jednokratna doza lijeka Zemcelpro. Ukupan broj infuzijskih vrećica koje se primjenjuju mora se provjeriti u informacijama za određenog bolesnika u RfIC-u.

Najprije se infuzijom daje dorokubicel, a nakon toga neekspandirane CD34- stanice. Preporučuje se da se neekspandirane CD34- stanice daju infuzijom isti dan kao i dorokubicel, ali ne kasnije od sljedećeg dana.

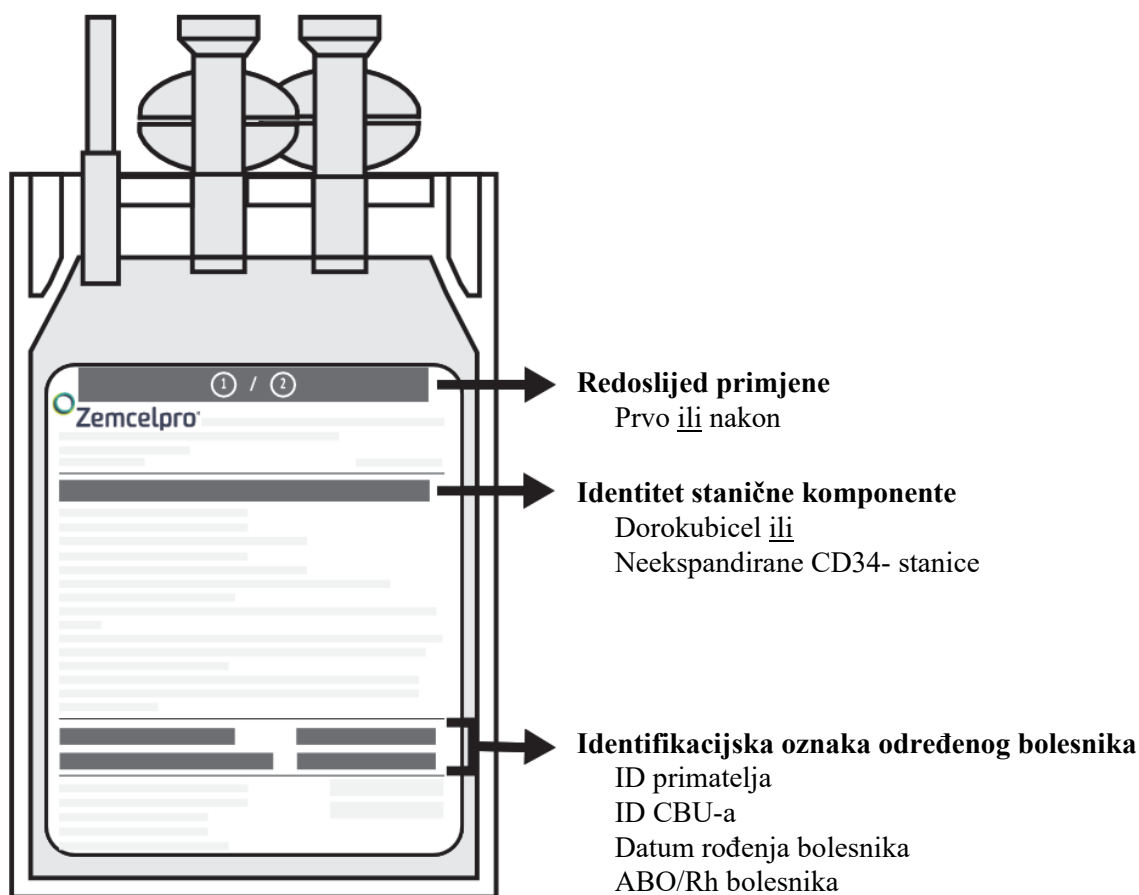
Ako se dorokubicel ne primijeni, neekspandirane CD34- stanice ne smiju se davati infuzijom kako bi se izbjegla bilo kakva neželjena imunosna reakcija.

U slučaju reakcije na infuziju preporučuje se privremeno zaustavljanje infuzije i primjena potporne skrbi, prema potrebi (vidjeti dio 4.4).

Prije infuzije nemojte razrjeđivati, ispirati ili uzorkovati lijek Zemcelpro.

Samo za intravensku primjenu. Za infuziju lijeka Zemcelpro preporučuje se centralni venski pristup.

Slika 2. Infuzijska vrećica lijeka Zemcelpro



- Pripremite materijal za infuziju. Moraju se koristiti cjevčice bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170–260 µm). NE upotrebljavajte filter za depleciju leukocita.
- Provjerite: i) podudara li se identitet bolesnika s identifikacijskim oznakama bolesnika na vrećici, i ii) identitet stanične komponente (dorokubicel ili neekspandirane CD34- stanice) (slika 2.).
- Uklonite omot i provjerite ima li u sadržaju odmrznute infuzijske vrećice bilo kakvih vidljivih nakupina stanica. Ako su prisutne vidljive nakupine stanica, nježno promiješajte sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Preostale nakupine učinkovito se uklanjaju filtriranjem prije infuzije.
- Odmrznuta i pregledana vrećica mora se odmah dati infuzijom približne brzine od 10 do 20 ml po minuti, uz gravitacijski protok. Zemcelpro je stabilan do jedan sat nakon završetka odmrzavanja na temperaturi između 15 °C i 30 °C.

- Prije infuzije napunite cjevčice otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).
- Sav sadržaj infuzijske vrećice primijenite infuzijom (20 ml po vrećici).
- Dvaput isperite infuzijsku vrećicu s od 10 ml do 30 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) s pomoću povratnog punjenja (engl. *back priming*) kako biste osigurali da bolesnik putem infuzije primi sve stanice.
- Postupak infuzije mora se ponoviti za ostale vrećice. Pričekajte s infuzijom sljedeće vrećice dok se ne utvrdi da je prethodna vrećica sigurno primijenjena.

Nemojte lijek Zemcelpro davati infuzijom ako je infuzijska vrećica oštećena ili curi ili ako se čini da je na drugi način kompromitirana.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

Slijedite lokalne smjernice za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla u slučaju nehotičnog izlaganja. Radne površine i materijali koji su potencijalno mogli doći u kontakt s lijekom Zemcelpro moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Zemcelpro (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1960/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zemcelpro u odraslih bolesnika s hematološkim malignim bolestima kojima je potreban alogeni HSCT nakon mijeloablativnog kondicioniranja za koje nije dostupna druga vrsta prikladnih stanica darivatelja, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora dostaviti konačne rezultate ispitivanja ECT-001-CB.002: Otvoreno ispitivanje II. faze ECT-001 – transplantacija ekspanzirane krvi iz pupkovine u bolesnika s akutnom leukemijom visokog rizika / mijelodisplazijom.	28. veljače 2026.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zemcelpro u odraslih bolesnika s hematološkim malignim bolestima kojima je potreban alogeni HSCT nakon mijeloablativnog kondicioniranja za koje nije dostupna druga vrsta prikladnih stanica darivatelja, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora dostaviti konačne rezultate ispitivanja ECT-001-CB.004: Otvoreno ispitivanje II. faze ECT-001 – transplantacija ekspanzirane krvi iz pupkovine u bolesnika s akutnom leukemijom visokog i vrlo visokog rizika / mijelodisplazijom.	31. kolovoza 2026.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zemcelpro u bolesnika u dobi od 18 do 21 godine s hematološkim malignim bolestima koje zahtijevaju alogeni HSCT nakon mijeloablativnog kondicioniranja za koje nije dostupna druga vrsta prikladnih stanica darivatelja, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti i dostaviti rezultate analize podskupine bolesnika u dobi od 18 do 21 godine iz ispitivanja ECT-001-CB.010: Prospektivno randomizirano ispitivanje II. faze alogenog SCT-a s ECT-001-CB transplantacijom ekspanzirane krvi iz pupkovine bez seroterapije u usporedbi s drugim izvorom matičnih stanica u pedijatrijskih bolesnika s visokorizičnom/refraktornom/relapsnom akutnom mijeloičnom leukemijom, u skladu s dogovorenim protokolom.	30. lipnja 2030.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zemcelpro i dodatno procijenili parametri doze koji se primjenjuju u odraslih bolesnika s visokorizičnom i vrlo visokorizičnom akutnom leukemijom / MDS-om, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti rezultate ispitivanja ECT-001-CB.011: Multicentrično, prospektivno, randomizirano otvoreno ispitivanje faze III. transplantacije ECT-001-CB-a (ECT-001 – ekspanzirana krv iz pupkovine) u odnosu na transplantaciju iz najboljeg alternativnog alogenog izvora matičnih stanica (Haplo, MMUD) u bolesnika s akutnom leukemijom visokog rizika / mijelodisplazijom, koje se provodi u skladu s dogovorenim protokolom.	30. lipnja 2030.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zemcelpro u odraslih bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koje zahtijevaju alogeni HSCT nakon mijeloablativnog kondicioniranja za koje nije dostupna druga vrsta prikladnih stanica darivatelja, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti i dostaviti rezultate prospektivnog, neintervencijskog ispitivanja na temelju podataka iz registra te ocijeniti parametre doze prikupljene za seriju lijeka Zemcelpro proizvedenu za svakog bolesnika uključenog u ispitivanje, u skladu s dogovorenim protokolom.	30. lipnja 2031.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA MODULARNOM PAKIRANJU KOJA OBUHVAĆA OBJE STANIČNE KOMPONENTE

1. NAZIV LIJEKA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml disperzija za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla uzete iz donirane krvi iz pupkovine. Lijek sadrži dvije stanične komponente:

- 1) Dorokubice (ekspandirane CD34+ stanice) sadrži $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml disperzije za infuziju
- 2) Neekspandirana komponenta CD34- stanica sadrži $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml disperzije za infuziju

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: otopinu ljudskog albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijev acetat (E262) i magnezijev klorid (E511). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Kombinirano pakiranje koje sadrži do 4 vrećice s ekspandiranim CD34+ stanicama i 4 vrećice s neekspandiranim CD34- stanicama.

Sadržaj: 20 ml po vrećici.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena putem centralnog venskog katetera

Primjenjuje se intravenskom infuzijom uz gravitacijski protok.

Ne upotrebljavajte filter za depleciju leukocita.

Infuzijsku vrećicu spojite na cjevčicu bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170 – 260 μ m).

Prije infuzije provjerite podudara li se identitet bolesnika s infuzijskom vrećicom.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Najprije primijenite sve vrećice dorokubice.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon odmrzavanja, rok valjanosti je 1 sat na temperaturi između 15 °C – 30 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na temperaturi nižoj od -150 °C. Nemojte odmrzavati lijek do uporabe. Nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1960/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID primatelja:
ID CBU-a: 0
Lot

Datum rođenja:
ABO/Rh:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU (METALNA KASETA)

DOROKUBICEL (EKSPANDIRANE CD34+ STANICE)

1. NAZIV LIJEKA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml disperzija za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Dorokubicel (ekspandirane CD34+ stanice) sadrži $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34 stanica/ml disperzije za infuziju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: otopinu ljudskog albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijev acetat (E262) i magnezijev klorid (E511). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Vrećica X/4 s ekspandiranim CD34+ stanicama

Sadržaj: 20 ml po vrećici.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena putem centralnog venskog katetera

Primjenjuje se intravenskom infuzijom uz gravitacijski protok

Ne upotrebljavajte filter za deleciju leukocita.

Infuzijsku vrećicu spojite na cjevčicu bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170 – 260 μ m).

Prije infuzije provjerite podudara li se identitet bolesnika s infuzijskom vrećicom

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primijenite PRVO

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon odmrzavanja, rok valjanosti je 1 sat na temperaturi između 15 °C – 30 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na temperaturi nižoj od -150 °C. Nemojte odmrzavati lijek do uporabe. Nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1960/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID primatelja:	Datum rođenja:
ID CBU-a: 0	ABO/Rh:
Lot	

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU (METALNA KASETA)

KOMPONENTA NEEKSPANDIRANIH CD34- STANICA

1. NAZIV LIJEKA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml
disperzija za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Neekspandirana komponenta CD34- stanica sadrži $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml disperzije
za infuziju

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: otopinu ljudskog albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508),
natrijev glukonat (E576), natrijev acetat (E262) i magnezijev klorid (E511). Vidjeti uputu o lijeku za
dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Vrećica X/4 s neekspandiranim CD34- stanicama

Sadržaj: 20 ml po vrećici.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena putem centralnog venskog katetera

Primjenjuje se intravenskom infuzijom uz gravitacijski protok

Ne upotrebljavajte filter za deleciju leukocita.

Infuzijsku vrećicu spojite na cjevčicu bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170 – 260 μ m).

Prije infuzije provjerite podudara li se identitet bolesnika s infuzijskom vrećicom

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primijenite NAKON završetka primjene svih vrećica dorokubicela.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon odmrzavanja, rok valjanosti je 1 sat na temperaturi između 15 °C – 30 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na temperaturi nižoj od -150 °C. Nemojte odmrzavati lijek do uporabe. Nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1960/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID primatelja:	Datum rođenja:
ID CBU-a: 0	ABO/Rh:
Lot	

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA INFUZIJSKE VREĆICE – DOROKUBICEL (EKSPANDIRANE CD34+ STANICE)

1. NAZIV LIJEKA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml disperzija za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Dorokubicel (ekspandirane CD34+ stanice) sadrži $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml disperzije za infuziju

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: otopinu ljudskog albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijev acetat (E262) i magnezijev klorid (E511). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

1 vrećica od 4 vrećice dorokubicela

20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena putem centralnog venskog katetera. Primjenjuje se intravenskom infuzijom uz gravitacijski protok.

Ne upotrebljavajte filter za deleciju leukocita.

Infuzijsku vrećicu spojite na cjevčicu bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170 – 260 μ m).

Prije infuzije provjerite podudara li se identitet bolesnika s infuzijskom vrećicom.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primijenite prvo

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon odmrzavanja, rok valjanosti je 1 sat na temperaturi između 15 °C – 30 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na temperaturi nižoj od -150 °C. Nemojte odmrzavati lijek do uporabe. Nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1960/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID primatelja:	Datum rođenja:
ID CBU-a: 0	ABO/Rh:
Lot	

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA INFUZIJSKE VREĆICE – KOMPONENTA NEEKSPANDIRANIH CD34-STANICA

1. NAZIV LIJEKA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml disperzija za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Neekspandirana komponenta CD34- stanica sadrži $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3 stanica/ml disperzije za infuziju

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: otopinu ljudskog albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijev acetat (E262) i magnezijev klorid (E511). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

1 vrećica od 4 vrećice s neekspandiranim CD34- stanicama
20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena putem centralnog venskog katetera

Primjenjuje se intravenskom infuzijom uz gravitacijski protok

Ne upotrebljavajte filter za deleciju leukocita.

Infuzijsku vrećicu spojite na cjevčicu bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170 – 260 μ m).

Prije infuzije provjerite podudara li se identitet bolesnika s infuzijskom vrećicom

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primijenite NAKON završetka primjene svih vrećica dorokubicela.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon odmrzavanja, rok valjanosti je 1 sat na temperaturi između 15 °C – 30 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na temperaturi nižoj od -150 °C. Nemojte odmrzavati lijek do uporabe. Nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1960/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID primatelja:
ID CBU-a: 0
Lot

Datum rođenja:
ABO/Rh:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml
disperzija za infuziju
dorokubicel / neekspandirane CD34- stanice**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zemcelpro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Zemcelpro
3. Kako primjenjivati Zemcelpro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zemcelpro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zemcelpro i za što se koristi

Zemcelpro je terapija krvnim stanicama. Ovaj je lijek posebno izrađen za Vas od ljudskih krvotvornih matičnih stanica (stanica u krvi koje mogu izrasti u bilo koju drugu vrstu krvnih stanica), a dobivaju se iz donirane krvi iz pupkovine. Lijek sadrži djelatnu tvar dorokubicel zajedno s nepromijenjenim stanicama darivatelja (koje se nazivaju CD34- stanice).

Zemcelpro se koristi za liječenje odraslih osoba s rakom krvi kojima je potrebna transplantacija krvotvornih matičnih stanica nakon kemoterapije i koje nemaju dostupnog odgovarajućeg darivatelja.

Kako djeluje Zemcelpro

Matične krvne stanice u ovom lijeku mijenjaju se i umnožavaju u laboratoriju. To osigurava njihovo optimalno djelovanje tijekom Vašeg liječenja. Prije nego počnete primati ovaj lijek, primat ćete kemoterapiju za uništenje stanica raka u Vašoj krvi. Potom, nakon što primite lijek Zemcelpro, nove matične stanice u ovom lijeku zamijenit će Vaše vlastite matične stanice. To će pomoći Vašem imunom sustavu (prirodnoj obrani Vašeg tijela) da Vas zaštiti od raka krvi ili da se bori protiv njega.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Zemcelpro djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svojem liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Zemcelpro

Ne smijete primiti Zemcelpro

- ako ste alergični na neki od sastojaka ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ne podnosite odgovarajuću kemoterapiju prije primanja lijeka Zemcelpro.

Upozorenja i mjere opreza

Zemcelpro je posebno napravljen za Vas od krvnih stanica darivatelja i smije se davati samo Vama.

Prije nego počnete primati Zemcelpro, obavijestite svojeg liječnika

- ako primijetite da se simptomi raka pogoršavaju (kao što su vrućica, osjećaj slabosti, krvarenje desni ili modrice);
- ako imate znakove infekcija (kao što su vrućica, kašalj, zimica, grlobolja).

Vaš će liječnik provjeriti Vaša pluća, srce i krvni tlak i Vašu krv kako bi se odredilo opće zdravstveno stanje te pogoršava li se Vaša leukemija (rak krvi).

Tijekom ili nakon primanja lijeka Zemcelpro

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- Stezanje u prsnom košu, kašalj, teškoće s gutanjem, omaglicu, brze otkucaje srca, oticanje, osip, svrbež, teškoće s disanjem tijekom ili nakon primjene ovog lijeka. To mogu biti simptomi ozbiljnih alergijskih reakcija ili reakcija povezanih s infuzijom koje mogu zahtijevati stanku ili prekid terapije (pogledajte dio 3. – Kako primjenjivati Zemcelpro).
- Vrućicu, koja može biti simptom infekcije. Mjerite temperaturu dva puta na dan tijekom 3 – 4 tjedna nakon liječenja lijekom Zemcelpro. Ako je Vaša temperatura visoka, odmah se obratite liječniku jer neke infekcije mogu biti opasne po život.
- Proljev, vrućicu, osip, neobjašnjivo povećanje tjelesne težine ili žute oči (žutica). To mogu biti simptomi ozbiljnih stanja koja se nazivaju reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host-disease*, GvHD) ili sindrom usađivanja. Mogu biti opasni po život i možda će biti potrebno dodatno liječenje.
- Opći osjećaj bolesti, otečene žlijezde, gubitak tjelesne težine ili žuta koža i oči. To mogu biti znakovi sekundarnog raka, kao što je posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj. Vaš liječnik može provesti dodatna ispitivanja.
- Nedostatak zraka, bol u prsnom košu, vrućica, krv u ispljuvku mogu biti znakovi plućnog alveolarnog krvarenja. Plućno alveolarno krvarenje može biti opasno po život, što zahtijeva dodatno liječenje.
- Nedostatak zraka, kašalj i vrućica mogu biti znakovi pneumonitisa (upale pluća). Pneumonitis, uključujući kriptogenu organizirajuću upalu pluća i idiopatski plućni sindrom, može biti opasan po život te može biti potrebno dodatno liječenje.
- Opetovane infekcije mogu biti znakovi hipogamaglobulinemije koja može zahtijevati dodatno liječenje.
- Žutica, osjetljivost jetre (ispod rebra s desne strane), tekućina u trbuhu i iznenadno povećanje tjelesne težine mogu biti znakovi venookluzivne bolesti koja može zahtijevati posebno liječenje.
- Povraćanje, krvavi proljev, bol u želucu, vrućica, zimica i glavobolja mogu biti znak hemolitičko-uremijskog sindroma (HUS).
- Ozbiljna ili česta krvarenja ili infekcije mogu biti znak zatajenja presatka, stanja opasnog po život koje zahtijeva posebnu pozornost.

Zemcelpro se proizvodi od donirane ljudske krvi. Neki lijekovi koji sadrže ljudsku krv prenose određene viruse (kao što su HIV, hepatitis B ili C) ili mogu biti povezani s teoretskim rizicima povezanim s darivateljem (npr. maligne bolesti ili genetske bolesti) osobama koje su ih primile, iako je rizik nizak. Ljudski darivatelji i darovana krv testirani su na viruse kako bi se rizik od prijenosa održao niskim. Ako ste zabrinuti u pogledu tog rizika, obratite se svojem liječniku.

Vaš će liječnik redovito pratiti Vašu krvnu sliku nakon što primite lijek Zemcelpro jer može doći do smanjenja broja krvnih stanica i drugih krvnih sastavnica.

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što razmotrite darivanje krvi, organa, tkiva ili stanica.

Djeca i adolescenti

Zemcelpro se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Razlog tome je ograničeno iskustvo u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Zemcelpro

Prije nego počnete primati Zemcelpro, obavijestite svojeg liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući živa cjepiva i lijekove koji se izdaju bez recepta. To je zbog toga što drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Zemcelpro.

Trudnoća i dojenje

Zemcelpro se ne preporučuje tijekom trudnoće i dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Učinci lijeka Zemcelpro tijekom trudnoće nisu poznati. Ovaj lijek može naštetiti Vašem nerođenom djetetu ili Vašem novorođenčetu/dojenčetu.

- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja ovim lijekom, odmah se obratite svojem liječniku.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, prije početka liječenja dobit ćete test na trudnoću. Zemcelpro se smije primjenjivati samo ako rezultati pokazuju da niste trudni.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Ovaj lijek može naštetiti Vašem dojenčetu.

Kontracepcija

Učinkovite metode kontracepcije trebaju se primjenjivati u muškaraca i žena reproduktivne dobi koji su primali lijek Zemcelpro. Razgovarajte sa svojim liječnikom o njima.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato utječe li Zemcelpro na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Zemcelpro mogu uzrokovati umor ili smanjiti budnost. Suzdržite se od upravljanja vozilima i sudjelovanja u opasnim djelatnostima ili aktivnostima kao što je upravljanje teškim ili potencijalno opasnim strojevima tijekom početnog razdoblja.

Zemcelpro sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži 477 mg natrija po dozi. To odgovara 24 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija u prehrani za odraslu osobu. Potrebno Vas je pažljivo promatrati tijekom razdoblja infuzije.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1,3 mmol (50 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovaj lijek također sadrži DMSO, koji može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti.

3. Kako primjenjivati Zemcelpro

Lijek Zemcelpro daje Vam liječnik u kvalificiranom transplantacijskom centru.

Zemcelpro je jednokratna terapija. Prije nego počnete primati Zemcelpro, Vaš će Vam liječnik dati vrstu terapije koja se naziva režim kondicioniranja kako bi se tijelo pripremilo za transplantaciju matičnih stanica.

Tijekom 30 do 60 minuta prije nego počnete primati Zemcelpro, možda ćete primiti i druge lijekove. To pomaže u sprječavanju reakcija na infuziju i vrućice (pogledajte dio 2. – Što morate znati prije nego počnete primati Zemcelpro). Ti drugi lijekovi mogu uključivati antipiretike (protiv vrućice), antagonist histamina (protiv alergije) i antiemetike (protiv mučnine i povraćanja). To može uključivati i kortikosteroide kako bi se smanjila mogućnost reakcije na infuziju.

Kako primete lijek Zemcelpro

- Vaš će liječnik provjeriti odgovaraju li pojedinačne identifikacijske oznake bolesnika na infuzijskim vrećicama lijeka Zemcelpro Vašim podacima.
- Liječnik će Vam dati ovaj lijek infuzijom (ukapavanjem) kroz cjevčicu u venu.
- Primit ćete 1 do 4 vrećice koje sadrže djelatnu tvar (dorokubicel, koji se sastoji od stanica uzgojenih i umnoženih u laboratoriju; to je ekspanzirana komponenta), nakon čega slijede četiri vrećice nepromijenjenih stanica darivatelja (to je neekspanzirana komponenta). Vrijeme infuzije se razlikuje, ali obično se jedna vrećica intravenski primijeni za manje od 15 minuta.
- Tijekom infuzije liječnik će provjeriti imate li poteškoća s disanjem ili omaglicu (mogući simptomi alergijske reakcije) (pogledajte dio 2. – Što morate znati prije nego počnete primati lijek Zemcelpro). U određenim slučajevima infuzija lijeka Zemcelpro može se prekinuti.

Nakon primjene lijeka Zemcelpro

U okviru postupka transplantacije primit ćete lijek za smanjenje rizika od reakcije presatka protiv primatelja (GvHD), komplikacije koja nastaje kada matične stanice iz krvi pupkovine prepoznaju bolesnikovo tijelo kao strano i napadaju ga. Lijek se u početku može davati putem centralnog venskog katetera (tanka cjevčica u veliku venu, poznata i kao centralna linija), a zatim se može promijeniti u pilulu ako lijek možete uzimati kroz usta.

Dobit ćete i lijek koji će Vam pomoći da se krvne stanice oporave što je brže moguće i signaliziraju koštanoj srži da proizvodi bijele krvne stanice, koje su potrebne za borbu protiv i sprječavanje infekcija. Ovaj lijek primat ćete putem centralne linije ili injekcijom pod kožu dan nakon što primite lijek Zemcelpro. Nastavit ćete ga primati svaki dan sve dok se razine Vaših bijelih krvnih stanica ne oporave.

Prije i nakon što počnete primati Zemcelpro

Vaš će Vam liječnik preporučiti da ostanete u bolnici tjedan dana prije infuzije kako biste mogli primiti režim kondicioniranja te od tri do četiri tjedna nakon što primite lijek Zemcelpro. Nakon boravka u bolnici, liječnik će od Vas zatražiti da redovito dolazite na kontrole. To će omogućiti Vašem liječniku da provjeri djeluje li Vaše liječenje i da Vam pomogne ako imate bilo kakvih nuspojava.

Ako propustite termin, obratite se svojem liječniku ili bolnici što je prije moguće kako biste pomaknuli termin.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Prije nego što započnete liječenje, liječnik će s Vama razgovarati o rizicima od primjene ovog lijeka.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava nakon infuzije lijeka Zemcelpro.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Neuobičajeno nizak broj limfocita (limfopenija), vrste bijelih krvnih stanica. To može povećati rizik od infekcije.
- Pad broja crvenih krvnih stanica (anemija). Znakovi uključuju blijedu kožu, slabost i nedostatak zraka
- Neuobičajeno nizak broj neutrofila (neutropenija), vrste bijelih krvnih stanica. To može povećati rizik od infekcije.
- Nizak broj trombocita, krvnih pločica koje pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija) Znakovi uključuju prekomjerno ili produljeno krvarenje i modrice.
- Niske razine bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- Neuobičajeno niske razine neutrofila s vrućicom (febrilna neutropenija)

- Reakcija presatka protiv primatelja (stanje u kojem transplantirane stanice napadaju Vaše vlastite stanice). Simptomi uključuju osip, mučninu, povraćanje, proljev, uključujući krv u stolici.
- Česte i postojeće infekcije zbog smanjene razine protutijela u krvi (hipogamaglobulinemija)
- Sindrom usađivanja (komplikacija transplantacije matičnih stanica). Simptomi uključuju kašalj, vrućicu, nedostatak zraka, osip
- Infekcije uzrokovane bakterijama
- Infekcije uzrokovane virusima
- Upala pluća (infekcija pluća), posljedično nedostatak zraka, bol u prsnom košu, vrućica, kašalj
- Povišen krvni tlak (hipertenzija)

Ostale moguće nuspojave

Ostale nuspojave navedene su u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške ili ozbiljne, odmah o tome obavijestite svojeg liječnika.

Često: *moгу se javiti u manje od 1 na 10 osoba*

- Proljev
- Mučnina
- Bolna usta, krvarenje u ustima, upala desni (stomatitis)
- Bol u trbuhu
- Vrućica (pireksija)
- Umor
- Stanje jetre koje blokira krvne žile (venookluzivna bolest jetre). Simptomi uključuju žuticu, osjetljivost jetre (ispod desnog rebra), tekućinu u trbuhu, povećanje tjelesne težine
- Infekcije uzrokovane gljivicom
- Odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (nizak broj CD34 limfocita – smanjen broj CD4 limfocita, niska razina imunoglobulina – smanjena razina imunoglobulina)
- Visoke razine jetrenih enzima u krvi (povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze). To je znak da Vaša jetra možda ne funkcionira normalno
- Smanjen apetit
- Visoke razine šećera u krvi (hiperglikemija)
- Niske razine kalija (hipokalijemija) i fosfora (hipofosfatemija) u krvi. To su znakovi koji ukazuju na to da bubrezi možda ne funkcioniraju normalno
- Bol u kostima
- Slabost u mišićima
- Nekontrolirano visoke razine bijelih krvnih stanica (posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj). Mogući znakovi su otečeni limfni čvorovi, vrućica, noćno znojenje, gubitak tjelesne težine, umor, opća nelagoda
- Glavobolja
- Akutno oštećenje bubrega. Znakovi da Vam bubrezi ne funkcioniraju pravilno uključuju malo ili nimalo urina, oticanje nogu i stopala, umor, nedostatak zraka, smetenost, mučninu
- Upala mjehura koja dovodi do krvarenja (hemoragijski cistitis). Simptomi uključuju krv u mokraći, krvne ugruške u mokraći, bolno mokrenje, vrućicu, poriv za mokrenjem ili nemogućnost mokrenja
- Upala pluća (kriptogena organizirajuća upala pluća (pneumonitis)). Simptomi uključuju nedostatak zraka, suhi kašalj, vrućicu, umor, gubitak apetita
- Krvarenje iz nosa (epistaksa)
- Krvarenje u plućima (plućno alveolarno krvarenje). Simptomi uključuju kašalj, vrućicu, bol u prsnom košu, iskašljavanje krvi
- Blokada cirkulacije krvi u plućima (plućna embolija). Znakovi uključuju iznenadni nedostatak zraka, bol u prsnom košu, tjeskobu, vrućicu, kašalj
- Kožni osip (makulo-papularni osip)
- Oštećenje najmanjih krvnih žila (mikroangiopatija). Simptomi uključuju bol u prsnom košu, nelagodu, nedostatak zraka, umor.

- Neuspješno presađivanje (zatajenje presatka). Simptomi uključuju ozbiljna ili česta krvarenja ili infekcije.
- Povraćanje, krvavi proljev, bol u želucu, vrućica, zimica i glavobolja mogu biti znak hemolitičko-uremijskog sindroma (HUS).

Manje često: *mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba*

- Umor ili slabost, blijeda koža i lako stvaranje modrica ili krvarenje mogu biti znakovi smanjenog broja krvnih stanica ili malih krvnih ugrušaka (autoimuna hemolitička anemija, citopenija, trombotička mikroangiopatija)
- Bol u prsnom košu, nepravilan rad srca, upala srca ili slabost i nedostatak zraka (angina pectoris, fibrilacija atrijske, undulacija atrijske, perikarditis, disfunkcija desne klijetke)
- Česte infekcije, umor i lako stvaranje modrica ili krvarenje mogu ukazivati na zatajenje koštane srži ili abnormalne stanične gene (aplazija, citogenetska abnormalnost).
- Gubitak sluha (hipoakuzija)
- Umor ili slabost, žudnja za soli mogu biti znakovi niskih razina hormona koje izlučuje nadbubrežna žlijezda (adrenalna insuficijencija)
- Bol u trbuhu ili grčevi, proljev ili zatvor, gubitak tjelesne težine ili slab apetit mogu biti znakovi problema s crijevima (analna stenoza, kolitis, enterokolitis, perforacija jejunuma, malapsorpcija, intestinalna pneumatoza)
- Oticanje, umor i bolna sluznica usta/crijeva (generalizirani edem, slabost, upala sluznice)
- Žute oči (žutica), tamni urin mogu biti znakovi hiperbilirubinemije
- Promjene krvnih pretraga ili plućne ili srčane funkcije (povišena razina bilirubina u krvi, smanjena razina bilirubina u krvi, smanjen kapacitet difuzije ugljikova monoksida, pozitivan test na CMV, produljen QT interval na elektrokardiogramu, snižen hemoglobin, snižen broj neutrofila)
- Žeđ ili suha usta, omaglica ili smetenost, glavobolja ili mučnina mogu upućivati na niske tjelesne tekućine ili nisku razinu soli u krvi (dehidracija, hiponatrijemija).
- Odumiranje kože ili mišića (nekroza mekog tkiva)
- Iznenadna slabost ili utrnulost, poteškoće u govoru ili razumijevanju, smetenost mogu ukazivati na moždani udar ili probleme s funkcijom mozga (cerebrovaskularni inzult, encefalopatija).
- Smetenost, dezorijentacija ili misli/ponašanja koji se ponavljaju (delirij, opsesivno-kompulzivni poremećaj)
- Oticanje, smanjeno izlučivanje urina i visok krvni tlak mogu biti znakovi malih ugrušaka koji oštećuju bubrege (trombotička mikroangiopatija ograničena na bubrege)
- Nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili kašalj mogu ukazivati na upalu pluća, tekućinu ili kolaps (sindrom idiopatske pneumonije (pneumonitis), infiltraciju pluća, pneumotoraks)
- Crvena upaljena koža, svrbež ili peckanje, erupcija mogu biti znak ekcema, akneiformnog dermatitisa, pruritusa
- Kirurško odstranjivanje cijelog ili dijela debelog crijeva (kolektomija)
- Omaglica, umor, zamagljen vid i lokalizirano oticanje, kvržica ili modrice mogu biti znakovi smanjenih i nespecifičnih poremećaja krvnog tlaka, hematoma, hipotenzije, ortostatske hipotenzije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zemcelpro

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i ljekarnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici infuzijske vrećice nakon oznake EXP.

Čuvati i prevoziti na temperaturi nižoj od -150 °C. Nemojte odmrzavati lijek dok ne bude spreman za uporabu. Upotrijebiti u roku od 1 sata od odmrzavanja. Nakon odmrzavanja ne smije se ponovno zamrzavati.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako su infuzijske vrećice oštećene ili ako cure.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Kad je riječ o iskorištenim lijekovima ili otpadnim materijalima, potrebno je slijediti lokalne smjernice za rukovanje biološkim otpadom.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zemcelpro sadrži

Zemcelpro je krioprezervirana alogena terapija hematopoetskim matičnim i progenitornim stanicama koja sadrži dvije stanične komponente, točnije ekspaniranu i neekspaniranu komponentu, koje su obje dobivene iz iste jedinice krvi pupkovine (engl. *cord blood unit*, CBU) određenog bolesnika.

- Ekspanirana komponenta, koja se naziva dorokubicel, sastoji se od ekspaniranih CD34+ stanica, koje su dobivene *ex vivo* ekspanzijom frakcije CD34+ stanica u prisutnosti UM171. Ta se komponenta pakira u do četiri vrećice koje sadrže najmanje $0,23 \times 10^6$ vijabilnih CD34+ stanica/ml suspendiranih u otopini dimetilsulfoksida (DMSO).
- Neekspanirana komponenta, koja se naziva neekspaniranim CD34- stanicama, sastoji se od frakcije CD34- stanica u kojoj je aktivna frakcija CD3+ stanica. Ta se komponenta pakira u četiri vrećice koje sadrže najmanje $0,53 \times 10^6$ vijabilnih CD3+ stanica/ml suspendiranih u otopini dimetilsulfoksida (DMSO).

Drugi sastojci su otopina ljudskog serumskog albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijev acetat (E262) i magnezijev klorid (E511). Pogledajte dio 2. „Zemcelpro sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)”.

Kako Zemcelpro izgleda i sadržaj pakiranja

Zemcelpro je disperzija stanica za intravensku infuziju.

Komponenta ekspaniranih stanica CD34+ bezbojna je do blago žuta disperzija stanica. Komponenta neekspaniranih CD34- stanica je crvenkasta disperzija stanica.

Zemcelpro se isporučuje kao jedna pojedinačna terapijska doza koja se sastoji od najviše osam (8) infuzijskih vrećica od po 20 ml, četiri (4) vrećice neekspaniranih CD34- stanica i do četiri (4) vrećice dorokubicela.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irska

tel: 353 1 905 3140

e-mail: info@cordexbio.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Zemcelpro se mora prevoziti unutar objekta u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Zemcelpro se mora prevoziti u spremniku u kojem se lijek održava ispod -150 °C te se njime treba rukovati u odgovarajućoj zaštitnoj odjeći i rukavicama.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Zemcelpro zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

Zemcelpro čine dvije (2) komponente alogenih hematopoetskih stanica:

- dorokubicel (ekspandirane CD34+ stanice)
- neekspandirane CD34- stanice.

Broj vrećica dorokubicela (od 1 do 4 vrećice) i broj vrećica neekspandiranih CD34- stanica (uvijek 4 vrećice) koje treba dati infuzijom moraju se potvrditi prema certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). RfIC uključuje obje komponente.

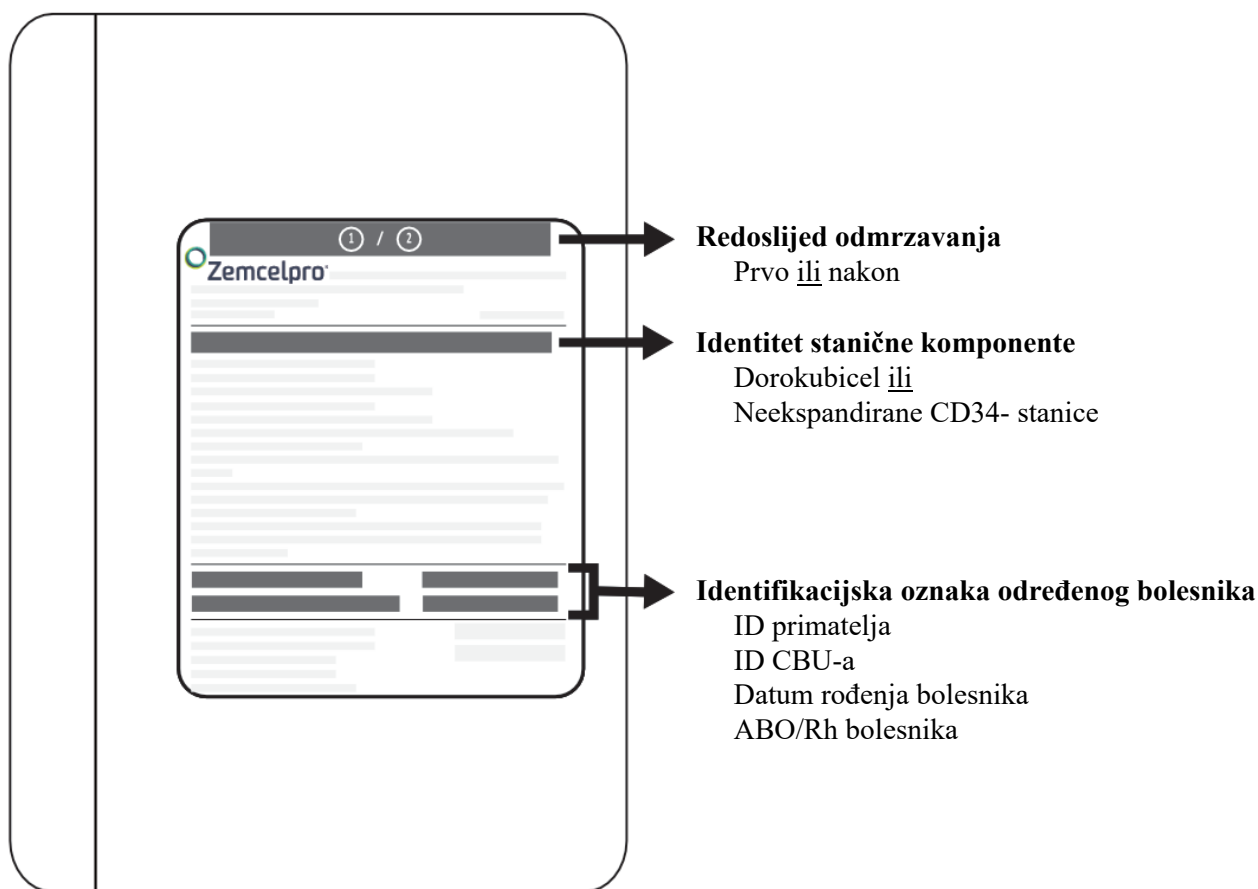
Najprije se infuzijom daje dorokubicel, a nakon toga neekspandirane CD34- stanice. Preporučuje se da se neekspandirane CD34- stanice daju infuzijom isti dan kao i dorokubicel, ali ne kasnije od sljedećeg dana.

Koordinirajte vrijeme odmrzavanja i infuzije lijeka Zemcelpro na sljedeći način: unaprijed potvrdite spremnost bolesnika na infuziju i prilagodite vrijeme početka odmrzavanja lijeka Zemcelpro tako da bude dostupan za infuziju kada bolesnik bude spreman.

Odmrzavanje

Prije odmrzavanja lijeka Zemcelpro provjerite je li identitet bolesnika i broj vrećica koje se daju infuzijom u skladu s certifikatom koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). Odmrznite sve propisane vrećice dorokubicela prije nego što odmrznete vrećice s neekspandiranim CD34- stanicama. Odmrzavajte jednu (1) po jednu vrećicu. Pričekajte s odmrzavanjem sljedeće vrećice dok se ne utvrdi da je prethodna vrećica sigurno primijenjena.

Slika 1. Kasetu za pohranu lijeka Zemcelpro



- Izvucite kasetu za pohranu iz transportnog kriospremnika. Provjerite: i) podudara li se identitet bolesnika s identifikacijskim oznakama bolesnika na kaseti, i ii) identitet stanične komponente (dorokubice*l* ili neekspandirane CD34- stanice) (slika 1.).
- Nakon provjere kasete odmah izvadite infuzijsku vrećicu iz kasete. Provjerite: i) podudara li se identitet bolesnika s identifikacijskim oznakama bolesnika na infuzijskoj vrećici, te ii) identitet stanične komponente (dorokubice*l* ili neekspandirane CD34- stanice) (slika 2.).
- Prije odmrzavanja pregledajte infuzijsku vrećicu (ili vrećice) kako biste ustanovili eventualne poderotine ili pukotine. Ako je vrećica kompromitirana, nemojte davati sadržaj infuzijom.
- Infuzijsku vrećicu koja se nalazi u svom zapečaćenom omotu odmah stavite u vodenu kupelj na 37 °C. Kad se postigne polutekuća konzistencija, počnite nježno mijesiti vrećicu sve dok ne nestanu kristalići leda. Potpuno odmrzavanje traje otprilike 2 – 5 minuta po vrećici.
- Izvadite vrećicu iz vodene kupelji. Nakon što se infuzijska vrećica odmrzne, treba je dati infuzijom što je prije moguće. Zemcelpro se pokazao stabilnim između 15 °C – 30 °C do 1 sat. Nemojte razrjeđivati, ispirati ili uzorkovati lijek Zemcelpro prije infuzije.
- Ako se lijek ne priprema uz bolesnikov krevet, prenesite ga do kreveta na sobnoj temperaturi u zatvorenoj kutiji/vrećici kako biste zaštitili lijek tijekom transporta.

Nemojte lijek Zemcelpro davati infuzijom ako je infuzijska vrećica oštećena ili curi ili ako se čini da je na drugi način kompromitirana.

Primjena

Propisani broj vrećica dorokubice*l*a (od 1 do 4 vrećice) i neekspandiranih CD34- stanica (uvijek

4 vrećice) mora se dati infuzijom kako bi se dovršila jednokratna doza lijeka Zemcelpro. Ukupan broj infuzijskih vrećica koje se primjenjuju mora se provjeriti u informacijama za određenog bolesnika u RfIC-u.

Najprije se infuzijom daje dorokubicel, a nakon toga neekspandirane CD34- stanice. Preporučuje se da se neekspandirane CD34- stanice daju infuzijom isti dan kao i dorokubicel, ali ne kasnije od sljedećeg dana.

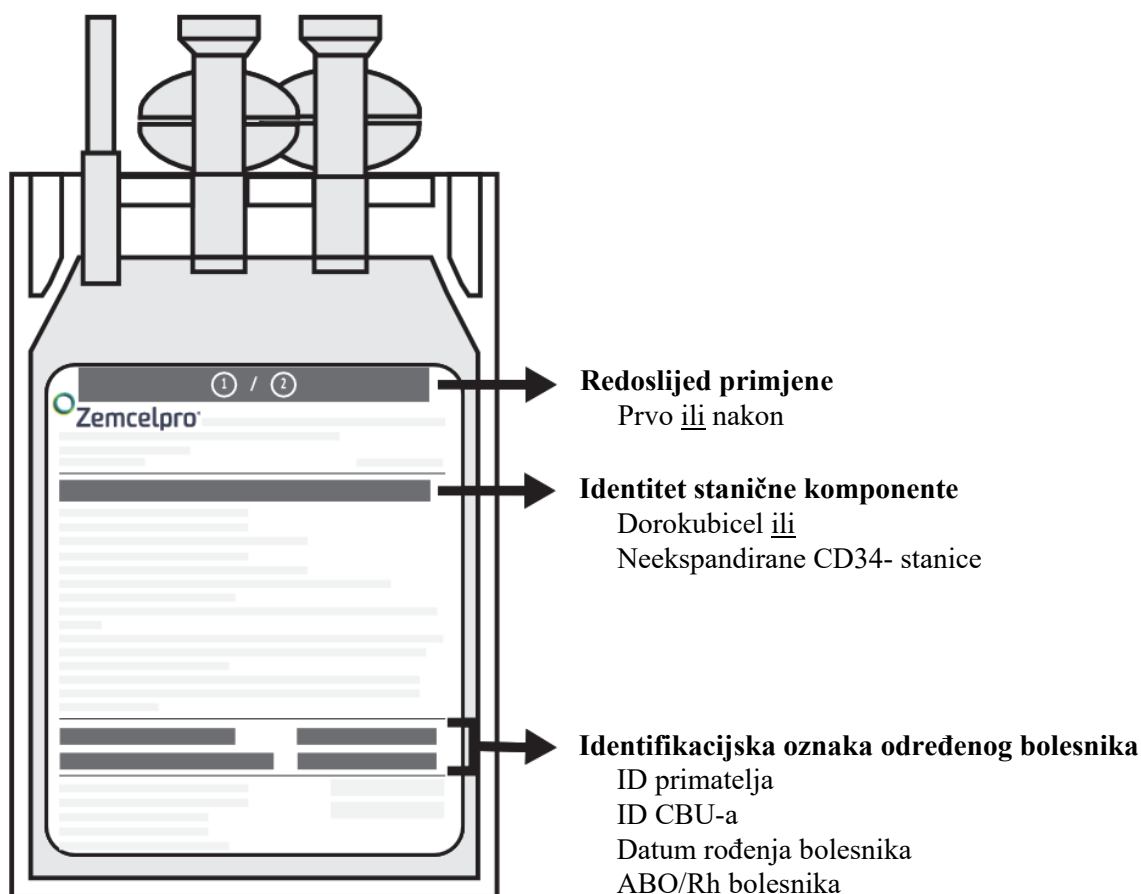
Ako se dorokubicel ne primijeni, neekspandirane CD34- stanice ne smiju se davati infuzijom kako bi se izbjegla bilo kakva neželjena imunosna reakcija.

U slučaju reakcije na infuziju preporučuje se privremeno zaustavljanje infuzije i primjena potporne skrbi, prema potrebi (vidjeti dio 4.4).

Prije infuzije nemojte razrjeđivati, ispirati ili uzorkovati lijek Zemcelpro.

Samo za intravensku primjenu. Za infuziju lijeka Zemcelpro preporučuje se centralni venski pristup.

Slika 2. Infuzijska vrećica lijeka Zemcelpro



- Pripremite materijal za infuziju. Moraju se koristiti cjevčice bez lateksa sa standardnim filtrom za infuziju (170–260 µm). NE upotrebljavajte filter za depleciju leukocita.
- Provjerite: i) podudara li se identitet bolesnika s identifikacijskim oznakama bolesnika na vrećici, i ii) identitet stanične komponente (dorokubicel ili neekspandirane CD34- stanice) (slika 2.).
- Uklonite omot i provjerite ima li u sadržaju odmrznute infuzijske vrećice bilo kakvih vidljivih nakupina stanica. Ako su prisutne vidljive nakupine stanica, nježno promiješajte sadržaj vrećice. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Preostale nakupine učinkovito se uklanjaju filtriranjem prije infuzije.

- Odmrznuta i pregledana vrećica mora se odmah dati infuzijom približne brzine od 10 do 20 ml po minuti, uz gravitacijski protok. Zemcelpro je stabilan do jedan sat nakon završetka odmrzavanja na temperaturi između 15 °C i 30 °C.
 - Prije infuzije napunite cjevčice otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).
 - Sav sadržaj infuzijske vrećice primijenite infuzijom (20 ml po vrećici).
 - Dvaput isperite infuzijsku vrećicu s od 10 ml do 30 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) s pomoću povratnog punjenja (engl. *back priming*) kako biste osigurali da bolesnik putem infuzije primi sve stanice.
- Postupak infuzije mora se ponoviti za ostale vrećice. Pričekajte s odmrzavanjem i infuzijom sljedeće vrećice dok se ne utvrdi da je prethodna vrećica sigurno primijenjena.

Nemojte lijek Zemcelpro davati infuzijom ako je infuzijska vrećica oštećena ili curi ili ako se čini da je na drugi način kompromitirana.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

Slijedite lokalne smjernice za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla u slučaju nehotičnog izlaganja. Radne površine i materijali koji su potencijalno mogli doći u kontakt s lijekom Zemcelpro moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Zemcelpro (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad sukladno nacionalnim smjericama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU
UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.