

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Zemcelpro er frystivarin, ósamgena, blóðmyndandi stofnfrumu- og forverafrumumeðferð sem inniheldur tvo frumuþætti, þ.e. útvíkkaða og óútvíkkaða þætti, sem báðir eru fengnir úr sömu sjúklingssértæku naflastrengsblóðeiningunni (cord blood unit, CBU).

Útvíkkaði frumuþátturinn, sem er kallaður dorocubice<sup>l</sup> eða útvíkkaðar CD34+ frumur, samanstendur af CD34+ broti sem hefur verið útvíkkaður *ex vivo* í viðurvist UM171.

Óútvíkkaði frumuþátturinn, sem kallast óútvíkkaðar CD34- frumur, samanstendur af CD34- broti þar sem CD3+ frumurnar eru virki þátturinn.

### 2.2 Innihaldslýsing

#### Dorocubice<sup>l</sup>

Hver innrennslispoki af Zemcelpro sem er ætlaður tilteknum sjúklingi inniheldur UM171 *ex-vivo* bættan frumustofn með útvíkkuðum CD34+ frumum sem er breytilegur eftir lotum. Lyfinu er pakkað í allt að fjóra innrennslispoka sem innihalda innrennslislyf, ördreifingu með að minnsta kosti  $0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml, í dímetýlsúlfoxíð (DMSO) sviflausn.

Hver innrennslispoki inniheldur 20 ml af innrennslislyfi, ördreifingu.

#### Óútvíkkaðar CD34- frumur

Hver innrennslispoki sem er ætlaður tilteknum sjúklingi inniheldur óútvíkkaðar CD34- frumur þar sem þéttni er breytileg milli lota. Lyfinu er pakkað í fjóra innrennslispoka sem innihalda innrennslislyf, ördreifingu með að minnsta kosti  $0,53 \times 10^6$  lífvænlegum CD3+ frumum/ml, í dímetýlsúlfoxíð (DMSO) sviflausn.

Hver innrennslispoki inniheldur 20 ml af innrennslislyfi, ördreifingu.

#### Magnbundnar upplýsingar

Magnbundnar upplýsingar um hvern frumuþátt lyfsins, þar með talið lotuháða frumuþéttni og fjölda innrennslispoka sem á að gefa eru birtar í vottorði um losun til innrennslis (RfIC) sem fylgir lyfinu sem nota á til meðferðar. Það er eitt vottorð um losun til innrennslis (RfIC) fyrir báða þættina (sjá kafla 6).

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur að hámarki 477 mg af natríum, 50 mg af kalíum og 10% v/v DMSO í hverjum skammti (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Dorocubichel

Litlaust til ljósgult innrennslislyf, frumuördreifa.

Óútvíkkaðar CD34- frumur

Rauðleitt innrennslislyf, frumuördreifa.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Zemcelpro er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með illkynja blóðsjúkdóma sem krefjast ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna í kjölfar beinmergseyðandi formeðhöndlunar þar sem engin önnur gerð af hentugum gjafafrumum er tiltæk.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Zemcelpro verður að gefa á viðurkenndri meðferðarstöð sem sérhæfir sig í ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna af lækni með reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma.

Skammtar

Meðferð samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur ördreifur af útvíkuðum CD34+ frumum í 1 til 4 innrennslispokum og óútvíkuðum CD34- frumum í 4 innrennslispokum.

Markskammturinn er 0,4 til  $7,5 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/kg fyrir útvíkkaða CD34+ frumuþáttinn (dorocubichel) og  $\geq 0,52 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/kg fyrir óútvíkkaða CD34- frumuþáttinn.

Sjá meðfylgjandi vottorð um losun til innrennslis (RfIC) til að fá frekari upplýsingar um skammta.

Val á naflastrengsblóðseiningum

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal velja rauðkornarýra naflastrengsblóðseiningu (CBU) til útvíkkunar og virða lágmarkskröfur um samsvörun við vefjaflokkasameind manna (HLA) og frumuskammt (þ.e. CD34 frumufjöldi fyrir frýstingu  $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg og heildarfjöldi kirndra fruma (TNC)  $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Mælt er með samsvörun við að minnsta kosti 4 af 6 HLA-flokkum (HLA-A mótefnavakar, HLA-B mótefnavakar og HLA-DRB1 samsætur), þar sem stefnt er að 6 af 8 HLA samsvörun (ítarleg blóðflokkun). HLA-flokkun og kjarnafrumnainnihald fyrir hverja einstaka naflastrengsblóðseiningu sem notuð er sem upphafsefni við framleiðslu Zemcelpro er að finna í meðfylgjandi vottorði um losun til innrennslis.

## Beinmergseyðandi formeðhöndlun (conditioning) (eitiðfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð) - undirbúningsmeðferð

Gefa verður viðeigandi beinmergseyðandi formeðhöndlun samkvæmt leiðbeiningum stofnunarinnar. Valin meðferðaráætlun skal vera af miklum eða meðalmiklum styrkleika, þ.e. með styrkleika formeðhöndlunar ígræðslu (TCI, transplant conditioning intensity) upp á 2,5 eða hærra. Ekki má hefja formeðhöndlun fyrr en tiltækileiki Zemcelpro fyrir tiltekinn sjúkling hefur verið staðfestur af ígræðslumeðferðarstofnun.

Ekki er mælt með því að nota and-týmusfrumuglóbúlín (ATG) sem hluta af formeðhöndlun (sjá kafla 4.5).

### Fyrirbyggjandi meðferð og stuðningsmeðferð til að koma í veg fyrir fylgikvilla ígræðslu

Fyrirbyggjandi meðferðir og stuðningsmeðferðir til að koma í veg fyrir fylgikvilla ígræðslu (t.d. hýsilsótt (graft-versus-host disease, GvHD), sýking) skulu fylgja leiðbeiningum stofnunarinnar. Samsetning takrólímus og mýkófénólatmófetils er sú fyrirbyggjandi meðferð sem mælt er með gegn hýsilsótt.

Strax eftir ígræðslu er mælt með gjöf kyrningavaxtarþáttar (G-CSF) til að lágmarka hættu á dauðkyrningafæð og sýkingum (sjá kafla 4.4).

### Lyfjaforgjöf

Mælt er með lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfjum, histamínhemlunum og uppsölulyfjum, samkvæmt leiðbeiningum stofnunar á hverjum stað, sé gefin 30-60 mínútum fyrir innrennsli beggja hluta Zemcelpro til að draga úr líkum á viðbrögðum við innrennsli. Þar að auki er einnig mælt með forgjöf barkstera áður en óútvíkkaði CD34- þátturinn í Zemcelpro er gefinn til að draga úr líkum á viðbrögðum við innrennsli ef um alvarlegan HLA-vefjasamrýmanleika er að ræða.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zemcelpro hjá öldruðum (65 ára og eldri).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Zemcelpro hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Meta á sjúklinga með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi til þess að ákvarða hæfi fyrir ígræðslu.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Zemcelpro hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Meta á sjúklinga með tilliti til skertrar lifrastarfsemi til að ákvarða hæfi fyrir ígræðslu.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Zemcelpro hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1.

### Lyfjagjöf

Gefa verður allan ávísaðan fjölda poka af dorocubiceli (1 til 4 pokar) og óútvíkkaðar CD34- frumur (alltaf 4 pokar) með innrennsli til að ljúka einum skammti af Zemcelpro. Einnig verður að staðfesta heildarfjölda innrennislispoka sem á að gefa með sértæku sjúklingaupplýsingunum á vottorðinu um losun til innrennslis (RfIC).

Dorocubiceil er gefið fyrst og síðan óútvíkkaðar CD34- frumur. Ráðlagt er að óútvíkkuðu CD34- frumurnar séu gefnar með innrennsli sama dag og dorocubiceil og eigi síðar en daginn eftir.

Ef dorocubiceil er ekki gefið, má ekki gefa óútvíkkuðu CD34- frumurnar með innrennsli til að forðast

óæskileg ónæmisviðbrögð.

Ef fram koma viðbrögð við innrennsli er mælt með því að gera hlé á innrennslinu og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.4).

Ekki þynna, þvo eða taka sýni af Zemcelpro fyrir innrennsli.

Aðeins til notkunar í bláæð. Mælt er með að nota miðlægan bláæðalegg við gjöf Zemcelpro.

- Undirbúið búnað fyrir innrennsli. Nauðsynlegt er að nota latexfría slöngu með venjulegri innrennslissíu (170-260 µm). EKKI nota hvítfrumusíu.
- Sannreynið að i) auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir skjúkling á pokanum og ii) auðkenni frumupáttarins (dorocubicel eða óútvíkkaðar CD34- frumur).
- Fjarlægið ytri umbúðirnar og skoðið innihald þídda innrennslispokans með tilliti til sýnilegra frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru til staðar skal blanda innihaldi pokans varlega saman. Litlir klumpar af frumuefni ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Eftirstandandi klumpar eru fjarlægðir á áhrifaríkan hátt með síun fyrir innrennsli.
- Gefa verður þiðnaða og skoðaða pokann tafarlaust við um það bil 10 til 20 ml þyngdarflæði (gravity flow) á mínútu. Zemcelpro er stöðugt í allt að 1 klukkustund við 15°C-30°C eftir að þiðnun lýkur.
  - Undirbúið slönguna fyrir innrennsli með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
  - Gefið allt innihald innrennslispokans (20 ml í hverjum poka).
  - Skolið innrennslispokann tvisvar með 10 ml til 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í öfuga átt (back priming) til þess að tryggja að sjúklingurinn hafi fengið allar frumurnar.
- Endurtaka þarf innrennslisferlið fyrir hina pokana. Bíðið með að þiða og gefa næsta poka þar til gengið hefur verið úr skugga um að fyrri pokinn hafi verið gefinn á öruggan hátt.

Ekki gefa Zemcelpro ef innrennslispokinn er skemmdur, lekur eða virðist á annan hátt ekki vera heill.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Íhuga skal frábendingar fyrir mergfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Fylgja verður kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem byggja á frumum. Til að tryggja rekjanleika verður að varðveita heiti lyfsins, lotunúmerið og nafn sjúklings sem meðhöndlaður er í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

#### Sýklasmit

Hætta er fyrir hendi á að smit geti borist með lyfinu. Veirufræðilegar prófanir sem framkvæmdar eru á naflastrengsblóði eru eyðniveira (HIV) 1 og HIV 2, lifrabólga B og lifrabólga C, T-eitilfrumu veirusýking (HTLV) I og HTLV II, sárasótt og stórfrumuveira (CMV). Sérstakar veirur frá móðurinni geta verið skráðar sem hluti af sjúkrasögu, svo sem smitandi svamplíkur heilakvilli (TSE), Epstein-Barr-veira (EBV), bogfrymill, lifrabólga E (HEV) og malaría. Naflastrengsblóðbankar skrá einnig hvort ungbarnið sé laust við nokkur einkenni sem benda til sjúkdóms sem hugsanlega getur smitast með gjöf naflastrengsblóðseiningar.

Niðurstöður prófana má finna í meðfylgjandi skjölum.

Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Zemcelpro verða því að fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna

og einkenna um sýkingu eftir meðferð og meðhöndla á viðeigandi hátt, ef þörf krefur.

#### Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjöf

Sjúklingar sem fá meðferð með Zemcelpro mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmi, geta verið vegna innihaldsefna í Zemcelpro, t.d. DMSO. Viðbrögð skal meðhöndla á viðeigandi hátt í samræmi við leiðbeiningar stofnana.

#### Sýkingar

Alvarlegar sýkingar, meðal annars lífshættulegar eða banvænar sýkingar, komu fram hjá sjúklingum eftir innrennsli með Zemcelpro (sjá kafla 4.8). Miðgildi að upphafi einkenna var 109 dagar eftir ígræðslu, með nokkrum síðkomnum tilvikum (á bilinu 0-945). Upplýsa skal sjúklinga um mikilvægi þess að tilkynna meðferðarlækni sínum tafarlaust um einkennum sýkingar. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar með viðeigandi greiningarprófum og meðhöndla þá á viðeigandi hátt í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar. Eftir því sem við á skal gefa fyrirbyggjandi sýklalyf og framkvæma eftirlitsprófanir fyrir og eftir meðferð með Zemcelpro (sjá kafla 4.2).

#### Hýsilsótt

Banvæn og lífshættuleg tilvik bráðrar og langvinnrar hýsilsóttar (GvHD) hafa komið upp í kjölfar meðferðar með Zemcelpro (sjá kafla 4.8). Hýsilsótt (GvHD) eftir meðferð með Zemcelpro er ekki frábrugðin hefðbundinni ósamgena stofnfrumuígræðslu, þar sem miðgildi til upphafs einkenna er 40 dagar eftir ígræðslu og 93% þeirra ganga til baka á að meðaltali 18 dögum. Mælt er með að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til vísbindinga um hýsilsótt (GvHD) og þeir meðhöndlaðir á viðeigandi hátt í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar. Íhuga skal sjúkdómsvarnar- og stuðningsmeðferð eftir meðferð með Zemcelpro. Samsetning takrólímus og mýkófénólatmófetils er æskileg fyrirbyggjandi meðferð við hýsilsótt (sjá kafla 4.2).

#### Ígræðsluheilkenni

Greint hefur verið frá lífshættulegum tilfellum ígræðsluheilkennis í klínískum rannsóknum með Zemcelpro (sjá kafla 4.8), miðgildi tíma þar til þau komu fram var 13 dagar eftir ígræðslu. Fylgjast skal með óútskýrðum hita, útbrotum, súrefnisskort, þyngdaraukningu og lungnaíferðum á tímabilinu í kringum ígræðslu. Meðhöndla skal sjúklinga með barksterum í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar um leið og ígræðsluheilkenni greinist til að draga úr einkennum. Ef ígræðsluheilkenni er ekki meðhöndlað getur það þróast í fjölliðfærabilun og dauða.

#### Ígræðslubrestur

Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg tilvik ígræðslubrests, skilgreint sem vangeta til að ná heildarfjölda daufkyrninga yfir 500 á mikrólíttra af blóði við 42. dag eftir ígræðslu, í klínískum rannsóknum á Zemcelpro (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til rannsóknarniðurstaðna um blóðmyndandi bata.

Þar sem það gæti truflað ígræðslu naflastrengsblóðfrumna er notkun ATG ekki ráðlögð sem hluti af formeðhöndlunaráætlun og fyrir ígræðslu. Til að lágmarka hættu á daufkyrningafæð og sýkingum skal gefa kyrningavaxtarþátt manna (G-CSF), 5 µg/kg/dag, 1-3 dögum eftir ígræðslu þar til fjöldi daufkyrninga nær 1.000 í hverjum mikrólíttra af blóði (sjá kafla 4.2).

### Lungnablöðrublæðing (PAH)

Lungnablöðrublæðing (PAH) er vel skjalfest aukaverkun hjá sjúklingum í meðferð með Zemcelpro. Greint var frá tilfellum af lungnablöðrublæðingu (PAH), að meðaltali 22 dögum eftir ígræðslu, þar á meðal banvænum tilfellum (sjá kafla 4.8). Það einkennist af þróun mæði, hita, stundum blóðhósta, fjölhreiðra íferð á röntgenmynd af þrjósthóli og hraðri framvindu í öndunarbilun. Mælt er með að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um lungnablöðrublæðingu (PAH) og að þeir fái viðeigandi meðferð í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar.

### Millivefslungnabólga

Millivefslungnabólga, svo sem sjálfvakið lungnabólguheilkenni (IPS) eða dulkynjuð trefjunarlungnabólga (COP), er vel skjalfest tilvik eftir meðferð með Zemcelpro. Greint var frá tilfellum millivefslungnabólgu í klínískum rannsóknum á Zemcelpro, þar á meðal banvænum tilfellum (sjá kafla 4.8). Bæði IPS og COP fylgir venjulega mæði, hósti og stundum hiti. Þó IPS komi venjulega fram að meðaltali á +22 degi eftir ígræðslu, að hluta til tengt formeðhöndlun fyrir ígræðslu, kemur COP yfirleitt fram 3-6 mánuðum eftir ígræðslu. Mælt er með að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um millivefslungnabólgu og að þeir fái viðeigandi meðferð í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar.

### Eitilfrumnafjölgunarröskun eftir ígræðslu (PTLD)

Eitilfrumnafjölgunarröskun eftir ígræðslu (PTLD) er aukaverkun sem kemur fram hjá sjúklingum eftir meðferð með Zemcelpro. Greint hefur verið frá tilfellum eitilfrumnafjölgunarröskunar (PTLD) hjá sjúklingum sem fengu ígræðslu með Zemcelpro í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). PTLD er ein algengasta illkynjunin eftir ígræðslu, í flestum tilfellum tengd Epstein-Barr veirusýkingu (EBV) í B-frumum, annað hvort sem afleiðing af endurvirkjun veirunnar eftir ígræðslu eða vegna frumkominnar sýkingar af völdum EBV. Reglubundið eftirlit með blóði fyrir EBV DNA getur verið réttlætanlegt hjá sjúklingum með viðvarandi frumufæð. Meðhöndla þarf PTLD á viðeigandi hátt í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar.

### Innrennslistengd viðbrögð (IRR)

Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram eftir innrennsli með Zemcelpro. Þessi viðbrögð koma aðallega fram við upphaflega innrennslið/innrennsli og geta einkennst af roða, útbrotum, hita, stirðnun, kuldahrolli, mæði, vægum og/eða verulegum lágþrýstingi með/án berkjukrampa, truflun á starfsemi hjarta og/eða bráðaofnæmi.

Lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfjum, histamínblokkum, uppsölulyfi og barkstera getur dregið úr tíðni og styrkleika innrennslisviðbragða. Fylgist með sjúklingum með tilliti til einkenna um innrennslisviðbrögð meðan á gjöf Zemcelpro stendur og eftir hana. Þegar innrennslistengd viðbrögð koma fram skal gera hlé á innrennslinu og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.2). Ef innrennsli er hafið aftur verður að fylgja leiðbeiningum stofnunarinnar.

### Gammaglóbúlínlækkun

Gammaglóbúlínlækkun í blóði er vel skjalfest tilvik sem tilgreint hefur verið eftir meðferð með Zemcelpro og sem gæti tengst minnkaðri lifun. Greint hefur verið frá þessu hjá 19% sjúklinga sem fengu ígræðslu með Zemcelpro (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um gammaglóbúlínlækkun og að þeir fái viðeigandi meðferð í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar.

### Bláæðateppusjúkdómur

Bláæðateppusjúkdómur (VOD) er vel skjalfestur viðburður sem stundum er greint frá eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Greint var frá mjög sjaldgæfum tilfellum bláæðateppusjúkdóms í klínískum rannsóknum á Zemcelpro (sjá kafla 4.8, töflu 1), þar á meðal einu banvænu tilviki. Þótt þetta sé ekki frábrugðið hefðbundinni ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT), er mælt með því að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um bláæðateppusjúkdóm (VOD) og að þeir fái viðeigandi meðferð í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar.

### Blóðlýsubvageitrunarheilkenni

Oft hefur verið tilkynnt um rauðaleysandi þvageitrunarheilkenni (HUS) eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Tilkynnt var um mjög sjaldgæf tilfelli blóðlýsubvageitrunarheilkennis í klínískum rannsóknum á Zemcelpro (sjá kafla 4.8, töflu 1). Þótt þetta sé ekki frábrugðið hefðbundinni ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT), er mælt með því að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um rauðaleysandi þvageitrunarheilkenni (HUS) og að þeir fái viðeigandi meðferð í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar.

### Hjálparefni

#### *Natríuminnihald*

Lyfið inniheldur 477 mg af natríum í hverjum skammti, sem jafngildir 24% af daglegri hámarksinntöku natríums fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

#### *Kalíuminnihald*

Lyfið inniheldur kalíum, innan við 1,3 mmól (50 mg) í hverjum skammti.

#### *Dímetylsúlfoxíð (DMSO)*

Lyfið inniheldur 17,6 g af DMSO í hverjum skammti. Fyrir fullorðinn einstakling sem vegur 70 kg samsvarar innrennsli DMSO 25% af ráðlögðum dagskammti sem er 1 g af DMSO/kg. Þekkt er að þetta hjálparefni getur valdið bráðaofnæmisviðbrögðum eftir inndælingu. Fylgjast skal náið með öllum sjúklingum meðan á innrennsli stendur.

### Fræðileg áhætta tengd gjafanum

Þótt klínísk reynsla styðji þetta ekki, gætu klónísk blóðmyndun og áhætta sem tengist gjafanum (t.d. sjúkdómar eða arfgengir erfðagallar) geta komið fram eftir meðferð með Zemcelpro. Sjúklingar skulu vera undir viðeigandi eftirliti í samræmi við leiðbeiningar stofnunarinnar.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

### Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisaðgerða með lifandi bóluefnum meðan á meðferð með Zemcelpro stendur eða að henni lokinni hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi bóluefnum í að minnsta kosti 6 vikur áður en byrjað er á formedhöndlun (conditioning) og þar til ónæmiskerfið hefur náð bata eftir meðferð með Zemcelpro.

### And-týmusfrumuglóbúlín (ATG)

Notkun ATG er ekki ráðlögð sem hluti af formedhöndlunaráætlun og fyrir ígræðslu.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Skoða skal upplýsingar um beinmergseyðandi formeðhöndlun með tilliti til áhættu sem tengist beinmergseyðandi formeðhöndlun sem nauðsynleg er og samhliða ráðleggingum áður en Zemcelpro er notað.

### Konur sem geta orðið þungaðar

Kvenkyns sjúklingar sem geta orðið þungaðar verða að hafa neikvætt þungunarpróf innan 30 daga fyrir meðferð með Zemcelpro og verða að vera tilbúnar til að nota örugga getnaðarvörn.

### Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um útsetningu til þess að hægt sé að ráðleggja um hversu lengi eigi að nota getnaðarvarnir eftir að meðferð með Zemcelpro lýkur. Karlar og konur sem geta orðið þungaðar sem hafa fengið Zemcelpro skulu nota öruggar getnaðarvarnir.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dorocubicels hjá þunguðum konum. Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar á dorocubicali til að meta hvort það geti valdið fösturskaða þegar það er gefið þunguðum konum (sjá kafla 5.3). Zemcelpro skal hvorki nota á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

### Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort dorocubical skilst út í brjóstamjólk. Ekki er mælt með notkun Zemcelpro meðan á brjóstagið stendur.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dorocubicels á frjósemi, hvorki hjá mönnum né dýrum.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki er vitað hvort Zemcelpro hefur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem formeðhöndlun, fyrirbyggjandi meðferð og stuðningsmeðferð sem gefin er samhliða Zemcelpro getur leitt til þreytu og breytinga á andlegri getu, er sjúklingum ráðlagt að forðast akstur og áhættusöm störf eða athafnir eins og að stjórna þungum eða hugsanlega hættulegum vélum á þessu upphafstímabili.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra voru eitilfrumnafæð (46,6%), sýkingar (44,8%), blóðleysi (44,0%), daufkyrningafæð (35,3%), blóðflagnafæð (31,9%), hvítfrumnafæð (20,3%), blóðgammaglóbúlínlækkun (18,1%), daufkyrningafæð með hita (15,5%), háþrýstingur (12,9%), ígræðsluheilkenni (11,2%) og lungnabólga (11,2%). Samkvæmt viðmiðum NIH var greint frá bráðri hýsilsótt hjá 60,0% sjúklinga og langvinnri hýsilsótt hjá 16,0% sjúklinga.

Banvænar aukaverkanir komu fyrir hjá 7,8% sjúklinga sem fengu Zemcelpro, þar á meðal sýkingar (2,6%), þar á meðal sýklasótt (0,9%), enterókokkasýking (0,9%), lungnabólga (0,9%), bráð hýsilsótt (1,7%), lungnablöðrublæðing (1,7%), sjálfvakið lungnabólguheilkenni (IPS) (0,9%), dulkynjuð trefjunarlungnabólga (COP) (0,9%) og lungnaháþrýstingur (0,9%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana af völdum Zemcelpro sem fram koma í töflu 1 byggjast á sameinuðum gögnum úr 5 rannsóknum (001, 002, 003, 004 og 007) hjá 116 sjúklingum sem fengu skammt af Zemcelpro og var fylgt eftir í að meðaltali 24 mánuði. Tíðni aukaverkana úr klínískum rannsóknum er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum, þar sem hluti aukaverkana getur stafað af öðrum orsökum.

Aukaverkanir af CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) stigi 3 eða hærra og óvenjulegar aukaverkanir af stigi 1-2 eru gefna upp hér að neðan. Þessar aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ) algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 1 CTCAE aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með Zemcelpro, flokkaðar eftir líffæraflokkum**

| <b>Blóð og eitlar</b>                                    |                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mjög algengar                                            | Eitilfrumnafæð<br>Blóðleysi<br>Daufkyrningafæð<br>Blóðflagnafæð<br>Hvítfrumnafæð<br>Daufkyrningafæð ásamt hita |
| Sjaldgæfar                                               | Sjálfsnæmisblóðleysi<br>Frumufæð<br>Segaöræðakvilli                                                            |
| <b>Hjarta</b>                                            |                                                                                                                |
| Sjaldgæfar                                               | Hjartaöng<br>Gáttatif<br>Gáttaflökt<br>Gollursbólga<br>Vanstarfsemi hægri slegils                              |
| <b>Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand</b>       |                                                                                                                |
| Sjaldgæfar                                               | Vaxtarleysi<br>Óeðlilegar frumuerfðir                                                                          |
| <b>Eyru og völundarhús</b>                               |                                                                                                                |
| Sjaldgæfar                                               | Heyrnarskerðing                                                                                                |
| <b>Innkirtlar</b>                                        |                                                                                                                |
| Sjaldgæfar                                               | Nýrnahettubíln                                                                                                 |
| <b>Meltingarfæri</b>                                     |                                                                                                                |
| Algengar                                                 | Niðurgangur<br>Ógleði<br>Munnbólga<br>Kviðverkir                                                               |
| Sjaldgæfar                                               | Endaþarmsþrenging<br>Ristilbólga<br>Garnar- og ristilbólga<br>Ásgarnarrof<br>Vanfrásog<br>Garnaloftblöðrur     |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> |                                                                                                                |
| Algengar                                                 | Hiti<br>Þreyta                                                                                                 |
| Sjaldgæfar                                               | Útvefjabúgur<br>Lasleiki                                                                                       |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Slímhúðarbólga                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Lifur og gall</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Bláaðateppandi lifrarsjúkdómur                                                                                                                                                                                                       |
| Sjaldgæfar                                       | Gallrauðadreyri                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Önæmiskerfi</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Mjög algengar                                    | Bráð hýsilsótt (II.-III. stig)*<br>Gammaglóbúlínlækkun<br>Ígræðsluheilkenni<br>Langvinn hýsilsótt**                                                                                                                                  |
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra***</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Mjög algengar                                    | Bakteríusýkingar (þar á meðal lungnabólga)<br>Veirusýkingar                                                                                                                                                                          |
| Algengar                                         | Sveppasýkingar<br>Ótilgreindar sýkingar                                                                                                                                                                                              |
| <b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Ígræðslubrestur                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Fækkun CD4 eítílfrumna<br>Hækkun alanín aminótransferasa<br>Minnkað magn ónæmisglóbúlíns<br>Hækkun aspartat aminótransferasa                                                                                                         |
| Sjaldgæfar                                       | Hækkuð gildi gallrauða í blóði<br>Lækkuð gildi gallrauða í blóði<br>Minnkuð flæðigeta kolmónoxíðs<br>Jákvætt stórfrumuveirusýkingarpróf<br>Lenging QT-bils á hjartalínuriti<br>Lækkuð gildi hemóglóbíns<br>Lækkuð gildi daufkyrninga |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Minnkuð matarlyst<br>Blóðkalíumlækkun<br>Blóðsykurshækkun<br>Blóðfosfatskortur                                                                                                                                                       |
| Sjaldgæfar                                       | Vökvaskortur<br>Blóðnatríumlækkun                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Stoðkerfi og bandvefur</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Beinverkir<br>Vöðvaslappleiki                                                                                                                                                                                                        |
| Sjaldgæfar                                       | Drep í mjúkvef                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind</b>    |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Eítílfrumufjölgunarsjúkdómur eftir ígræðslu                                                                                                                                                                                          |
| <b>Taugakerfi</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Höfuðverkur                                                                                                                                                                                                                          |
| Sjaldgæfar                                       | Heilablóðfall<br>Heilakvilli                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Geðræn vandamál</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sjaldgæfar                                       | Óráð<br>Áráttu- og þráhyggjuskapgerð                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nýrnu og þvægfæri</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Rauðaleysandi þvageitrunarheilkenni (HUS)<br>Bráður nýrnaskaði<br>Blöðrubólga með blæðingum                                                                                                                                          |
| Sjaldgæfar                                       | Blóðstorkusmáaþakvilli sem takmarkast við nýru                                                                                                                                                                                       |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>         |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Algengar                                         | Dulkynjuð trefjunarlungnabólga<br>Blóðnasir                                                                                                                                                                                          |

|                                        |                                                                                                                     |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Lungnablöðrublæðing<br>Lungnaháþrýstingur<br>Lungnablóðrek                                                          |
| Sjaldgæfar                             | Lungnabólguheilkenni af óþekktum ástæðum (millivefslungnabólga)<br>Lungnaiferð<br>Loftbrjóst                        |
| <b>Húð og undirhúð</b>                 |                                                                                                                     |
| Algengar                               | Dröfnuörðuútbrot                                                                                                    |
| Sjaldgæfar                             | Þrymlabólulík húðbólga<br>Exem<br>Kládi                                                                             |
| <b>Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir</b> |                                                                                                                     |
| Sjaldgæfar                             | Ristilnám                                                                                                           |
| <b>Æðar</b>                            |                                                                                                                     |
| Mjög algengar                          | Háþrýstingur                                                                                                        |
| Algengar                               | Smáæðakvilli                                                                                                        |
| Sjaldgæfar                             | Lækkaður blóðþrýstingur og óskilgreindir blóðþrýstingskvillar<br>Margúll<br>Lágþrýstingur<br>Réttstöðuþrýstingsfall |

\* samkvæmt viðmiðum NIH (45,7% stig II, 10,3% stig III og 0,9% stig IV aGvHD 100 dögum eftir ígræðslu)

\*\* samkvæmt viðmiðum NIH (7,8% miðlungs og 5,2% miðlungs-alvarleg cGvHD 1 ári eftir ígræðslu).

\*\*\* sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra sem kynnt eru endurspegla hugtök á háu stigi.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Sýkingar*

Alvarlegar sýkingar, þar á meðal lífshættulegar og banvænar sýkingar, komu fram eftir innrennsli Zemcelpro. Heildartíðni sýkinga af CTCAE stigi  $\geq 3$  eftir ígræðslu var 75,0% (62,1% alvarlegar, 6,0% lífshættulegar og 6,9% banvænar). Þær voru af bakteríuuppruna (52,6% þar sem sýklasótt og lungnabólga voru algengust), veiruuppruna (45,7% þar sem Epstein-Barr veira, cytómegalóveira, kórónaveira og adenóveira voru algengastar), sveppauppruna (9,5%) eða af ótilgreindum uppruna (8,6%). Upphaf þeirra er dreift og meðaltíðni er 109 dagar eftir ígræðslu. Flestar þeirra gengu til baka eftir 13 daga að meðaltali. Banvænar sýkingar eru meðal annars sýklasótt, blóðsýkingarlost og lungnabólga. Sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um meðferð.

### *Ígræðsluheilkenni*

Greint var frá ígræðsluheilkenni hjá 11,2% (13/116) sjúklinga sem fengu Zemcelpro ígræðslu, með tíðni upp á 8,6% án alvarlegra tilfella hjá þeim sem fengu t-akrólímus/MMF sem fyrirbyggjandi meðferð við hýsilsótt. Miðgildi tíma fram að upphafi einkenna var 13 dagar eftir ígræðslu (bil: 8-25). Öll tilfelli náðu bata með barksterameðferð og miðgildi tímans sem hún stóð yfir var 5 dagar (bil: 1-18. Sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um meðferð.

### *Lungnablöðrublæðing*

Greint var frá lungnablöðrublæðingu hjá 3 (2,6%) sjúklingum sem fengu Zemcelpro ígræðslu og miðgildi tíma fram að blæðinga var 22 dagar eftir ígræðslu (bil: 20-355). Einn sjúklingur náði sér eftir 9 daga en tveir sjúklingar létust þrátt fyrir viðeigandi meðferð. Sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um meðferð.

### *Millivefslungnabólga*

Millivefslungnabólga var tilkynnt hjá 8 (6,9%) sjúklingum sem fengu Zemcelpro ígræðslu og miðgildi tíma fram að upphafi einkenna var 157 dagar eftir ígræðslu (bil: 7-283). Meðal tilfellana voru 3 sjálfvakin lungnabólguheilkenni (IPS) (2,6%), 4 tilfelli dulkynjaðrar trefjunarlungnabólgu (3,4%) (COP) og 1 ótilgreind millivefslungnabólga (0,9%). Bati náðist í 66,7% tilfella, miðgildi batatíma var 29 dagar (bil: 9-201). Tveir sjúklingar (1,7%) (annar með IPS og hinn með COP) létust úr sjúkdómnum. Sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um meðferð.

#### *Sjúkdómur með eitilfrumnaflögun eftir ígræðslu*

Greint var frá sjúkdómi með eitilfrumnaflögun eftir ígræðslu hjá 3 (2,6%) sjúklingum sem fengu Zemcelpro ígræðslu og miðgildi tíma fram að upphafi einkenna var 90 dagar eftir ígræðslu (bil: 70-112). Allir náðu bata með rituximab-meðferð og miðgildi meðferðarlengdar var 39 dagar (bil: 33-157). Sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um meðferð.

#### *Hýsilsótt*

Í heildina var tíðni bráðrar og langvinnrar hýsilsóttar 66,4% og 14,7%, í þeirri röð. 100 dögum eftir ígræðslu var greint frá bráðri hýsilsótt af II., III. og IV. stigi hjá 52,0%, 11,8% og 1,0%, í þeirri röð. Á sama hátt var greint frá vægum og miðlungs til alvarlegra tilfella langvinnrar hýsilsóttar (GvHD) ári eftir ígræðslu hjá 12,9% og 8,6%, í þeirri röð. Flestum tilfellum var hægt að stjórna með barksterameðferð með meðallengd upp á 18 (0-321) daga, en 2 (1,7%) sjúklingar létust úr sýkingum tengdum hýsilsótt. Meðferð við hýsilsótt (GvHD) skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum (sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um meðferð).

#### *Ígræðslubrestur*

Greint var frá ígræðslubesti hjá 5,2% sjúklinga sem fengu Zemcelpro ígræðslu og miðgildi fram að upphafi einkenna var 26,5 dagar eftir ígræðslu (bil: 7-28). Hægt var að beita björgunarmeðferð með miðgildi lengdar upp á 23 daga (bil: 7-32) hjá öllum nema einum sjúklingi sem lést af ótengdum ástæðum sem ekki tengdust bakslagi áður en sjúklingnum var bjargað.

#### *Langvarandi frumufæð*

Langvarandi frumufæð, þar á meðal daufkyrningafæð (64,7%), blóðflagnafæð (63,8%), hvítfrumnafæð (62,9%), eitilfrumnafæð (61,2%) og blóðleysi (56,9%) er mjög algeng eftir beinmergseyðandi formeðhöndlun. Sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um meðferð.

#### *Börn*

Þó að takmarkaðar upplýsingar séu tiltækar er öryggi svipað og hjá fullorðnum (tíðni aukaverkana  $\geq 20\%$ : blóðleysi, minnkuð matarlyst, daufkyrningafæð með hita, ógleði, munnbólga og blóðnasir). Miðgildi eftirfylgnitíma sem er 7 mánuðir leyfir ekki frekari túlkun á klínískum niðurstöðum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, í [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmtn**

Hverfandi hætta er á ofskömmtn. Engin tilvik ofskömmtnar hafa verið tilkynnt í klínískum rannsóknum.

Allir fjórir pokarnir af óútvíkkuðu CD34- frumubáttunum sem verða til við framleiðslu Zemcelpro verða alltaf gefnir með innrennsli. Aðeins í mjög sjaldgæfum tilvikum mun vottorð um losun til innrennslis (RfIC) kveða á um að ekki skuli gefa alla 4 pokana af útvíkkaðra CD34+ frumubáttinum (dorocubicel) sem myndast við framleiðslu Zemcelpro. Ef þessu er ekki fylgt nákvæmlega gæti ofskömmtn dorocubicels sem af því hlýst tengst aukinni hættu á innrennslisviðbrögðum og ígræðsluheilkenni. Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til slíkra atvika.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Blóðlíki og skolvökvar, önnur blóðlyf. ATC-flokkur: B05AX04

## Verkunarháttur

Dorocubicel er frystivarin UM171 ((1R,4R)-N1-(2-bensýl-7-(2-metýl-2H-tetrasól-5-ýl)-9H-pýrimídó[4,5-b]indól-4-ýl)sýklóhexan-1,4-díamín díhýdróbrómíði) útvíkkuð, ósamgena, blóðmyndandi forverafrumumeðferð, unnin úr stakri naflastrengsblóðeiningu og notuð sem ósamgena stofnfrumugjafi.

Helsti verkunarháttur dorocubicels felst í að stuðla að bata blóðmyndandi frumna og enduruppbyggingu ónæmis með virkri útvíkkun CD34+ blóðmyndandi stofnfrumna.

Óútvíkkðu CD34- frumurnar, sem aðallega samanstanda af CD3+ T frumum, gegna viðbótarhlutverki með því að styðja við enduruppbyggingu ónæmis og veita ónæmissvörun gegn hvítblæðisfrumum (Graft versus Leukemia effect, GVL) eftir ígræðslu.

Blóðmyndandi stofn-/forverafrumur úr Zemcelpro flytjast í beinmerg þar sem þær skipta sér, þroskast og aðgreinast í blóðfrumulínur. Þroskuðum frumum er hleypt út í blóðrásina, þar sem sumar dreifa sér og aðrar flytjast til vefja og endurheimta að hluta til eða öllu leyti blóðgildi og virkni blóðborinna fruma sem eiga uppruna sinn í beinmerg, þar á meðal ónæmisstarfsemi.

## Lyfhrif

Ígræðsla Zemcelpro leiddi til blóðfræðilegrar enduruppbyggingar, með algjöran gjafakímruna í öllum blóðmyndandi stofnfrumulínum. Endurgerð T-frumna var einnig hröð, með breytileika í T-frumumóttaka (TCR) við 6 og 12 mánuði eftir ígræðslu.

## Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Zemcelpro meðferðar hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem krefjast blóðmyndandi stofnfrumnaígræðslu hefur verið metið í tveimur opnum, eins arma rannsóknum án samanburðar við aðrar gerðir gjafafrumna; hjá sjúklingum með áhættumikið hvítblæði og afbrigðilegan mergvöxt (ECT-001-CB.002 (002), n=30 og ECT-001-CB.004 (004), n=30).

Öryggi Zemcelpro var einnig metið í þremur viðbótar opnum, eins arma rannsóknum án samanburðar við aðrar gerðir gjafafrumna; (ein (1) rannsókn á sjúklingum með blóðkrabbamein sem skorti staðlaða HLA-samræmda fjölskyldu- eða óskylda gjafa (ECT-001-CB.001 (001); ein (1) rannsókn á sjúklingum með áhættumikið mergæxli (ECT-001-CB.003 (003); n=18); ein (1) rannsókn á börnum með áhættumikið mergfrumukrabbamein (ECT-001-CB.007 (007); n=12). Sjá kafla 4.8.

Til að meta verkun Zemcelpro hjá dæmigerðum hópi fullorðinna sjúklinga með blóðsjúkdóma sem krefjast ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og skortir tiltækan hentugan gjafa, voru sameinuð gögn úr rannsóknum 002 og 004 greind með áherslu á lykilhóp 25 sjúklinga sem skráðir voru til að fá frystivarið Zemcelpro, framleitt úr lítilli naflastrengsblóðeiningu eftir mikla eða meðalmikla beinmergseyðandi formeðhöndlun. Sjá töflu 2 fyrir einkenni sjúklinga. Lítið naflastrengsblóð er skilgreint sem lægra en lágmarksfrumuskammtsviðmið sem NMDP/ASTCT (Be The Match & National Marrow Donor Program/American Society for Transplantation and Cellular Therapy) setur fyrir staka ígræðslu naflastrengsblóðs, þ.e. innihald TNC og CD34 frumna fyrir frýstingu sem er innan við  $2,5 \times 10^7$  TNC/kg og  $1,5 \times 10^5$  CD34 frumur/kg, í þeirri röð.

**Tafla 2 Sameinuð lýðfræðileg gögn og upphafsupplýsingar um sjúkdóm hjá sjúklingum í Zemcelpro-rannsóknum (þann 15. mars 2024)**

| Flokkur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Skráðir með Zemcelpro framleitt úr litlu naflastrengsblóði og fryst (meðferðarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun, n=25) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aldur (ár)<br>Miðgildi (IQR)<br>lágmark-hámark                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 47 (40, 53)<br>24-64                                                                                                |
| Kyn – n (%)<br>Karlar<br>Konur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 18 (72,0%)<br>7 (28,0%)                                                                                             |
| Kynþáttur<br>Hvítir<br>Svartir<br>Asískir<br>Aðrir                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17 (68,0%)<br>1 (4,0%)<br>1 (4,0%)<br>6 (24,0%)                                                                     |
| Sjúkdómsflokkur<br>Brátt mergfrumuhvítblæði<br>Brátt eítílfrumuhvítblæði<br>Mergrangvaxtarheilkenni<br>Langvinnt mergfrumuhvítblæði (kímfrumukreppa)<br>Hodgkins-eítílæxli<br>Eítílæxli sem ekki er af Hodgkin-gerð, ágengt eítílæxli<br>T-frumu hvítblæði/eítílæxli hjá fullorðnum<br>Langvinnt eítílfrumuhvítblæði og umbreyting í Hodgkins-eítílæxli | 11 (44,0%)<br>3 (12,0%)<br>0 (0,0%)<br>0 (0,0%)<br>0 (0,0%)<br>0 (0,0%)<br>0 (0,0%)<br>0 (0,0%)                     |
| Fyrri ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7 (28,0%)                                                                                                           |

Af þeim 25 sjúklingum sem tóku þátt í lykilhópnum fengu 24 sjúklingar innrennsli með Zemcelpro. Virkni var metin út frá endapunktum ígræðslu daufkyrninga og blóðflagna (Tafla 3). Þegar gögnum var skilað voru rannsóknir 002 og 004 enn í gangi.

**Tafla 3 Niðurstöður varðandi verkun hjá fullorðnum sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með frystivörðu Zemcelpro unnið úr lítilli naflastrengsblóðeiningu (n=25), miðgildi eftirfylgnitíma 13,3 mánuðir**

| Endapunktur                                                                                                                                                                      | Skráðir með Zemcelpro framleitt úr lítilli naflastrengsblóðeiningu og fryst (meðferðarþýði, n=25 <sup>3</sup> ) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Miðgildi fram að daufkyrningaígræðslu*</b> (ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ ):<br>Miðgildi (IQR) [bil] <sup>1</sup> ,<br>Miðgildi (IQR)[bil] <sup>2</sup> (Versta mögulega útkoma) | 20 dagar (17-29) [10-39]<br>25 dagar (17-30) [10-42]                                                            |
| Tíðni ígræðslu daufkyrninga ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ á degi 42 - n (%)                                                                                                         | 21/25 <sup>3</sup> (84,0%)                                                                                      |
| <b>Miðgildi tíma fram blóðflagnaígræðslu*</b> ( $\geq 20.000/\mu\text{l}$ )<br>Miðgildi (IQR) [bil]<br>Miðgildi (IQR)[bil] <sup>2</sup> (Versta mögulega útkoma)                 | 40 dagar (37-62) [29-175]<br>48 dagar (38-100) [29-175]                                                         |
| Nýgengi blóðflagnaígræðslu ( $\geq 20.000/\mu\text{l}$ ) á degi 100 – n (%)                                                                                                      | 17/25 <sup>3</sup> (68,0%)                                                                                      |
| Miðgildi (IQR) eftirfylgni (mánuðir) **                                                                                                                                          | 13,3 (0,9-38,2)                                                                                                 |

\* Allar tímalengdir eru gefnar upp sem „tími frá innrennsli“. Miðgildi þátttökutíma í rannsókninni þar til Zemcelpro var

tiltækt á klíniska setrinu var 31 dagur (fjórðungabil: 22-41 dagur) og miðgildi þátttökutíma í rannsókninni fram að innrennsli Zemcelpro var 42 dagar (fjórðungabil: 35-56 dagar).

\*\* tími frá innrennsli til loka eða stöðvunar eftirfylgni fyrir lokadagsetningu

ANC: heildarfjöldi daufkyrninga; IQR: fjórðungabil

<sup>1</sup> Kyningavaxtarþáttur (G-CSF) var gefinn strax eftir ígræðslu (5 µg/kg/dag) til að lágmarka hættu á daufkyrningafæð og sýkingu

<sup>2</sup> Í greiningu á verstu mögulegu sviðsmynd þýðis samkvæmt meðferðaráætlun var litið svo á sem að sjúklingar sem náðu ekki ígræðslu daufkyrninga á 42. degi eða ígræðslu blóðflagna fyrir dag 100 eftir ígræðslu, þar með taldir sjúklingar sem ekki fengu ígræðslu eða náðu ekki ígræðslu af einhverri ástæðu (dauðsfall án þess að sjúkdómur komi aftur (non-relapse mortality) (NRM)) eða bakslag fyrir ígræðslu, voru taldir hafa brugðist á 42. eða 100. degi, í þeirri röð.

<sup>3</sup> Nær til 1 sjúklings sem ekki fékk ígræðslu vegna misbrests í sendingu

## **Börn**

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Zemcelpro hjá einum eða fleiri undirhópum barna við blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þegar lyfið var samþykkt fyrir fullorðna voru gögn varðandi börn takmörkuð við 9 af 12 einstaklingum yngri en 18 ára sem fengu Zemcelpro ígræðslu vegna áhættumikilla mergkrabbameina í rannsókn 007 (6 með brátt mergfrumuhvítblæði, 3 með mergrangvaxtarheilkenni). Zemcelpro leiddi til 88,9% og 77,8% ígræðslu daufkyrninga og blóðflagna, í þeirri röð, með miðgildi tíma sem var 21,5 og 48 dagar, í þeirri röð.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahlörf**

Í klínískum rannsóknum leiddi Zemcelpro til algers gjafakímruna (skilgreint sem  $\geq 95\%$  frumna að gjafauppruna) í mergfrumum hjá öllum sjúklingum, innan hálfes mánuðar eftir ígræðslu. Aðeins sjúklingar sem voru í sjúkdómsendurkomu sýndu  $< 95\%$  gjafakímruna á seinni tímamarkum. Í samræmi við lengri tíma sem það tók fyrir enduruppbyggingu T-frumna eftir ígræðslu, náðist heildar gjafakímruni í T-frumuhópnum aðeins síðar: 63% og 88% sjúklinga náðu algjörum gjafakímruna í T-frumuþýðinu eftir hálfan og 1 mánuð eftir ígræðslu.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Ígræðsla UM171 útvíkkaðra CD34+ frumna eftir frum- eða síðari ígræðslu og blóðfræðilega enduruppbyggingu í allt að 28 vikur hjá ónæmisbældum NSG músum sem höfðu fengið ígræddar allt að 5.000.000 frumur (jafngildir allt að  $2,5 \times 10^8$  frumum/kg hjá mönnum og þar með umfram skammt) handa mönnum leiddi ekki aukaverkana.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á eiturverkunum við endurtekna skammta.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Litningarannsóknir *in vitro* á útvíkkuðum CD34+ frumum leiddi ekki í ljós neinar óeðlilegar breytingar á litningum í útvíkkuðum frumunum.

Vegna eðlis lyfsins voru forklínískar rannsóknir á frjósemi, æxlun og þroska ekki gerðar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Dímetylsúlfoxíð  
Albúmínlausn úr mönnum  
Magnesíumklóríð (E511)  
Kalíumklóríð (E508)  
Natríumasetat (E262)  
Natríumklóríð  
Natríumglúkonat (E576)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda Zemcelpro saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

## 6.3 Geymsluþol

Fryst: 1 ár.

Eftir að lyfið hefur þiðnað: 1 klukkustund við 15°C – 30°C.  
Ekki má frysta þiðið lyf aftur.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Zemcelpro verður að geyma og flytja í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ( $\leq -150^{\circ}\text{C}$ ) og verður að haldast frosið þar til sjúklingurinn er tilbúinn til meðferðar til að tryggja að lífvænar frumur séu til staðar fyrir lyfjagjöf sjúklingsins.

Geymsluskilyrði eftir þiðingu, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafir eða ísetningar þess

Zemcelpro er pakkað í innrennslispoka úr etýlenvínýlasetati (EVA) (50 ml) með tveimur tengjum og inniheldur 20 ml af frumuördreifingu.

Hver innrennslispoki er settur í ytri umbúðir. Þessar viðbótar umbúðir eru úr EVO-samfjölíðu og innsiglaðar tvisvar. Hver innrennslispoki í innsigluðum ytri umbúðum er settur í málmhylki. Hylkið eru síðan sett í áletraðan modpak í stöðluðu, stýrðu frystiláti sem notað er fyrir flutning.

Stakur meðferðarskammtur samanstendur af allt að átta (8) innrennslispokum, 20 ml hver, allt að fjórum (4) pokum af dorocubicel og fjórum (4) pokum af óútvíkuðum CD34- frumum.

Einnig fylgir Zemcelpro frystiglas sem inniheldur sýni úr upprunalegu naflastrengsblóðeiningunni til eftirlits með kímruna.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður Zemcelpro innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum ílátum.

Zemcelpro verður að flytja í láti sem viðheldur lyfinu undir  $-150^{\circ}\text{C}$  og skal meðhöndla það með viðeigandi hlífðarfatnaði og hönskum.

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Zemcelpro verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfatnaði og augnhlífum) til þess að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.

### Undirbúningur fyrir lyfjagið

Zemcelpro samanstendur af tveimur (2) ósamgenum blóðmyndandi frumubáttum:

- Dorocubichel (útvíkkaðar CD34+ frumur)
- Óútvíkkaðar CD34- frumur

Staðfesting á fjölda dorocubichel-poka (1 til 4 pokar) og fjölda poka fyrir útvíkkaðar CD34- frumur (alltaf 4 pokar) sem á að gefa, verður að byggjast á vottorði um losun til innrennslis. Vottorð um losun til innrennslis inniheldur báða frumubættina.

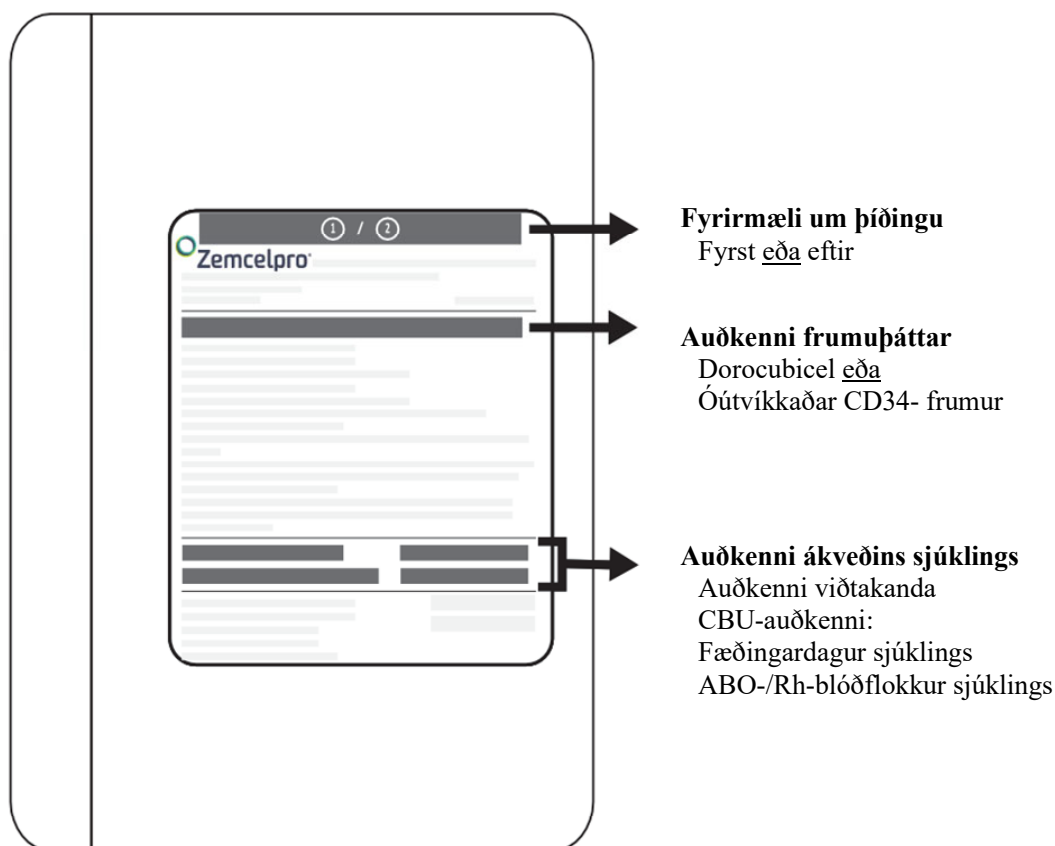
Dorocubichel er gefið fyrst og síðan óútvíkkaðar CD34- frumur. Ráðlagt er að útvíkkuðu CD34- frumurnar séu gefnar með innrennslis sama dag og dorocubichel og eigi síðar en daginn eftir.

Samræma skal tímasetningu afþíðingar og innrennslis Zemcelpro á eftirfarandi hátt: gangið fyrst úr skugga um að sjúklingurinn sé tilbúinn til innrennslis og stillið upphafstíma þíðunar Zemcelpro þannig að það sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.

### Þíðing

Áður en Zemcelpro er þítt skal sannreyna auðkenni sjúklings og þann fjölda innrennslispoka sem á að gefa samkvæmt vottorði um losun til innrennslis. Þíðið alla ávísaða poka með dorocubichel áður en pokar með óútvíkkun CD34- frumum eru þíddir. Þíðið einn (1) poka í einu. Þíðið með að þíða næsta poka þar til staðfest er að fyrri pokinn hafi verið gefinn á öruggan hátt.

**Mynd 1: Zemcelpro geymsluhylki**



- Endurheimtið geymsluhylkið úr frystiílátinu sem notað er fyrir flutning. Sannreynið að i) auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á hylkinu og ii) auðkenni frumþáttarins (dorocubícel eða óútvíkkaðar CD34- frumur) (mynd 1).
- Eftir að hylkið hefur verið yfirfarið skal fjarlægja innrennslispokann tafarlaust úr hylkinu. Sannreynið að i) auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á innrennslispokanum og ii) auðkenni frumþáttarins (dorocubícel eða óútvíkkaðar CD34- frumur) (mynd 2).
- Skoðið innrennslispokann/pokana með tilliti til skemmda eða sprungna áður en lyfið er þítt. Ef poki er ekki alveg heill skal ekki nota innihaldið til innrennslis.
- Setjið innrennslispoka í lokuðum umbúðum strax í 37°C vatnsbað. Þegar vökvinn er orðinn hálfhljótandi skal byrja að hnoða pokann varlega þar til enginn ís er eftir. Þíðing tekur um það bil 2-5 mínútur fyrir hvern poka.
- Takið pokann í lokuðu umbúðunum úr vatnsbaðinu. Þegar innrennslispokinn hefur verið þíddur skal hefja innrennslíð eins fljótt og auðið er. Sýnt hefur verið fram á að Zemcelpro sé stöðugt við 15°C-30°C í allt að 1 klukkustund. Ekki þynna, þvo eða taka sýni af Zemcelpro fyrir innrennslí.
- Nema lyfið sé útbúið við rúmstokk sjúklingsins skal flytja það að rúmstokknum við stofuhita í lokuðum kassa/poka til að vernda lyfið meðan á flutningi stendur.

Ekki gefa Zemcelpro ef innrennslispokinn er skemmdur, lekur eða virðist á annan hátt ekki vera heill.

### Lyfjagjöf

Gefa verður allan ávísaðan fjölda poka af dorocubícel (1 til 4 pokar) og óútvíkkaðar CD34- frumur (alltaf 4 pokar) með innrennslí til að ljúka einum skammti af Zemcelpro. Staðfesta skal þann heildarfjölda innrennslispoka sem gefa á með upplýsingum um tilgreindan sjúkling á vottorði um losun til innrennslis.

Dorocubícel er gefið fyrst og síðan óútvíkkaðar CD34- frumur. Ráðlagt er að óútvíkuðu CD34- frumurnar séu gefnar með innrennslí sama dag og dorocubícel og eigi síðar en daginn eftir.

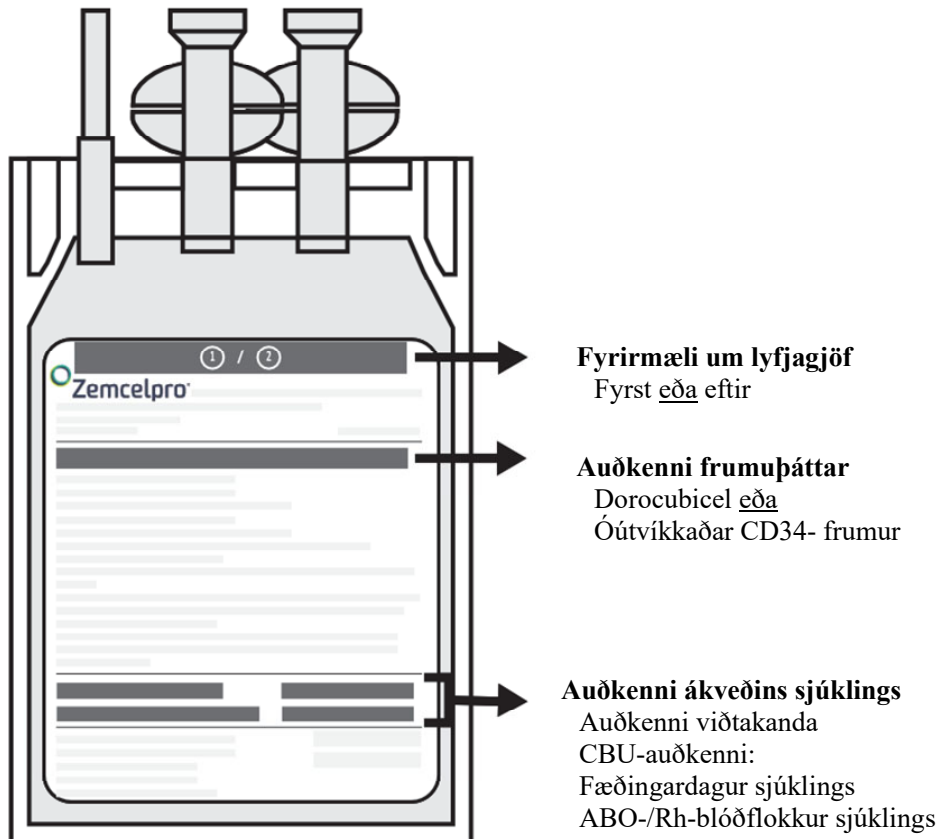
Ef dorocubícel er ekki gefið, má ekki gefa óútvíkuðu CD34- frumurnar með innrennslí til að forðast óæskileg ónæmisviðbrögð.

Ef fram koma viðbrögð við innrennslí er mælt með því að gera hlé á innrennslinu og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.4).

Ekki þynna, þvo eða taka sýni af Zemcelpro fyrir innrennslí.

Aðeins til notkunar í bláæð. Mælt er með að nota miðlægan bláæðalegg við gjöf Zemcelpro.

**Mynd 2: Zemcelpro innrennslispoki**



- Undirbúið búnað fyrir innrennsli. Nauðsynlegt er að nota latexfría slöngu með venjulegri innrennslissíu (170-260 µm). EKKI nota hvítfrumusíu.
- Sannreynið að i) auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á pokanum og ii) auðkenni frumupáttarins (dorocubichel eða óútvíkkaðar CD34- frumur) (mynd 2).
- Fjarlægjið ytri umbúðirnar og skoðið innihald þíðra innrennslispokans með tilliti til sýnilegra frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru til staðar skal blanda innihaldi pokans varlega saman. Litlir klumpar af frumuefni ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Eftirstandandi klumpar eru fjarlægðir á áhrifaríkan hátt með síun fyrir innrennsli.
- Gefa verður þíðra og skoðaða pokann tafarlaust við um það bil 10 til 20 ml þyngdaflæði (gravity flow) á mínútu. Zemcelpro er stöðugt í allt að 1 klukkustund við 15°C-30°C eftir að þíðnun lýkur.
  - Undirbúið slönguna fyrir innrennsli með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
  - Gefið allt innihald innrennslispokans (20 ml í hverjum poka).
  - Skolið innrennslispokann tvisvar með 10 ml til 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í öfuga átt (back priming) til þess að tryggja að sjúklingurinn hafi fengið allar frumurnar.
- Endurtaka þarf innrennslisferlið fyrir hina pokana. Bíðið með að gefa næsta poka þar til gengið hefur verið úr skugga um að fyrri pokinn hafi verið gefinn á öruggan hátt.

Ekki gefa Zemcelpro ef innrennslispokinn er skemmdur, lekur eða virðist á annan hátt ekki vera heill.

#### Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysn

Ef útsetning verður fyrir slysn skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Vinnuflöt og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Zemcelpro verður að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

### Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Zemcelpro (fastur og fljótandi úrgangur) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Írland  
Sími: 353 1 905 3140  
Netfang: info@cordexbio.com

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1960/001

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR  
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Centre C3i Inc.  
5415 De L'Assomption Boulevard  
Montréal, Québec, H1T 2M4, Kanada

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E Iveagh Court, Harcourt Road  
Dublin2, D02 YT22, Írland

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

## E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tímamörk         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Til að staðfesta verkun og öryggi Zemcelpro hjá fullorðnum sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem þurfa ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir beinmergseyðandi formedlhöndlun þegar önnur gerð af hentugum gjafafrumum er ekki tiltæk skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn ECT-001-CB.002: II fasa opin rannsókn á ECT-001-útvíkkaðri naflastrengsblóðiðgræðslu hjá sjúklingum með áhættumikið bráðahvítblæði/afbrigðilegan mergvöxt                                                                                                                                                                                                                       | 28. febrúar 2026 |
| Til að staðfesta verkun og meta öryggi Zemcelpro hjá fullorðnum sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem þurfa ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir beinmergseyðandi formedlhöndlun þegar önnur gerð af hentugum gjafafrumum er ekki tiltæk skal markaðsleyfishafi skal leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn ECT-001-CB.004: II fasa opin rannsókn á ECT-001-útvíkkaðri naflastrengsblóðiðgræðslu hjá sjúklingum með áhættumikið og mjög áhættumikið bráðahvítblæði/afbrigðilegan mergvöxt                                                                                                                                                                                         | 31. ágúst 2026   |
| Til að staðfesta verkun og öryggi Zemcelpro hjá sjúklingum á aldrinum 18-21 árs með illkynja blóðsjúkdóma sem þurfa ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir beinmergseyðandi formedlhöndlun þegar önnur gerð af hentugum gjafafrumum er ekki tiltæk skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður undirhópagreiningar hjá sjúklingum á aldrinum 18-21 árs úr rannsókn ECT-001-CB.010: framskyggn, slembiröðuð II fasa rannsókn á ósamgena stofnfrumuígræðslu með ECT-001-CB útvíkkuðum naflastrengsblóðiðgræðslu án sermímeðferð á móti öðrum stofnfrumugjafa hjá börnum með áhættumikið/þrálátt/endurkomið bráðamergfrumuhvítblæði samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun. | 30. júní 2030    |
| Til að staðfesta verkun og öryggi Zemcelpro og til að meta frekar skammtabreytur sem eru notaðar hjá fullorðnum sjúklingum með áhættumikið eða mjög áhættumikið bráðahvítblæði/mergrangvaxtarheilkenni, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn ECT-001-CB.011: fjölsetra, framskyggn, slembiröðuð, opin III fasa rannsókn á ECT-001-CB (ECT-001-útvíkkað naflastrengsblóð)-ígræðslu á móti öðrum besta ósamgena stofnfrumugjafa (Haplo, MMUD) hjá sjúklingum með áhættumikið bráðahvítblæði/afbrigðilegan mergvöxt sem er framkvæmd samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.                                                                                     | 30. júní 2030    |
| Til að staðfesta verkun og öryggi Zemcelpro hjá fullorðnum sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem krefjast ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eftir beinmergseyðandi formedlhöndlun, þar sem engin önnur gerð af hentugum gjafafrumum er tiltæk, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður framskyggnar, rannsóknar án inngrips sem byggir á gögnum úr skrá og meta skammtabreytur sem safnað var fyrir Zemcelpro lotuframléiðslu fyrir hvern sjúkling sem er skráður í rannsóknina, samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.                                                                                                                                           | 30. júní 2031    |

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á MODPAK SEM NÁ YFIR BÁÐA FRUMUÞÆTTINA

#### 1. HEITI LYFS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum sem fást úr gjafablóði úr naflastreng. Lyfið inniheldur tvo frumuþætti:

- 1) Dorocubice (útvíkkaðar CD34+ frumur) inniheldur  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa
- 2) Óútvíkkaður CD34- frumuþáttur inniheldur  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa

#### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: albúminlausn úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð, kalíumklóríð (E508), natríumglúkonat (E576), natríumasetat (E262) og magnesíumklóríð (E511). Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Samsett pakkning með allt að 4 pokum af útvíkkuðum CD34+ frumum og 4 pokum af óútvíkkuðum CD34- frumum

Innihald: 20 ml í hverjum poka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð með miðlægum bláæðalegg

Gefið með þyngarflæði í bláæð.

Ekki nota hvítfrumusíu.

Tengið innrennslispokann við latexfría slöngu með venjulegu innrennslissíu (170-260  $\mu$ m).

Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari upplýsingunum á innrennslispokanum fyrir innrennsli.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gefið fyrst alla poka af dorocubice

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Eftir þíðingu er geymsluþolið 1 klukkustund við 15°C-30°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið við lægri hita en -150°C. Ekki skal þíða lyfið fyrr en rétt fyrir notkun. Frystið ekki aftur.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Írland  
Sími: 353 1 905 3140  
Netfang: info@cordexbio.com

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1960/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

|                      |                |
|----------------------|----------------|
| Auðkenni viðtakanda: | Fæðingardagur: |
| CBU-auðkenni:        | ABO/Rh:        |
| Lota:                |                |

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

Á ekki við.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Á ekki við.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM (MÁLHYLKI)

### DOROCUBICEL (ÚTVÍKKAÐAR CD34+ FRUMUR)

#### 1. HEITI LYFS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Dorocubichel (útvíkkaðar CD34+ frumur) inniheldur  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34 frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa

#### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: albúminlausn úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð, kalíumklóríð (E508), natríumglúkonat (E576), natríumasetat (E262) og magnesíumklóríð (E511). Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Poki X/4 með útvíkkuðum CD34+ frumum

Innihald: 20 ml í hverjum poka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð með miðlægan bláæðalegg

Gefið með þyngdarflæði í bláæð

Ekki nota hvítfrumusíu.

Tengið innrennslispokann við latexfría slöngu með venjulegu innrennslissíu (170-260  $\mu$ m).

Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari upplýsingunum á innrennslispokanum fyrir innrennsli.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**Gefið FYRST**

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir þíðingu er geymsluþolið 1 klukkustund við 15°C–30°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið við lægri hita en -150°C. Ekki skal þíða lyfið fyrr en rétt fyrir notkun. Frystið ekki aftur.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Írland  
Sími: 353 1 905 3140  
Netfang: info@cordexbio.com

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1960/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

|                      |                |
|----------------------|----------------|
| Auðkenni viðtakanda: | Fæðingardagur: |
| CBU-auðkenni:        | ABO/Rh:        |
| Lota:                |                |

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM (MÁLMSHULSTUR)

### ÓÚTVÍKKAÐUR CD34- FRUMUÞÁTTUR

#### 1. HEITI LYFS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Óútvíkkaður CD34- frumuþáttur inniheldur  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: albúminlausn úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð, kalíumklóríð (E508), natríumglúkonat (E576), natríumasetat (E262) og magnesíumklóríð (E511). Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Poki X/4 með óútvíkkuðum CD34- frumum

Innihald: 20 ml í hverjum poka.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð með miðlægan bláæðalegg

Gefið með þyngdarflæði í bláæð

Ekki nota hvítfrumusíu.

Tengið innrennslispokann við latexfría slöngu með venjulegu innrennslissíu (170-260  $\mu$ m).

Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari upplýsingunum á innrennslispokanum fyrir innrennsli

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**Gefið EFTIR að allir pokar með dorocubicef hafa verið gefnir.**

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir þíðingu er geymsluþolið 1 klukkustund við 15°C-30°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið við lægri hita en -150°C. Ekki skal þíða lyfið fyrr en rétt fyrir notkun. Frystið ekki aftur.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Írland  
Sími: 353 1 905 3140  
Netfang: info@cordexbio.com

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1960/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

|                      |                |
|----------------------|----------------|
| Auðkenni viðtakanda: | Fæðingardagur: |
| CBU-auðkenni:        | ABO/Rh:        |
| Lota:                |                |

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á INNRENNSLUPOKA – DOROCUBICEL (ÚTVÍKKAÐAR CD34+ FRUMUR)

#### 1. HEITI LYFS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Dorocubice (útvíkkaðar CD34+ frumur) inniheldur  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa

#### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: albúminlausn úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð, kalíumklóríð (E508), natríumglúkonat (E576), natríumasetat (E262) og magnesíumklóríð (E511). Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

1. poki af 4 pokum dorocubice  
20 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð með miðlægum bláæðalegg. Gefið með þyngdarflæði í bláæð.

Ekki nota hvítfrumusíu.

Tengið innrennslispokann við latexfría slöngu með venjulegu innrennslissíu (170-260  $\mu$ m).

Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari upplýsingunum á innrennslispokanum fyrir innrennsli

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**Gefið FYRST**

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir þíðingu er geymsluþolið 1 klukkustund við 15°C – 30°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið við lægri hita en -150°C. Ekki skal þíða lyfið fyrr en rétt fyrir notkun. Frystið ekki aftur.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Írland  
Sími: 353 1 905 3140  
Netfang: info@cordexbio.com

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1960/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Auðkenni viðtakanda:  
CBU-auðkenni:  
Lota:

Fæðingardagur:  
ABO/Rh:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á INNRENNSLUPOKA – ÓÚTVÍKKAÐUR CD34-FRUMUÞÁTTUR

#### 1. HEITI LYFS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa.

#### 2. VIRK(T) EFNI

Óútvíkkaður CD34- frumuþáttur inniheldur  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3 frumur/ml, innrennslislyf, ördreifa.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: albúminlausn úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð, kalíumklóríð (E508), natríumglúkonat (E576), natríumasetat (E262) og magnesíumklóríð (E511). Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

1 poki af 4 pokum af óútvíkkuðum CD34- frumum  
20 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkun í bláæð með miðlægum bláæðalegg

Gefið með þyngdarflæði í bláæð

Ekki nota hvítfrumusíu.

Tengið innrennslispokann við latexfría slöngu með venjulegu innrennslissíu (170-260  $\mu$ m).

Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari upplýsingunum á innrennslispokanum fyrir innrennsli

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**Gefið EFTIR að allir pokar með dorocubicel hafa verið gefnir.**

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir þíðingu er geymsluþolið 1 klukkustund við 15°C-30°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið við lægri hita en -150°C. Ekki skal þíða lyfið fyrr en rétt fyrir notkun. Frystið ekki aftur.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr sem á uppruna sinn í mönnum.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Írland  
Sími: 353 1 905 3140  
Netfang: info@cordexbio.com

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1960/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

|                      |                |
|----------------------|----------------|
| Auðkenni viðtakanda: | Fæðingardagur: |
| CBU-auðkenni:        | ABO/Rh:        |
| Lota:                |                |

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml**  
**innrennslislyf, ördreifa**  
dorocubicel/óútvíkkaðar CD34- frumur

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Zemcelpro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zemcelpro
3. Hvernig nota á Zemcelpro
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zemcelpro
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Zemcelpro og við hverju það er notað

Zemcelpro er blóðfrumumeðferð. Lyfið er útbúið sérstaklega fyrir þig með stofnfrumum úr mannsblóði (frumur í blóðinu sem geta þroskast í aðrar tegundir blóðfrumna) sem eru teknar úr gjafablóði úr naflastreng. Lyfið inniheldur bæði virka efnið dorocubicel ásamt óbreyttum gjafafrumum (kallaðar CD34- frumur).

Zemcelpro er notað til að meðhöndla fullorðna með krabbamein í blóði sem þurfa stofnfrumuígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð og hafa ekki hentugan gjafa.

#### Verkun Zemcelpro

Blóðstofnfrumunum í þessu lyfi er breytt og þær margfaldaðar á rannsóknarstofu. Þetta tryggir að þær hafi sem mest áhrif í meðferðinni. Áður en þér er gefið þetta lyf færðu krabbameinslyfjameðferð til að eyða krabbameinsfrumunum í blóðinu þínu. Þegar þú færð Zemcelpro munu nýju stofnfrumurnar í lyfinu koma í stað þinna eigin stofnfrumna. Þetta mun hjálpa ónæmiskerfinu þínu (náttúrulegum vörnum líkamans) að verja þig fyrir eða berjast gegn krabbameini í blóði.

Ræðið við lækninn ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Zemcelpro virkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað Zemcelpro.

### 2. Áður en byrjað er að nota Zemcelpro

#### Ekki má nota Zemcelpro

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú þolir ekki viðeigandi krabbameinslyfjameðferð áður en þú færð Zemcelpro.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Zemcelpro er útbúið sérstaklega fyrir þig úr gjafablóðfrumum og er eingöngu ætlað þér.

### **Áður en þú færð Zemcelpro skalt þú láta lækinn vita ef**

- þú tekur eftir því að einkenni krabbameinsins eru að versna (t.d. hiti, slappleiki, blæðandi tannhold eða marblettir);
- þú verður var við einkenni sýkinga (t.d. hita, hósta, kuldahroll, hálsbólgu).

Læknirinn mun athuga lungu, hjarta, blóðþrýsting og blóðið til að kanna almennt heilsufar þitt og hvort hvítblæðið (krabbamein í blóði) sé að versna.

### **Meðan á meðferð stendur eða eftir að þér hefur verið gefið Zemcelpro**

**Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing stax vita** ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- Þyngsli fyrir brjósti, hósti, kyngingarörðugleikar, sundl, hraður hjartsláttur, bólga, útbrot, kláði, öndunarerfiðleikar, meðan á notkun lyfsins stendur eða eftir að það hefur verið notað. Þetta geta verið einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða eða innrennslistengdra viðbragða sem gætu réttlætt að hlé sé gert á meðferðinni eða hún stöðvuð (sjá kafla 3 – Hvernig gefa á Zemcelpro).
- Hiti, sem getur verið einkenni sýkingar. Mælið hitastigið tvisvar á dag í 3-4 vikur eftir meðferð með Zemcelpro. Ef hitinn er hár skal strax leita til læknis þar sem sumar sýkingar geta verið lífshættulegar.
- Niðurgangur, hiti, útbrot, óútskýrð þyngdaraukning eða gul augu (gula). Þetta geta verið einkenni alvarlegs sjúkdóms sem kallast hýsilsótt (GvHD) eða ígræðsluheilkenni. Þau geta verið lífshættuleg og frekari meðferð gæti verið nauðsynleg.
- Almenn vanlíðan, bólgir kirtlar, þyngdartap eða gul húð og augu. Þetta geta verið merki um annað nýtt krabbamein, svo sem eitilfrumufjölgunarröskun eftir ígræðslu. Læknirinn þinn gæti framkvæmt frekari prófanir.
- Mæði, brjóstverkur, hiti og blóð í hráka geta verið merki um lungnablöðrublæðingu (PAH). PAH getur verið lífshættulegt og þarfnað frekari meðferðar.
- Mæði, hósti og hiti geta verið merki um millivefslungnabólgu (bólgu í lungunum). Millivefslungnabólga, þar á meðal dulkynjuð trefjunarlungnabólga (cryptogenic organizing pneumonia, COP) og sjálfvakið lungnabólguheilkenni (idiopathic pulmonary syndrome, IPS) getur verið lífshættuleg og frekari meðferð gæti verið nauðsynleg.
- Endurteknar sýkingar geta verið merki um gammaglóbúlínlækkun sem gæti þurft frekari meðferð.
- Gula, eymsli í lifur (undir hægri rifbeinum), vökvi í kviði og skyndileg þyngdaraukning geta verið merki um bláæðateppusjúkdóm sem gæti krafist sérstakrar meðferðar.
- Uppköst, blóðugur niðurgangur, magaverkir, hiti, kuldahrollur og höfuðverkur geta verið merki um rauðaleysandi þvageitrunarheilkenni (haemolytic uremic syndrome, HUS).
- Alvarlegar eða tíðar blæðingar eða sýkingar geta verið merki um ígræðslubrest, lífshættulegt ástand sem krefst sérstaks eftirlits.

Zemcelpro er gert úr gjafablóði. Sumar blóðafurðir úr mönnum hafa borið ákveðnar veirur (eins og HIV, lifrabólgu B eða C) eða geta tengst fræðilegum áhættum sem tengjast gjafa (t.d. sjúkdómum eða erfðasjúkdómum) til fólks sem hefur fengið þær, þó að áhættan sé lítil. Bæði blóðgjafar og gjafablóð eru prófuð fyrir veirum til að lágmarka smithættu. Ræðið við lækinn ef þú hefur áhyggjur af þessari áhættu.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með blóðgildum þínum eftir meðferð með Zemcelpro þar sem fjöldi blóðkorna og annarra þátta í blóði getur minnkað.

Ræðið við lækinn áður en íhugað er að gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.

### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun Zemcelpro hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að reynsla er takmörkuð hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Zemcelpro**

Áður en þú færð Zemcelpro skal láta lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þetta á einnig við um lifandi bóluefni og lyf sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að önnur lyf geta haft áhrif á verkun Zemcelpro.

### **Meðganga og brjóstagjöf**

Ekki er mælt með notkun Zemcelpro á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Áhrif Zemcelpro á meðgöngu eru ekki þekkt. Lyfið getur haft skaðleg áhrif á ófætt barn eða nýfætt barn/ungbarn.

- Ef þú ert þunguð eða ef þú heldur að þú sért þunguð eftir að hafa fengið meðferð með þessu lyfi skal tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú fara í þungunarpróf áður en meðferðin er hafin. Zemcelpro má aðeins gefa ef niðurstöðurnar sýna að þú sért ekki þunguð.

Ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Lyfið gæti skaðað barn sem er á brjósti.

### **Getnaðarvarnir**

Karlar og konur sem geta orðið þungaðar sem hafa fengið Zemcelpro skulu nota öruggar getnaðarvarnir. Ræðið þörf á getnaðarvörnum við lækinn.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er vitað hvort Zemcelpro hefur áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Lyf sem notuð eru samhliða Zemcelpro geta valdið þreytu eða minnkaðri árvekni. Forðast skal akstur og þátttöku í hættulegum störfum eða athöfnum eins og notkun stórra eða hugsanlega hættulegra véla á þessu upphafstímabili.

### **Zemcelpro inniheldur natríum, kalíum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)**

Lyfið inniheldur 477 mg af natríum í hverjum skammti. Þetta jafngildir 24% af daglegri hámarksinntöku natríums fyrir fullorðna. Fylgst verður náið með þér á meðan á innrennslis stendur.

Lyfið inniheldur kalíum, minna en 1,3 mmól (50 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Lyfið inniheldur einnig DMSO sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

## **3. Hvernig nota á Zemcelpro**

Zemcelpro er gefið af lækni á viðurkenndri heilbrigðisstofnun fyrir ígræðslur.

Zemcelpro meðferð er gefin einu sinni. Áður en þú færð Zemcelpro mun lækinn gefa þér meðferð sem kallast formeðhöndlun, til að undirbúa líkamann fyrir stofnfrumuígræðsluna.

Hugsanlegt er að þér verði gefin önnur lyf 30 til 60 mínútum áður en Zemcelpro er gefið. Þetta er til að koma í veg fyrir innrennslisviðbrögð og hita (sjá 2. kafla – Áður en byrjað er að nota Zemcelpro). Þessi lyf geta m.a. verið hitalækkandi lyf (gegn hita), histamínblokkar (ofnæmislyf) og uppsölulyf (gegn ógleði og uppköstum). Þetta geta líka verið barksterar til að draga úr líkum á innrennslisviðbrögðum.

### **Hvernig Zemcelpro er gefið**

- Læknirinn þinn mun ganga úr skugga um að auðkenni sjúklingsins á Zemcelpro innrennslispokunum passi við þínar upplýsingar.
- Læknirinn mun gefa þér lyfið sem innrennslis (dreypi) í gegnum slöngu í bláæð.

- Þú munt fá 1 til 4 poka sem innihalda virka efnið (dorocubicel, sem samanstendur af frumum sem ræktaðar eru og fjölgað á rannsóknarstofu. Þetta er útvíkkaða efnið) og síðan 4 poka af óbreyttum gjafafrumum (þetta er óútvíkkaða efnið). Innrennslistími er breytilegur en venjulega tekur innrennsli hvers poka innan við 15 mínútur.
- Meðan á innrennslinu stendur mun lækinn athuga hvort þú finnst fyrir öndunarerfiðleikum eða sundli (hugsanleg einkenni ofnæmisviðbragða) (sjá kafla 2 – Áður en byrjað er að nota Zemcelpro). Í vissum tilfellum má gera hlé á innrennsli með Zemcelpro.

#### **Eftir að Zemcelpro er gefið**

Sem hluti af ígræðslunni færðu lyf til að draga úr hættu á hýsilsótt (GvHD), sem er fylgikvilli sem kemur upp þegar stofnfrumur úr naflastrengsblóði bera kennsl á líkama sjúklingsins sem þeim framandi og ráðast á hann. Lyfið má upphaflega gefa í gegnum miðlægan bláæðalegg (mjó slanga inn í stóra æð, einnig þekkt sem miðlægur æðaleggur) og síðan skipta yfir í töfluform þegar hægt er að taka lyfið inn.

Þú munt einnig fá lyf til að hjálpa blóðkornunum að jafna sig eins fljótt og auðið er og senda beinmerg merki um að framleiða hvít blóðkorn, sem eru nauðsynleg til að berjast gegn og koma í veg fyrir sýkingar. Lyfið verður gefið í gegnum miðlægan æðalegg eða sem inndæling undir húð daginn eftir að þú færð Zemcelpro. Þú munt halda áfram að fá það daglega þar til magn hvítra blóðkorna hefur náð sér á strik.

#### **Fyrir og eftir að þú færð Zemcelpro**

Læknirinn mun mæla með því að þú dveljir á sjúkrahúsinu vikuna fyrir innrennslið, svo þú getir fengið formeðhöndlunina, og í 3-4 vikur eftir að þú hefur fengið Zemcelpro. Eftir sjúkrahúsdvölinu mun lækinn bjóða þig um að koma reglulega í eftirfylgni. Þetta er til þess að lækinn geti fylgst með því hvort meðferðin virki og aðstoðað þig ef þú finnst fyrir einhverjum aukaverkunum.

Ef þú kemst ekki í skoðun skal hringja í lækinn eða sjúkrahúsið eins fljótt og auðið er til að endurbóka tíma.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Áður en meðferð hefst mun lækinn ræða við þig um hættuna sem fylgir notkun þessa lyfs.

**Látið lækinn tafarlaust vita** ef þú færð einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum eftir Zemcelpro innrennslið:

#### **Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum**

- Óeðlilega lágur fjöldi eítílfrumna (eítílfrumnafeð), sem er tegund hvítra blóðkorna. Þetta gæti aukið hættuna á sýkingu
- Lítil fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi). Einkenni eru meðal annars fól húð, máttleysi og mæði
- Óeðlilega lítil fjöldi daufkyrninga (daufkyrningafæð), sem er tegund hvítra blóðkorna. Þetta gæti aukið hættuna á sýkingu
- Lítil fjöldi blóðflagna, sem eru frumubættir sem hjálpa blóðinu að storkna (blóðflagnafæð). Einkenni eru meðal annars mikil eða langvarandi blæðing og marblettir
- Lág gildi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafeð)
- Óeðlilega lág gildi daufkyrninga með hita (daufkyrningafæð með hita)
- Hýsilsótt (ástand þar sem ígræddar frumur ráðast á frumur líkamans). Einkenni eru útbrot, ógleði, uppköst, niðurgangur þar á meðal blóðugar hægðir
- Tíðar og viðvarandi sýkingar vegna minnkaðra mótefna í blóði (gammaglóbúlínlækkun)
- Ígræðsluheilkenni (fylgikvilli stofnfrumuígræðslu). Einkenni eru meðal annars hósti, hiti, mæði, útbrot
- Sýkingar af völdum baktería
- Sýkingar af völdum veira

- Lungnabólga (sýking í lungum) sem leiðir til mæði, brjóstverkja, hita, hósta
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)

### Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan. Látið lækni vita tafarlaust ef þessar aukaverkanir reynast alvarlegar.

#### Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Niðurgangur,
- Ógleði,
- Særindi í munni, blæðingar í munni, bólga í tannholdi (munnbólga),
- Kviðverkir
- Hiti (sótthiti),
- Þreyta
- Lifrarsjúkdómur sem stíflar æðar (lifrabláæðateppusjúkdómur). Einkenni eru meðal annars gula, lifrareymsli (undir hægri rifbeinum), vökvi í kviðarholi, þyngdaraukning
- Sýkingar af völdum sveppa
- Óeðlilegar niðurstöður blóðprufurannsókna (lítill fjöldi CD34 eítílfrumna - fækkun CD4 eítílfrumna, lágt gildi immúnóglóbúlíns - fækkun immúnóglóbúlína),
- Hátt gildi lifrarensíma í blóði (hækkað gildi alanín amínótransferasa, hækkað gildi aspartat amínótransferasa). Þetta eru merki um að lifrin þín starfi hugsanlega ekki eðlilega
- Minnkuð matarlyst,
- Hár blóðsykur (blóðsykurshækkun),
- Lágt gildi kalíums (blóðkalíumlækkun) og fosförs (blóðfosfatlækkun) í blóði. Þetta eru merki um að nýrun starfi hugsanlega ekki eðlilega
- Beinverkir,
- Vöðvaslappleiki
- Ómeðhöndlað, mikið magn hvítra blóðkorna (eítílfrumufjölgunarjúkdómur eftir ígræðslu). Möguleg einkenni er bólgnir eitlar, hiti, nætursviti, þyngdartap, þreyta, almenn óþægindi
- Höfuðverkur
- Bráður nýrnaskaði. Einkenni þess að nýrun starfi ekki rétt eru meðal annars lítið eða ekkert þvag, bólga í fótleggjum og fótum, þreyta, mæði, ringlun, ógleði
- Bólga í þvagblöðru sem veldur blæðingum (blöðrubólga með blæðingum). Einkenni eru meðal annars blóð í þvagi, blóðkekkir í þvagi, sársaukafull þvaglát, hiti, þörf eða vanhæfni til að þvagláta.
- Bólga í lungum (dulkynjuð trefjunarlungnabólga (millivefslungnabólga) – COP). Einkenni eru mæði, þurr hósti, hiti, þreyta, hiti, lysterleysi
- Blæðing úr nefi (blóðnasir),
- Blæðing í lungum (lungnablöðrublæðing – PAH). Einkenni eru meðal annars hósti, hiti, brjóstverkur, blóðugur hósti
- Stífla í blóðrásinni í lungunum (lungnarek). Einkenni eru meðal annars skyndileg mæði, brjóstverkur, kvíði, hiti, hósti
- Húðútbrot (dröfnuörðubrot)
- Skemmdir á litlum æðum (öræðakvilli). Einkenni eru meðal annars brjóstverkur, óþægindi, mæði og þreyta.
- Brestur ígræðslu (ígræðslubrestur). Einkenni eru meðal annars alvarlegar eða tíðar blæðingar eða sýkingar.
- Uppköst, blóðugur niðurgangur, magaverkir, hiti, kuldahrollur og höfuðverkur geta verið merki um rauðaleysandi þvageitrunarheilkenni (haemolytic uremic syndrome, HUS).

#### Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum

- Þreyta eða lasleiki, fjöl húð og marblettir eða blæðingar koma auðveldlega fram sem geta verið einkenni blóðleysis eða lítilla blóðtappa (Sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi, frumufæð, segaöræðakvilli)

- Brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur, hjartabólga eða veikur andadráttur og mæði (hjartaöng, gáttatif, gáttaflökt, gollursbólga, vanstarfsemi hægri slegils)
- Tíðar sýkingar, þreyta og marblettir eða blæðingar koma auðveldlega fram sem geta verið einkenni beinmergkvilla eða óeðlilegra frumugena (vaxtarleysi, óeðlilegar frumuerfðir)
- Heyrnartap (minnkuð vanheyrnarskerpa)
- Þreyta eða lasleiki, löngun í salt sem geta verið einkenni lágra gilda hormóns sem kirtill fyrir ofan nýrun framleiðir (nýrnahettubílin)
- Kviðverkir eða krampar, niðurgangur eða hægðatregða, þyngdartap eða lítil matarlist sem geta verið einkenni þarmakvilla (endaþarmsþrenging, ristilbólga, garnar- og ristilbólga, ásgarnarrof, vanfrásog, garnaloftblöðrur)
- Bólga, þreyta og eymsli í munni/þarmahimnu (útvefjabúgur, lasleiki, slímhúðarbólga)
- Gul augu (gula), dökkt þvag sem geta verið einkenni gallrauðadreyra
- Blóðprufur eða virkni lungna eða hjarta breytast (hækkuð gildi gallrauða í blóði, lækkuð gildi gallrauða í blóði, minnkuð flæðigeta kolmónoxíðs, jákvætt stórfrumuveirusýkingarpróf, lenging QT-bils á hjartalínuriti, lækkuð gildi hemóglóbíns, lækkuð gildi daufkyrninga)
- Þorsti eða munnþurrkur, sundl eða ringlun, höfuðverkur eða ógleði geta verið einkenni skorts á vökva eða salti (vökvaskortur, blóðnatríumlækkun)
- Drep í húð eða vöðva (drep í mjúkvef)
- Skyndilegur lasleiki eða dofi, erfiðleikar með tal eða skilning, ringlun geta verið einkenni blóðtappa í heila eða heilakvilla heilablóðfall, heilakvilli)
- Ringlun, misáttun eða endurteknar hugsanir/áráttuhegðun (óráð, árattu- og þráhyggjuskapgerð)
- Bólga, minnkað þvagmagn, hár blóðþrýstingur geta verið einkenni lítilla blóðkekkja sem valda nýrnaskemmdum (blóðstorkusmáæðakvilli sem takmarkast við nýru)
- Mæði, brjóstverkur eða hósti geta verið einkenni bólgu eða vökva í lungum eða þess að lungun hafi fallið saman (lungnabólguheilkenni af óþekktum ástæðum (millivefslungnabólga), lungnaíferð, loftbrjóst)
- Rauð upphleypt húð, kláða- eða sviðatilfinning, útpot geta verið einkenni exems, þrymlabólulíkrar húðbólgu, kláða
- Nám ristils með skurðaðgerð (ristilnám)
- Sundl, þreyta, óskýr sjón og staðbundin bólga, hnúður eða mar geta verið einkenni lækkaðs blóðþrýstings og óskilgreindra blóðþrýstingskvilla, margúls, láþrýstings, réttstöðuþrýstingsfalls

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Zemcelpro

Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar læknum og lyfjafræðingum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða innrennslispokans á eftir EXP.

Geymið og flytjið við lægri hita en  $-150^{\circ}\text{C}$ . Þíðið ekki lyfið fyrr en tilbúið er að nota það. Notist innan 1 klukkustundar eftir þíðnun. Má ekki fyrsta aftur eftir að lyfið hefur þíðnað.

Ekki skal nota lyfið ef innrennslispokarnir eru skemmdir eða þeir leka.

Lyfið inniheldur frumur úr blóði manna. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun líffræðilegs úrgangs fyrir lyfjaleifar eða úrgang.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Zemcelpro inniheldur

Zemcelpro er frystivarín, ósamgena, blóðmyndandi stofnfrumu- og forverafrumumeðferð sem inniheldur tvo frumuþætti, þ.e. útvíkkaða og óútvíkkaða þætti, sem báðir eru fengnir úr sömu sjúklingssértæku naflastrengsblóðeiningunni (cord blood unit, CBU).

- Útvíkkaði frumuþátturinn, kallaður dorocubícel eða útvíkkaðar CD34+ frumur, samanstendur af CD34+ broti sem hefur verið útvíkkaður ex vivo í viðurvist UM171. Þessum þætti er pakkað í allt að fjóra poka sem innihalda að minnsta kosti  $0,23 \times 10^6$  lífvænlegar CD34+ frumur/ml, í dímetýlsúlfoxíð (DMSO) sviflausn.
- Óútvíkkaði frumuþátturinn, kallaður óútvíkkaðar CD34- frumur, samanstendur af CD34- broti þar sem CD3+ frumurnar eru virki þátturinn. Þessum þætti er pakkað í fjóra poka sem innihalda að minnsta kosti  $0,53 \times 10^6$  lífvænlegar CD3+ frumur/ml, í dímetýlsúlfoxíð (DMSO) sviflausn.

Önnur innihaldsefni eru lausn með albúmínlusn úr mönnum, dímetýlsúlfoxíð, natríumklóríð, kalíumklóríð (E508), natríumglúkonat (E576), natríumasetat (E262) og magnesíumklóríð (E511). Sjá kafla 2, „Zemcelpro inniheldur natríum, kalíum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)“.

### Lýsing á útliti Zemcelpro og pakkingastærðir

Zemcelpro er frumuördreifa til innrennslis í bláæð.

Útvíkkaði CD34+ frumuþátturinn er litlausar eða ljósgul ördreifa af frumum. Óútvíkkaði CD34- frumuþátturinn er rauðleit ördreifa af frumum.

Zemcelpro er afhent sem einn stakur meðferðarskammtur sem samanstendur af allt að átta (8) innrennslispokum með 20 ml hver, fjórum (4) pokum af óútvíkkuðum CD34- frumum og allt að fjórum (4) pokum af dorocubíceli.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Cordex Biologics International Inc.

5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Írland

Sími: 353 1 905 3140

Netfang: info@cordexbio.com

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

---

### Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

#### Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður Zemcelpro innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum ílátum.

Zemcelpro verður að flytja í íláti sem viðheldur lyfinu undir  $-150^{\circ}\text{C}$  og skal meðhöndla það með viðeigandi hlífðarfatnaði og hönskum.

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Zemcelpro verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfatnaði og augnhlífum) til að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.

### Undirbúningur fyrir lyfjagið

Zemcelpro samanstendur af tveimur (2) ósamgenum blóðmyndandi frumupáttum:

- Dorocubicel (útvíkkaðar CD34+ frumur)
- Óútvíkkaðar CD34- frumur

Staðfesting á fjölda dorocubicel-poka (1 til 4 pokar) og fjölda poka fyrir útvíkkaðar CD34- frumur (alltaf 4 pokar) sem á að gefa, verður að byggjast á vottorði um losun til innrennslis. Vottorð um losun til innrennslis inniheldur báða frumupættina.

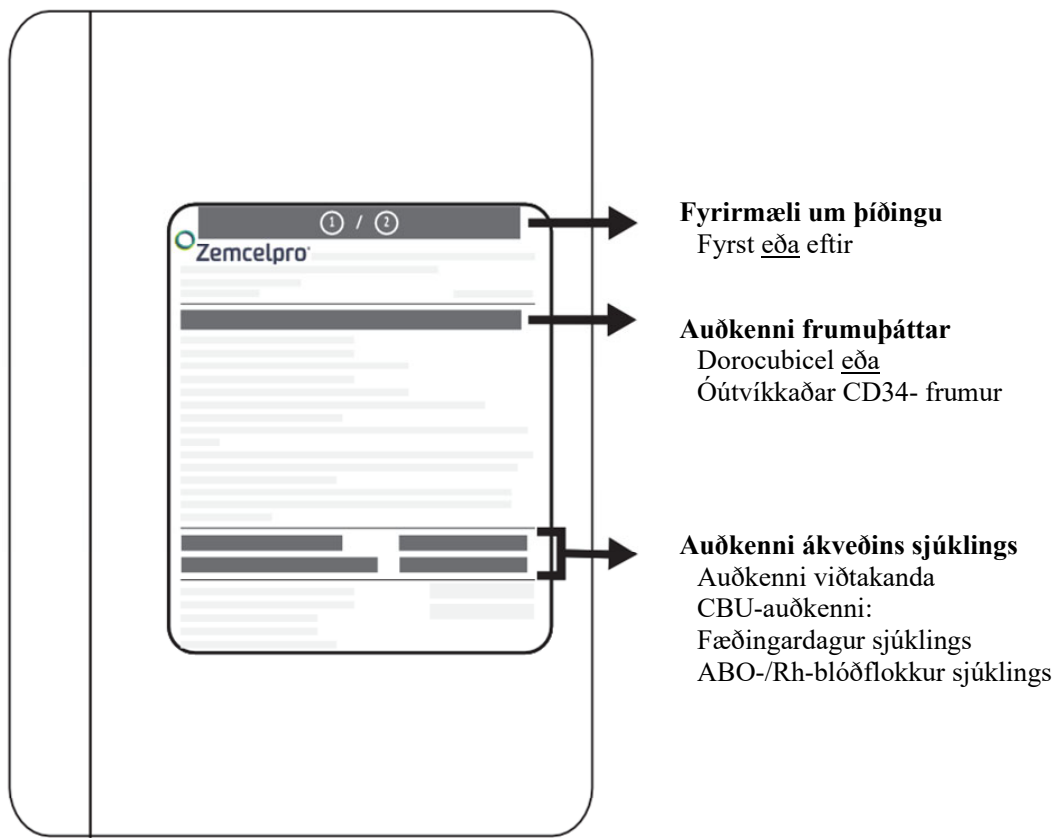
Dorocubicel er gefið fyrst og síðan óútvíkkaðar CD34- frumur. Ráðlagt er að útvíkkuðu CD34- frumurnar séu gefnar með innrennslis sama dag og dorocubicel og eigi síðar en daginn eftir.

Samræma skal tímasetningu afþíðingar og innrennslis Zemcelpro á eftirfarandi hátt: gangið fyrst úr skugga um að sjúklingurinn sé tilbúinn til innrennslis og stillið upphafstíma þíðunar Zemcelpro þannig að það sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.

### Þíðing

Áður en Zemcelpro er þítt skal sannreyna auðkenni sjúklings og þann fjölda innrennslispoka sem á að gefa samkvæmt vottorði um losun til innrennslis. Þíðið alla ávísaða poka með dorocubicel áður en pokar með útvíkkun CD34- frumum eru þíddir. Þíðið einn (1) poka í einu. Þíðið með að þíða næsta poka þar til staðfest er að fyrri pokinn hafi verið gefinn á öruggan hátt.

**Mynd 1: Zemcelpro geymsluhylki**



- Endurheimtið geymsluhylkið úr frystiílátinu sem notað er fyrir flutning. Sannreynið að i) auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á hylkinu og ii) auðkenni frumuþáttarins (dorocubichel eða óútvíkkaðar CD34- frumur) (mynd 1).
- Eftir að hylkið hefur verið yfirfarið skal fjarlægja innrennslispokann tafarlaust úr hylkinu. Sannreynið að i) auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á innrennslispokanum og ii) auðkenni frumuþáttarins (dorocubichel eða óútvíkkaðar CD34- frumur) (mynd 2).
- Skoðið innrennslispokann/pokana með tilliti til skemmda eða sprungna áður en lyfið er þítt. Ef poki er ekki alveg heill skal ekki nota innihaldið til innrennslis.
- Setjið innrennslispoka í lokuðum umbúðum strax í 37°C vatnsbað. Þegar vökvinn er orðinn hálfhljótandi skal byrja að hnoða pokann varlega þar til enginn ís er eftir. Þíðing tekur um það bil 2-5 mínútur fyrir hvern poka.
- Takið pokann úr vatnsbaðinu. Þegar innrennslispokinn hefur verið þíddur skal hefja innrennslid eins fljótt og auðið er. Sýnt hefur verið fram á að Zemcelpro sé stöðugt við 15°C-30°C í allt að 1 klukkustund. Ekki þynna, þvo eða taka sýni af Zemcelpro fyrir innrennslis.
- Nema lyfið sé útbúið við rúmstokk sjúklingsins skal flytja það að rúmstokknum við stofuhita í lokuðum kassa/poka til að vernda lyfið meðan á flutningi stendur.

Ekki gefa Zemcelpro ef innrennslispokinn er skemmdur, lekur eða virðist á annan hátt ekki vera heill.

### Lyfjagjöf

Gefa verður allan ávísaðan fjölda poka af dorocubichel (1 til 4 pokar) og óútvíkkaðar CD34- frumur (alltaf 4 pokar) með innrennslis til að ljúka einum skammti af Zemcelpro. Staðfesta skal þann heildarfjölda innrennslispoka sem gefa á með upplýsingum um tilgreindan sjúkling á vottorði um losun til innrennslis.

Dorocubichel er gefið fyrst og síðan óútvíkkaðar CD34- frumur. Ráðlagt er að óútvíkuðu CD34- frumurnar séu gefnar með innrennslis sama dag og dorocubichel og eigi síðar en daginn eftir.

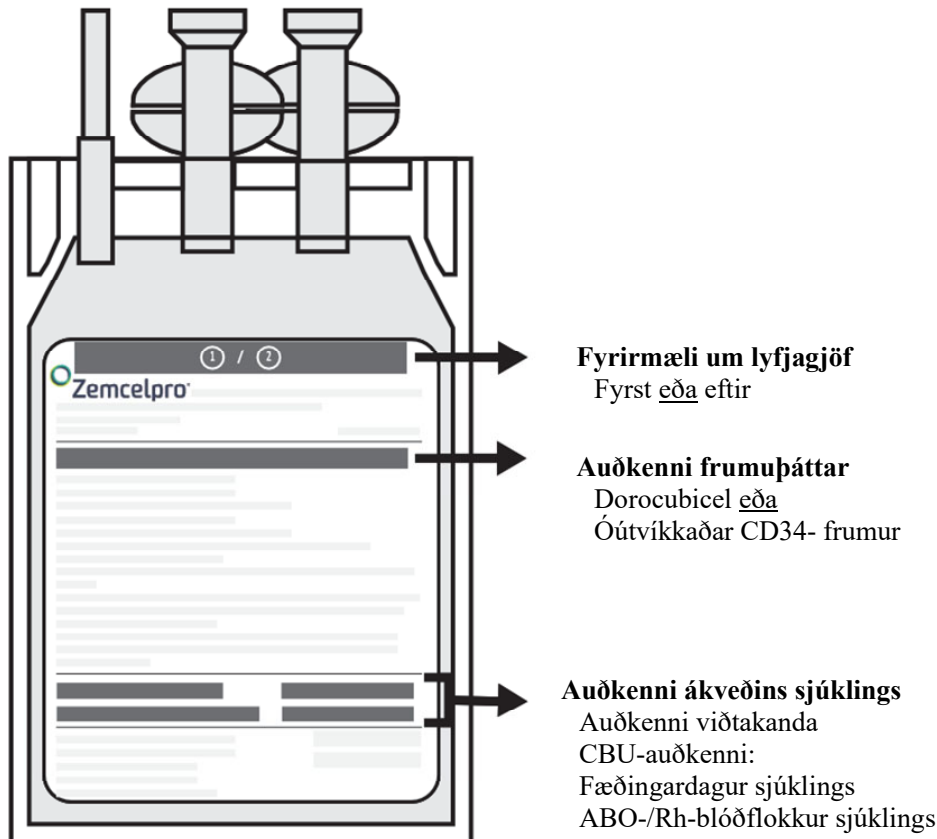
Ef dorocubichel er ekki gefið, má ekki gefa óútvíkuðu CD34- frumurnar með innrennslis til að forðast óæskileg ónæmisviðbrögð.

Ef fram koma viðbrögð við innrennslis er mælt með því að gera hlé á innrennslinu og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.4).

Ekki þynna, þvo eða taka sýni af Zemcelpro fyrir innrennslis.

Aðeins til notkunar í bláæð. Mælt er með að nota miðlægan bláæðalegg við gjöf Zemcelpro.

**Mynd 2: Zemcelpro innrennslispoki**



- Undirbúið búnað fyrir innrennsli. Nauðsynlegt er að nota latexfría slöngu með venjulegri innrennslissíu (170-260 µm). EKKI nota hvítfrumusíu.
- Sannreynið að i) auðkenni sjúklingsins sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á pokanum og ii) auðkenni frumupáttarins (dorocubitel eða óútvíkkaðar CD34- frumur) (mynd 2).
- Fjarlægjið ytri umbúðirnar og skoðið innihald þíðra innrennslispokans með tilliti til sýnilegra frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru til staðar skal blanda innihaldi pokans varlega saman. Litlir klumpar af frumuefni ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Eftirstandandi klumpar eru fjarlægðir á áhrifaríkan hátt með síun fyrir innrennsli.
- Gefa verður þíðra og skoðaða pokann tafarlaust við um það bil 10 til 20 ml þyngdarflæði (gravity flow) á mínútu. Zemcelpro er stöðugt í allt að 1 klukkustund við 15°C-30°C eftir að þíðnun lýkur.
  - Undirbúið slönguna fyrir innrennsli með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
  - Gefið allt innihald innrennslispokans (20 ml í hverjum poka).
  - Skolið innrennslispokann tvisvar með 10 ml til 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í öfuga átt (back priming) til þess að tryggja að sjúklingurinn hafi fengið allar frumurnar.
- Endurtaka þarf innrennslisferlið fyrir hina pokana. Bíðið með að þíða og gefa næsta poka þar til gengið hefur verið úr skugga um að fyrri pokinn hafi verið gefinn á öruggan hátt.

Ekki gefa Zemcelpro ef innrennslispokinn er skemmdur, lekur eða virðist á annan hátt ekki vera heill.

#### Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi

Ef útsetning verður fyrir slysi skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Vinnuflöt og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Zemcelpro verður að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

### Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Zemcelpro (fastur og fljótandi úrgangur) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

#### **VIÐAUKI IV**

#### **NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

### **Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:**

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).