

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Zemcelpro yra kriogeniškai užkonservuotas alogeninių hematopoetinių (kraujodaros) kamieninių ir progenitorinių ląstelių (ląstelių pirmtakų) terapijos preparatas, sudarytas iš dviejų ląstelių komponentų, t. y. padauginto ir nepadauginto komponentų, kurie abu gauti iš to paties konkrečiam pacientui skirto virkštelės kraujo vieneto (angl. *cord blood unit*, CBU).

Padaugintas komponentas, vadinamas dorokubicelu (t. y. padaugintos CD34+ ląstelės), sudarytas iš CD34+ frakcijos, padaugintos *ex-vivo* naudojant UM171.

Nepadaugintas komponentas, vadinamas nepadaugintomis CD34- ląstelėmis, sudarytas iš CD34- frakcijos, iš kurių CD3+ ląstelės sudaro aktyvią frakciją.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Dorokubicelas

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Zemcelpro infuziniame maišelyje yra nuo serijos priklausomos koncentracijos praturtinta naudojant UM171 *ex vivo* padaugintų CD34+ ląstelių populiacija. Vaistinis preparatas supakuotas 1–4 infuziniuose maišeliuose; viename infuziniame maišelyje esančios infuzinės dispersijos mililitre yra ne mažiau kaip $0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių, suspenduotų dimetilsulfoksido (DMSO) tirpale.

Kiekviename infuziniame maišelyje yra 20 ml infuzinės dispersijos.

Nepadaugintos CD34- ląstelės

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame infuziniame maišelyje yra nuo serijos priklausoma koncentracija nepadaugintų CD34- ląstelių. Vaistinis preparatas supakuotas keturiuose infuziniuose maišeliuose; viename infuziniame maišelyje esančios infuzinės dispersijos mililitre yra ne mažiau kaip $0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių, suspenduotų dimetilsulfoksido (DMSO) tirpale.

Kiekviename infuziniame maišelyje yra 20 ml infuzinės dispersijos.

Kiekybinė informacija

Kiekybinė informacija apie kiekvieną vaistinio preparato ląstelių komponentą, įskaitant nuo serijos priklausomą ląstelių koncentraciją ir infuzinių maišelių, kurių turinį reikia suleisti, skaičių, pateikiama leidimo infuzijai pažymėjime (angl. *Release for infusion certificate*, RfIC), pateikiamo su gydymui skirtu vaistiniu preparatu. Vienas RfIC skirtas abiem ląstelių komponentams (žr. 6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra ne daugiau kaip 477 mg natrio, 50 mg kalio ir 10 % v/v

dimetilsulfoksido (DMSO) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija

Dorokubicelas

Bespalvė arba gelsva infuzinė ląstelių dispersija.

Nepadaugintos CD34- ląstelės

Rausva infuzinė ląstelių dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zemcelpro skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius piktybinėmis hematologinėmis ligomis, dėl kurių jiems būtina persodinti alogenines hematopoetines kamienines ląsteles po mieloabliacinio kondicionavimo, nesant pacientui tinkamų kitų rūšių donorinių ląstelių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zemcelpro infuziją turi atlikti gydytojas, turintis piktybinių hematologinių ligų gydymo patirties, specializuotame transplantacijos centre, kurio specialistai yra sukaupę daug praktinės hematopoetinių kamieninių ląstelių persodinimo patirties.

Dozavimas

Taikant gydymą į veną sulašinama viena dozė, kurią sudaro 1–4 infuziniai maišeliai infuzinės padaugintų CD34+ ląstelių dispersijos ir 4 infuziniai maišeliai infuzinės nepadaugintų CD34- ląstelių dispersijos.

Tikslinė padaugintų CD34+ ląstelių komponento (dorokubicelo) dozė yra $0,4\text{--}7,5 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/kg, o nepadaugintų CD34- ląstelių komponento – $\geq 0,52 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/kg.

Daugiau informacijos apie vaistinio preparato dozę pateikiama pridedamame leidimo infuzijai pažymėjime (RfIC).

Virkštelės kraujo vieneto parinkimas

Padauginimui skirtą virkštelės kraujo vienetą (CBU) su sumažintu eritrocitų kiekiu turi parinkti vaistą skiriantis gydytojas, atsižvelgdamas į minimaliuosius reikalavimus, susijusius su žmogaus leukocitų antigeno (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) atitikimu ir ląstelių doze (t. y. prieš užšaldant CD34 ląstelių skaičius turi būti $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg, o bendras branduolinių ląstelių (angl. *total nucleated cell*, TNC) skaičius – $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Rekomenduojama, kad atitiktų bent 4 iš 6 HLA (HLA-A antigenai, HLA-B antigenai ir HLA-DRB1 aleliai), o tikslinis HLA atitikimas būtų 6 iš 8 (didelės skiriamosios gebos tipavimas). Kiekvieno atskiuro CBU, kuris naudojamas kaip pradinė medžiaga gaminant Zemcelpro, HLA tipavimo duomenys ir branduolinių ląstelių kiekis nurodyti pridedamame RfIC.

Parengiamasis mieloabliacinis kondicionavimas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)

Atitinkamas mieloabliacinio kondicionavimo režimas turi būti taikomas laikantis institucijų patvirtintų gairių. Pasirinktas gydymo režimas turėtų būti didelio arba vidutinio intensyvumo, t. y. transplantato kondicionavimo intensyvumas (angl. *transplant conditioning intensity*, TCI) turėtų būti 2,5 ir didesnis. Kondicionavimo režimo negalima pradėti, kol neįsitikinta, kad transplantacijos centre patvirtintas konkrečiam pacientui skirtas Zemcelpro prieinamumas.

Į kondicionavimo režimą nerekomenduojama įtraukti antitimocitinio globulino (ATG) (žr. 4.5 skyrių).

Profilaktinis ir pagalbinis gydymas siekiant išvengti su transplantatu susijusių komplikacijų

Siekiant išvengti su transplantatu susijusių komplikacijų (pvz., transplantato prieš šeimininką ligos [TPŠL], infekcijos), būtina taikyti profilaktinį ir pagalbinį gydymą pagal institucijų patvirtintas gaires. Takrolimuzo ir mikofenolato mofetilio derinys yra tinkamiausia TPŠL profilaktika.

Siekiant kuo labiau sumažinti neutropenijos ir infekcijos riziką, tuoj po transplantacijos pacientui rekomenduojama suleisti granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-KSF) (žr. 4.4 skyrių).

Premedikacija

Likus 30–60 minučių iki abiejų Zemcelpro fraksių infuzijos rekomenduojama, vadovaujantis vietos institucijų patvirtintomis gairėmis, atlikti premedikaciją antipiretikais, histamino antagonistais ir antiemetikais, siekiant sumažinti reakcijos į infuziją tikimybę. Be to, prieš atliekant Zemcelpro nepadaugintų CD34- ląstelių komponento infuziją, taip pat rekomenduojama atlikti premedikaciją kortikosteroidais, kad audinių suderinamumo komplekso (HLA) atveju būtų sumažinta reakcijos į infuziją galimybė.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Zemcelpro saugumas ir veiksmingumas senyviems (65 metų ir vyresniems) pacientams neištirti.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Zemcelpro tyrimų su pacientais, kurių inkstų veikla sutrikusi, neatlikta. Siekiant nustatyti, ar pacientui galima persodinti transplantatą, reikėtų įvertinti, ar jo inkstų veikla nesutrikusi.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Zemcelpro tyrimų su pacientais, kurių kepenų veikla sutrikusi, neatlikta. Siekiant nustatyti, ar pacientui galima persodinti transplantatą, reikia įvertinti, ar jo kepenų veikla nesutrikusi.

Vaikų populiacija

Zemcelpro saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Informacija apie šiuo metu turimus duomenis pateikta 5.1 skyriuje.

Vartojimo metodas

Kad būtų atlikta visa vienos Zemcelpro dozės infuzija, į veną reikia suleisti paskirtą skaičių dorokubicelo maišelių (1–4 maišeliai) ir nepadaugintų CD34- ląstelių maišelių (visada 4 maišeliai). Bendras infuzinių maišelių, kuriuos reikia suleisti į veną, skaičius patvirtinamas atsižvelgiant į RfIC pateiktą pacientui skirtą informaciją.

Pirmiausia atliekama dorokubicelo infuzija, tada suleidžiamos nepadaugintos CD34- ląstelės. Rekomenduojama nepadaugintų CD34- ląstelių infuziją atlikti tą pačią dieną, kaip ir dorokubicelo infuziją, bet ne vėliau kaip kitą dieną.

Jeigu dorokubicelo infuzija neatliekama, siekiant išvengti nepageidaujamos imuninės reakcijos, nepadaugintų CD34- ląstelių infuzijos negalima atlikti.

Pasireiškus reakcijai į infuziją, rekomenduojama pagal poreikį laikinai nutraukti infuziją ir pradėti taikyti pagalbines priemones (žr. 4.4 skyrių).

Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, negalima jo skiesti, plauti ar imti jo mėginių.

Skirtas tik leisti į veną. Zemcelpro infuziją rekomenduojama atlikti per centrinę veną.

- Paruoškite infuzinę medžiagą. Turi būti naudojamas vamzdelis be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 µm). NEGALIMA naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.
- Patvirtinkite i) paciento tapatybę pagal paciento identifikatorius ant maišelio ir ii) ląstelių komponentų tapatybę (dorokubicelo arba nepadaugintų CD34- ląstelių).
- Nuimkite apsauginį maišelį ir apžiūrėkite, ar atšildytame infuziniame maišelyje nematyti ląstelių agregatų. Jeigu dispersijoje matyti ląstelių agregatų, palengva pamaišykite maišelio turinį – atsargiai maišant ranka, nedideli ląstelių agregatai turėtų išsisklaidyti. Likę agregatai bus veiksmingai pašalinti leidžiant dispersiją per filtrą prieš infuziją.
- Atšildytą ir apžiūrėtą maišelį būtina nedelsiant suleisti į veną naudojantis gravitacijos jėga, maždaug 10–20 ml per minutę greičiu. Zemcelpro išlieka stabilus 15–30 °C temperatūroje iki 1 valandos nuo atšildymo pabaigos.
 - Prieš infuziją pripildykite vamzdelį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu.
 - Į veną suleiskite visą infuzinio maišelio turinį (20 ml viename maišelyje).
 - Du kartus praskalaukite infuzinį maišelį 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekcinio tirpalo, per vamzdelį prileisdami jo į maišelį, kad pacientui į veną būtų suleistos visos ląstelės.
- Infuzijos procedūrą reikia pakartoti su kitais maišeliais. Neatšildykite kito maišelio ir neatlikite kitos infuzijos, kol nenustatyta, kad ankstesnis maišelis buvo saugiai suleistas į veną.

Jeigu Zemcelpro infuzinis maišelis apgadintas, prakiuręs arba kitaip pažeistas, nenaudokite jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Būtina atsižvelgti į mieloabliacinės chemoterapijos kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą, vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir juo gydyto paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo laiko pabaigos.

Infekcijos sukėlėjo perdavimas (užkrėtimas)

Infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Virkštelės kraujo vienetai tiriami dėl šių virusų: žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) 1 ir ŽIV 2, hepatito B ir hepatito C, žmogaus T ląstelių limfotropinio viruso (ŽTLV) I ir ŽTLV II, sifilio ir citomegaloviruso (CMV). Specifiniai ligų sukėlėjai, kurie gali patekti į virkštelės kraują iš motinos organizmo, gali būti nurodyti ligos istorijoje, pvz., užkrečiamoji spongiforminė encefalopatija (USE), Epšteino–Baro virusas (EBV), toksoplazmozė, hepatitas E (HEV) ir maliarija. Virkštelės kraujo bankai taip pat dokumentuoja, ar nėra kokių nors požymių, rodančių, kad kūdikis serga liga, kuria galima užkrėsti pacientą suleidus virkštelės kraujo vieneta.

Tyrimų rezultatus galima rasti prie preparato prideduose dokumentuose.

Todėl Zemcelpro suleidžiantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus tinkamai juos gydyti.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Zemcelpro gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donorais.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Zemcelpro sudėtyje yra medžiagų, pvz., dimetilsulfoksido (DMSO), kurios gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją. Pasireiškus tokioms reakcijoms, turi būti taikomos tinkamos gydymo priemonės, vadovaujantis institucijų patvirtintomis gairėmis.

Infekcijos

Po Zemcelpro infuzijos pacientams išsivystė sunkios infekcijos, įskaitant gyvybei pavojingas arba mirtinas infekcijas (žr. 4.8 skyrių). Infekcijų pradžios mediana buvo 109 dienos po transplantacijos; kai kuriais atvejais jos išsivystė vėlyvame etape (intervalas – 0–945 dienos). Pacientus būtina informuoti apie tai, kad svarbu kuo skubiau pranešti gydančiam gydytojui apie infekcijos požymius. Pasitelkiant atitinkamus diagnostinius tyrimus, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių ir simptomų, o jiems pasireiškus reikia taikyti atitinkamas gydymo priemones pagal institucijų patvirtintas gaires. Prieš pradedant gydymą Zemcelpro ir po jo reikia profilaktiškai skirti atitinkamus antibiotikus ir stebėjimo tikslais atlikti tam tikrus tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Transplantato prieš šeimininką liga

Nustatyta mirtinų ir gyvybei pavojingų po gydymo Zemcelpro išsivysčiusios ūminės ir lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos (TPŠL) atvejų (žr. 4.8 skyrių). TPŠL po gydymo Zemcelpro nesiskiria nuo TPŠL po standartinės alogeninių kamieninių ląstelių transplantacijos – jos pradžios mediana buvo 40 dienų po transplantacijos, ir laiko, per kurį ligą pavyko suvaldyti 93 proc. atvejų, mediana buvo 18 dienų. Rekomenduojama stebėti, ar pacientams nepasireiškia TPŠL požymių, ir taikyti atitinkamas gydymo priemones pagal institucijų patvirtintas gaires. Reikia apsvarstyti galimybę po gydymo Zemcelpro taikyti profilaktines ir pagalbines priemones. Takrolimuzo ir mikofenolato mofetilio derinys yra tinkamiausia TPŠL profilaktika (žr. 4.2 skyrių).

Prigijimo sindromas

Atliekant Zemcelpro klinikinius tyrimus (žr. 4.8 skyrių), nustatyta gyvybei pavojingų prigijimo sindromo (angl. *engraftment syndrome*) atvejų; jo pradžios mediana buvo 13 dienų po transplantacijos. Reikia stebėti, ar prieš prigijimo metu pacientui nepasireiškia šie simptomai: nepaaiškinamas karščiavimas, išbėrimas, hipoksemija, svorio didėjimas ir plaučių infiltratai. Atpažinus prigijimo sindromą, reikia nedelsiant pagal institucijų patvirtintas gaires pacientui skirti kortikosteroidus simptomams palengvinti. Negydomas prigijimo sindromas gali progresuoti ir lemti daugybinių organų nepakankamumą ir mirtį.

Transplantato nepakankamumas

Zemcelpro klinikinių tyrimų (žr. 4.8 skyrių) metu nustatyta gyvybei pavojingų transplantato nepakankamumo atvejų; transplantato nepakankamumas nustatomas, kai iki 42-os dienos po transplantacijos absoliutus neutrofilų skaičius nepasiekia daugiau kaip 500/μl kraujo. Reikia nuolat atlikti laboratorinius tyrimus, siekiant įsitikinti, kad atsistato paciento kraujodaros funkcija.

Kadangi antitimocitinis globulinas (ATG) gali pakenkti virkštelės kraujo ląstelių prigijimui, jo nerekomenduojama naudoti taikant kondicionavimo režimą ir iki prigijimo. Siekiant sumažinti neutropenijos ir infekcijos riziką, pacientui reikia leisti granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-KSF) – po 5 μg/kg per parą pradedant nuo 1–3-ios dienos po transplantacijos, kol neutrofilų skaičius pasieks 1 000/μl kraujo.

Plaučių alveolinė hemoragija (PAH)

PAH yra gerai žinoma Zemcelpro gydomiems pacientams pasireiškianti nepageidaujama reakcija. Gauta pranešimų apie PAH atvejus, įskaitant mirtinus atvejus; jos pradžios mediana buvo 22 dienos po transplantacijos (žr. 4.8 skyrių). PAH požymiai – dispnėja, karščiavimas, kartais hemoptizė, krūtinės rentgenogramoje matomi daugiažidininiai infiltratai ir spartus kvėpavimo nepakankamumo progresavimas. Rekomenduojama stebėti, ar pacientams nepasireiškia PAH požymiai, ir taikyti atitinkamas gydymo priemones pagal institucijų patvirtintas gaires.

Pneumonitas

Pneumonitas, kaip antai idiopatinis pneumonijos sindromas (IPS) arba kriptogeninė organizuojanti pneumonija (KOP), yra gerai žinomas po gydymo Zemcelpro išsivystantis reiškinys. Pneumonito atvejų, įskaitant mirtinus, nustatyta atliekant Zemcelpro klinikinius tyrimus (žr. 4.8 skyrių). Tiek IPS, tiek KOP įprastai pasireiškia dusuliu, kosuliu ir kartais karščiavimu. IPS dažniausiai pasireiškia vidutiniškai +22-ą dieną po transplantacijos, iš dalies dėl kondicionavimo prieš transplantaciją režimo, o KOP paprastai pasireiškia praėjus 3–6 mėnesiams po transplantacijos. Rekomenduojama stebėti, ar pacientams nepasireiškia pneumonito požymiai, ir taikyti atitinkamas gydymo priemones pagal institucijų patvirtintas gaires.

Potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas (PTLS)

Potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas (PTLS) – tai nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškia pacientams po gydymo Zemcelpro. PTLS atvejų nustatyta pacientams, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo atlikta transplantacija naudojant Zemcelpro (žr. 4.8 skyrių). PTLS yra viena iš dažniausių potransplantacinių piktybinių ligų, kuri dauguma atvejų yra susijusi su Epšteino–Baro viruso (EBV) infekcija B ląstelėse – dėl šio viruso reaktyvacijos po transplantacijos arba dėl pirminės EBV infekcijos. Pacientams, kuriems nustatyta ilgalaikė citopenija, gali būti pagrįsta reguliariai atlikti kraujo tyrimus dėl EBV DNR. Išsivysčius PTLS, turi būti taikomos tinkamos gydymo priemonės, vadovaujantis institucijų patvirtintomis gairėmis.

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Po Zemcelpro infuzijos gali pasireikšti su infuzija susijusios reakcijos. Šios reakcijos daugiausia pasireiškia atliekant pirmą (-as) infuziją (-as) ir tai gali būti paraudimas, išbėrimas, karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, dispnėja, lengva ir (arba) sunki hipotenzija su bronchų spazmais arba be jų, širdies disfunkcija ir (arba) anafilaksija.

Premedikacija antipiretikais, histamino antagonistais, antiemetikais ir kortikosteroidais gali sumažinti su infuzija susijusių reakcijų dažnumą ir intensyvumą. Atliekant Zemcelpro infuziją ir po jos reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų požymiai ir simptomai. Pasireiškus SISR, reikia sustabdyti infuziją ir pagal poreikį taikyti pagalbines gydymo priemones (žr. 4.2 skyrių). Norint tęsti infuziją, būtina laikytis institucijų patvirtintose gairėse pateiktų rekomendacijų.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija yra gerai žinomas po gydymo Zemcelpro nustatomas reiškinys, kuris gali būti susijęs su sumažėjusia gyvenimo trukme. Toks šalutinis poveikis nustatytas 19 proc. pacientų, kuriems atlikta transplantacija naudojant Zemcelpro (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama stebėti, ar pagal laboratorinių tyrimų rezultatus pacientams nepasireiškia hipogamaglobulinemijos požymiai, ir taikyti atitinkamas gydymo priemones pagal institucijų patvirtintas gaires.

Venų okliuzinė liga

Venų okliuzinė liga (VOL) – tai gerai žinomas reiškinys, kuris kartais nustatomas po hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos (HKLT). Atliekant Zemcelpro klinikinius tyrimus, VOL atvejai buvo reti ir nustatytas vienas VOL atvejis pasibaigęs mirtimi (žr. 1 lentelę 4.8 skyriuje). Nors gydymas šiuo vaistiniu preparatu nesiskiria nuo įprastinės HKLT, rekomenduojama stebėti, ar pacientams nepasireiškia VOL požymiai, ir taikyti atitinkamas gydymo priemones pagal institucijų patvirtintas gaires.

gaires.

Hemolizinis ureminis sindromas

Hemolizinis ureminis sindromas (HUS) yra gerai žinomas reiškinys, kuris kartais nustatomas po HKLT. Atliekant Zemcelpro klinikinius tyrimus, HUS atvejai buvo reti (žr. 1 lentelę 4.8 skyriuje). Nors gydymas šiuo vaistiniu preparatu nesiskiria nuo įprastinės HKLT, rekomenduojama stebėti, ar pacientams nepasireiškia HUS požymiai, ir taikyti atitinkamas gydymo priemones pagal institucijų patvirtintas gaires.

Pagalbinės medžiagos

Natris

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra 477 mg natrio, tai atitinka 24 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2g natrio.

Kalis

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1,3 mmol (50 mg) kalio.

Dimetilsulfoksidas (DMSO)

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra 17,6 g dimetilsulfoksido (DMSO). Suaugusiems, kurių kūno masė 70 kg, į veną sulašintas DMSO kiekis atitinka 25 % didžiausios rekomenduojamos paros dozės, t. y. 1 g DMSO/kg.

Žinoma, kad ši pagalbinė medžiaga gali sukelti anafilaksinę reakciją vaistinį preparatą vartojant parenteriniu būdu. Atliekant infuziją, visus pacientus reikėtų atidžiai stebėti.

Teorinė rizika, susijusi su donoru

Nors klinikiškai patvirtinti tai nepatvirtinta, po gydymo Zemcelpro gal išsivystyti kloninė hematopoezė ir gali kilti su donoru susijusi rizika (pvz., piktybinės ligos arba paveldimi genetiniai sutrikimai). Pacientai turi būti atitinkamai stebimi, vadovaujantis institucijų patvirtintomis gairėmis.

4.5 Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis vakcinomis saugumas gydymo Zemcelpro metu arba po jo neištirtas. Atsargumo sumetimais nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis bent 6 savaites prieš pradedant kondicionavimo režimus ir kol po gydymo Zemcelpro normalizuosis imuninė sistema..

Antitimocitinis globulinas (ATG)

ATG nerekomenduojama vartoti taikant kondicionavimo režimą ir iki priglįjimo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikėtų susipažinti su informacija apie riziką, susijusią su mieloabliacinio kondicionavimo terapija, kurią reikia taikyti prieš atliekant Zemcelpro infuziją, ir su tuo susijusiomis rekomendacijomis, kurios pateikiamos mieloabliacinio kondicionavimo terapijos preparato informaciniuose dokumentuose.

Vaisingos moterys

Likus ne daugiau kaip 30 dienų iki gydymo Zemcelpro pradžios, vaisingoms pacientėms turi būti atliktas kraujo tyrimas dėl nėštumo ir jo rezultatas turi būti neigiamas; be to, pacientės turi sutikti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Duomenų, susijusių su vaistinio preparato vartojimu, nepakanka, kad būtų galima pateikti rekomendaciją dėl kontracepcijos priemonių naudojimo trukmės po gydymo Zemcelpro. Vaisingos moterys ir vyrai, kuriems suleista Zemcelpro, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie dorokubicelo vartojimą nėštumo metu nėra. Neatlikta jokių dorokubicelo tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima įvertinti, ar nėščios moters vartojamas šis vaistinis preparatas gali pakenkti vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Zemcelpro negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar dorokubicelo išsiskiria į gydytų moterų pieną. Zemcelpro nerekomenduojama vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Su žmonėmis ar gyvūnais atliktų tyrimų duomenų apie dorokubicelo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nežinoma, ar Zemcelpro veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kadangi gydant Zemcelpro pacientui kartu taikomas kondicionavimo režimas ir profilaktinės bei pagalbinės gydymo priemonės gali sukelti nuovargį ir turėti įtakos protiniams gebėjimams, pacientams patariama pradiniam etape nevairuoti ir neužsiimti pavojinga profesine ar kita veikla, pvz., nevaldyti galingų ar galimai pavojingų mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios 3 ar aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (46,6 proc.), infekcijos (44,8 proc.), anemija (44,0 proc.), neutropenija (35,3 proc.), trombocitopenija (31,9 proc.), leukopenija (20,3 proc.), hipogamaglobulinemija (18,1 proc.), febrilinė neutropenija (15,5 proc.), hipertenzija (12,9 proc.), prigijimo sindromas (11,2 proc.) ir pneumonija (11,2 proc.). Pagal Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinių sveikatos institutų (angl. *National Institutes of Health*, NIH) patvirtintus kriterijus ūminė TPŠL buvo nustatyta 60,0 proc. pacientų, o lėtinė TPŠL – 16,0 proc. pacientų.

7,8 proc. Zemcelpro gydytų pacientų pasireiškė mirtinos nepageidaujamos reakcijos, įskaitant infekcijas (2,6 proc., įskaitant sepsį (0,9 proc.), enterokokinę infekciją (0,9 proc.), pneumoniją (0,9 proc.), ūminę TPŠL (1,7 proc.), PAH (1,7 proc.), IPS (0,9 proc.), KOP (0,9 proc.) ir plaučių hipertenziją (0,9 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Į 1 lentelę įtrauktų Zemcelpro sukeltų nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas remiantis visais 5 tyrimų (001, 002, 003, 004 ir 007) duomenimis. Juose dalyvavo 116 pacientų, kuriems buvo suleista Zemcelpro dozė ir kurių tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 24 mėnesiai. Klinikinių tyrimų metu nustatytas nepageidaujamų reakcijų dažnis apskaičiuotas remiantis įvairių priešasčių sukeltų nepageidaujamų reiškinių dažniu, todėl dalis nepageidaujamų reakcijų atvejų gali būti susijusi su kitomis priežastimis.

Toliau pateiktos 3 ir aukštesnio laipsnio ir neįprastos 1–2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE). Šios nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. Kiekvienoje organų sistemų klasėje, nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnį, pradedant nuo dažniausių reakcijų, jų dažnį apibrėžiant taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal CTCAE, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus su Zemcelpro, pateiktos pagal organų sistemų klasę.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnos	Limfopenija Anemija Neutropenija Trombocitopenija Leukopenija Febrilinė neutropenija
Nedažnos	Autoimuninė hemolizinė anemija Citopenija Trombozinė mikroangiopatija
Širdies sutrikimai	
Nedažnos	Krūtinės angina Prieširdžių virpėjimas Prieširdžių plazdėjimas Perikarditas Dešiniojo skilvelio disfunkcija
Igimtos, šeiminės ir genetinės ligos	
Nedažnos	Aplazija Citogenetinė anomalija
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažnos	Hipoakuzija
Endokrininiai sutrikimai	
Nedažnos	Antinksčių nepakankamumas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnos	Viduriavimas Pykinimas Stomatitas Pilvo skausmas
Nedažnos	Išangės stenozė Kolitas Enterokolitas Tuščiosios žarnos perforacija Absorbcijos sutrikimas Žarnų pneumatozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnos	Karščiavimas Nuovargis
Nedažnos	Generalizuota edema Negalavimas Gleivinės uždegimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnos	Kepenų venų okliuzinė liga
Nedažnos	Hiperbilirubinemija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Labai dažnos	Ūminė TPŠL (II–III laipsnio)*

	Hipogamaglobulinemija Prigijimo sindromas Lėtinė TPŠL**
Infekcijos ir infestacijos***	
Labai dažnos	Bakterinės infekcijos (įskaitant pneumoniją) Virusinės infekcijos
Dažnos	Grybelinės infekcijos Nepatikslintos infekcijos
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnos	Transplantato nepakankamumas
Tyrimai	
Dažnos	Sumažėjęs CD4 limfocitų kiekis Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis Sumažėjęs imunoglobulinų kiekis Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis
Nedažnos	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje Sumažėjęs bilirubino kiekis kraujyje Sumažėjęs anglies monoksido pernašos faktorius Teigiamas CMV tyrimo rezultatas Pailgėjęs EKG QT intervalas Sumažėjęs hemoglobino kiekis Sumažėjęs neutrofilų skaičius
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnos	Sumažėjęs apetitas Hipokalemija Hiperglikemija Hipofosfatemija
Nedažnos	Dehidratacija Hiponatremija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnos	Kaulų skausmas Raumenų silpnumas
Nedažnos	Minkštųjų audinių nekrozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai	
Dažnos	Potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnos	Galvos skausmas
Nedažnos	Cerebrovaskulinis įvykis Encefalopatija
Psichikos sutrikimai	
Nedažnos	Delyras Obsesinis kompulsinis sutrikimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnos	Hemolizinis ureminis sindromas (HUS) Ūminis inkstų pažeidimas Hemoraginis cistitas
Nedažnos	Tik inkstus apimanti trombinė mikroangiopatija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnos	Kriptogeninė organizuojanti pneumonija Kraujavimas iš nosies PAH Plaučių hipertenzija Plaučių embolija
Nedažnos	Idiopatinis pneumonijos sindromas (pneumonitas) Plaučių infiltracija

	Pneumotoraksas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnos	Makulopapulinis išbėrimas
Nedažnos	Akneforminis dermatitas Egzema Niežėjimas ()
Chirurginės ir terapinės procedūros	
Nedažnos	Kolektomija
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnos	Hipertenzija
Dažnos	Mikroangiopatija
Nedažnos	Sumažėjęs kraujospūdis ir nespecifiniai kraujospūdžio sutrikimai Hematoma Hipotenzija Ortostatinė hipotenzija

* pagal NIH kriterijus (45,7 proc. – II laipsnio, 10,3 proc. – III laipsnio ir 0,9 proc. – IV laipsnio ūTPŠL praėjus 100 dienų po transplantacijos).

** pagal NIH kriterijus (7,8 proc. – vidutinio sunkumo ir 5,2 proc. – vidutinio sunkumo arba sunki ITPŠL praėjus 1 metams po transplantacijos).

*** Nurodytos infekcijos ir infestacijos yra bendrieji grupiniai terminai.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Po Zemcelpro infuzijos pacientams išsivystė sunkios infekcijos, įskaitant gyvybei pavojingas ir mirtinas infekcijas. Bendras ≥ 3 laipsnio pagal CTCAE potransplantacinių infekcijų dažnis buvo 75 proc. (62,1 proc. – sunkios, 6,0 proc. – pavojingos gyvybei ir 6,9 proc. – mirtinos). Jos buvo bakterinės (52,6 proc., iš jų sepsis ir pneumonija buvo dažniausios), virusinės (45,7 proc., Epšteino-Baro viruso, citomegaloviruso, koronaviruso ir adenoviruso infekcijos buvo dažniausios), grybelinės (9,5 proc.) ar nepatiksintos (8,6 proc.) kilmės. Infekcijos išsivystė labai skirtinguose etapuose ir jų pradžios mediana buvo 109 dienos po transplantacijos. Infekcijų gydymo trukmės mediana buvo 13 dienų. Pacientams išsivysčiusios mirtinos infekcijos buvo sepsis, sepsinis šokas ir pneumonija. Rekomendacijos dėl gydymo pateiktos 4.4 skyriuje.

Prigijimo sindromas

Prigijimo sindromas išsivystė 11,2 proc. (13 iš 116) pacientų, kuriems buvo atlikta transplantacija naudojant Zemcelpro, o pacientų, kuriems profilaktiškai nuo TPŠL buvo paskirtas takrolimuzas ir mikofenolato mofetilis, grupėje jis pasireiškė 8,6 proc. atvejų, bet nė vienas iš jų nebuvo sunkus. Simptomų pradžios mediana buvo 13 dienų po transplantacijos (intervalas: 8–25 dienos). Visais atvejais gydymas kortikosteroidais buvo sėkmingas, o sindromo gydymo trukmės mediana buvo 5 dienos (intervalas: 1–18 dienų). Rekomendacijos dėl gydymo pateiktos 4.4 skyriuje.

Plaučių alveolinė hemoragija

Plaučių alveolinė hemoragija pasireiškė 3 (2,6 proc.) pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija naudojant Zemcelpro, o jos pradžios mediana buvo 22 dienos po transplantacijos (intervalas: 20–355 dienos). Vienas pacientas pasveiko per 9 dienas, o 2 pacientai mirė nepaisant taikyto atitinkamo gydymo. Rekomendacijos dėl gydymo pateiktos 4.4 skyriuje.

Pneumonitas

Pneumonitas pasireiškė 8 (6,9 proc.) pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija naudojant Zemcelpro, o jo pradžios mediana buvo 157 dienos po transplantacijos (intervalas: 7–283 dienos). Iš jų, 3 pacientams išsivystė idiopatinis pneumonijos sindromas (IPS) (2,6 proc.), 4-iems – kriptogeninė organizuojanti pneumonija (KOP) (3,4 proc.) ir vienam – nepatikslingas pneumonitas (0,9 proc.). Pneumonitą pavyko išgydyti 66,7 proc. atvejų, o jo gydymo trukmės mediana buvo 29 dienos (intervalas: 9–201 diena). Nuo šios ligos mirė du pacientai (1,7 proc.) (vienas nuo IPS ir vienas nuo KOP). Rekomendacijos dėl gydymo pateiktos 4.4 skyriuje.

Potransplantacinė limfoproliferacinė liga

Potransplantacinė limfoproliferacinė liga išsivystė trimis (2,6 proc.) pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija naudojant Zemcelpro, ir jos pradžios mediana buvo 90 dienų po transplantacijos (intervalas: 70–112 dienų). Visais atvejais gydymas rituksimabu buvo sėkmingas, o ligos gydymo trukmės mediana buvo 39 dienos (intervalas: 33–157 dienos). Rekomendacijos dėl gydymo pateiktos 4.4 skyriuje.

Transplantato prieš šeimininką liga

Apskritai, ūminės ir lėtinės TPŠL atvejų rodiklis siekė atitinkamai 66,4 proc. ir 14,7 proc. Praėjus 100 dienų po transplantacijos, II, III ir IV laipsnio ūminė TPŠL nustatyta atitinkamai 52,0 proc., 11,8 proc. ir 1,0 proc. pacientų. Taip pat, praėjus vieneriems metams po transplantacijos, lengvos ir vidutinio sunkumo arba sunkios formos lėtinė TPŠL nustatyta atitinkamai 12,9 proc. ir 8,6 proc. pacientų. Dauguma atvejų TPŠL pavyko suvaldyti kortikosteroidais – gydymo trukmės mediana buvo 18 (0–321) dienų, bet 2 (1,7 proc.) pacientai mirė nuo su TPŠL susijusių infekcijų. TPŠL gydymas turi atitikti vietos institucijų patvirtintas gaires (rekomendacijos dėl gydymo pateiktos 4.4 skyriuje).

Transplantato nepakankamumas

Transplantato nepakankamumas pasireiškė 5,2 proc. pacientų, kuriems buvo atlikta transplantacija naudojant Zemcelpro, o jo pradžios mediana buvo 26,5 dienos po transplantacijos (intervalas: 7–28 dienos). Visiems pacientams sėkmingai taikytas gelbstintis gydymas, kurio trukmės mediana buvo 23 dienos (intervalas: 7–32 dienos), išskyrus vieną pacientą, kuris mirė nuo nesusijusio reiškinio, kurį lėmė ne pagrindinės ligos recidyvas, iki pradedant taikyti gelbstintį gydymą.

Ilgalaikės citopenijos

Po mieloabliacinio kondicionavimo režimo pacientams labai dažnai išsivysto ilgalaikės citopenijos, įskaitant neutropeniją (64,7 proc.), trombocitopeniją (63,8 proc.), leukopeniją (62,9 proc.), limfopeniją (61,2 proc.) ir anemiją (56,9 proc.). Rekomendacijos dėl gydymo pateiktos 4.4 skyriuje.

Vaikų populiacija

Nors duomenų nėra daug, šio vaistinio preparato saugumo charakteristikos vaikų populiacijoje yra panašios į jo saugumo charakteristikas gydant suaugusiuosius (nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurių dažnis ≥ 20 proc.: anemija, sumažėjęs apetitas, febrilinė neutropenija, pykinimas, stomatitas ir kraujavimas iš nosies). Tolesnio stebėjimo trukmė, kurios mediana yra 7 mėn., pernelyg trumpa, kad būtų galima pateikti išsamesnes išvadas dėl klinikinių rezultatų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją į vaistą

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo rizika yra nedidelė. Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų nenustatyta.

Visi 4 nepadaugintų CD34- ląstelių komponento maišeliai, paruošti gaminant Zemcelpro, visada bus suleisti pacientui į veną. Tik labai retomis aplinkybėmis leidimo infuzijai pažymėjime (RfIC) bus nurodyta neleisti į veną visų 4 padaugintų CD34+ ląstelių komponento (dorokubicelo) maišelių, paruoštų gaminant Zemcelpro. Nesilaikant visų nurodymų, įvykęs dorokubicelo perdozavimas gali būti susijęs su padidėjusia reakcijų į infuziją ir priglįjimo sindromo rizika. Reikės stebėti, ar pacientams nepasireiškia tokie reiškiniai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kraujo pakaitalai ir perfuziniai tirpalai, kiti kraujo produktai. ATC kodas – B05AX04

Veikimo mechanizmas

Dorokubicelas yra kriogeniškai užkonservuotas, naudojant UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-4-il)cikloheksan-1,4-diamino dihidrobromidą) padaugintų alogeninių hematopoetinių ir progenitorinių ląstelių terapijos preparatas, gautas iš vieno virkštelės kraujo vieneto ir naudojamas kaip donorinis alogeninių kamieninių ląstelių šaltinis.

Pagrindinis dorokubicelo veikimo mechanizmas yra kraujodaros funkcijos atsistatymo ir imuninės sistemos atkūrimo skatinimas veikiant padaugintoms CD34+ hematopoetinėms kamieninėms ląstelėms.

Nepadaugintos CD34- ląstelės, kurias daugiausia sudaro CD3+ T ląstelės, atlieka papildomą vaidmenį – jos padeda atkurti imuninę sistemą ir užtikrina transplantato prieš leukemiją (TPL) poveikį po transplantacijos.

Zemcelpro sudėtyje esančios hematopoetinės kamieninės / progenitorinės ląstelės migruoja į kaulų čiulpus, kur jos dalijasi, subręsta ir išsivysto į visų skirtingų rūšių kraujo ląsteles. Subrendusios ląstelės patenka į kraujotaką, kurioje kai kurios ląstelės cirkuliuoja, o kitos – migruoja į tam tikras vietas audiniuose, iš dalies arba visiškai atkurdamos kraujo ląstelių skaičių ir kaulų čiulpų kilmės kraujo ląstelių funkciją, įskaitant imuninę funkciją.

Farmakodinaminis poveikis

Atlikus transplantaciją naudojant Zemcelpro, normali kraujodaros funkcija atsistatė ir pasiektas visiškas donoro chimerizmas visose hematopoetinių kamieninių ląstelių linijose. T ląstelės taip pat buvo greitai atkurtos ir praėjus 6 ir 12 mėnesių po transplantacijos nustatyta didelė T ląstelių receptorių įvairovė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Zemcelpro saugumas ir veiksmingumas gydant pacientus, sergančius piktybinėmis hematologinėmis ligomis, dėl kurių jiems būtina persodinti hematopoetines kamienines ląsteles, buvo vertinami atliekant du atvirus, nekontroliuojamus, vienos šakos tyrimus, kurių metu šis vaistinis preparatas nebuvo lyginamas su kitų rūšių donorų ląstelėmis; tyrimai buvo atlikti su pacientais, kuriems buvo diagnozuota didelės rizikos leukemija ir mielodisplazija (ECT-001-CB.002 (002), n=30 ir ECT-001-CB.004 (004), n= 30).

Zemcelpro saugumas taip pat buvo vertinamas atliekant 3 papildomus, atvirus, nekontroliuojamus, vienos šakos tyrimus, kurių metu šis vaistinis preparatas nebuvo lyginamas su kitų rūšių donoro ląstelėmis; (vienas (1) tyrimas su pacientais, sergančiais kraujo vėžiu, kuriems nerasta standartinių pagal HLA tinkamų šeimos ryšiais susijusių arba negiminingų donorų (ECT-001-CB.001 (001)); vienas (1) tyrimas su pacientais, sergančiais didelės rizikos daugine mieloma (ECT-001-CB.003 (003); n=18); vienas (1) tyrimas su vaikais, sergančiais didelės rizikos mieloidinių ląstelių piktybinėmis ligomis (ECT-001-CB.007 (007); n=12). Žr. 4.8 skyrių.

Siekiant įvertinti Zemcelpro veiksmingumą reprezentatyvioje suaugusių pacientų, sergančių piktybinėmis hematologinėmis ligomis, dėl kurių jiems būtina persodinti alogenines hematopoetines kamienines ląsteles, bet nerasta tinkamo donoro, populiacijoje, buvo analizuojami bendri tyrimų 002 ir 004 duomenys, daugiausia dėmesio skiriant pagrindinei populiacijai, sudarytai iš 25 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimus, kad jiems į veną būtų suleistas kriogeniškai užkonservuotas Zemcelpro, pagamintas iš mažo CBU, taikant stiprų arba vidutinio stiprumo mieloabliacinio kondicionavimo režimą. Informacija apie pacientų charakteristikas pateikta 2 lentelėje. Mažas CBU – tai CBU, kuris neatitinka virkštelės kraujo transplantatui taikomo JAV donorystės programos „Be The Match & National Marrow Donor Program“ ir Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *Be The Match & National Marrow Donor Program/ American Society for Transplantation and Cellular*

Therapy, NMDP/ASTCT) nustatyto minimalios ląstelių dozės kriterijaus, t. y. TNC ir CD34 ląstelių kiekis prieš kriogeninį užkonservavimą yra mažesnis nei atitinkamai $2,5 \times 10^7$ TNC/kg ir $1,5 \times 10^5$ CD34 ląstelių/kg.

2 lentelė. Bendri demografiniai duomenys ir pradinės Zemcelpro tyrimuose dalyvavusių pacientų ligos charakteristikos (2024 m. kovo 15 d.)

Kategorija	Iš mažo CBU pagamintu ir kriogeniškai užkonservuotu Zemcelpro gydyti pacientai (numatyta gydyti populiacija, n=25)
Amžius (metai)	
Mediana (IQR)	47 (40, 53)
Min–Max	24–64
Lytis, n (proc.)	
Vyr.	18 (72,0 %)
Mot.	7 (28,0 %)
Rasė	
Baltųjų	17 (68,0 %)
Juodųjų	1 (4,0 %)
Azijiečių	1 (4,0 %)
Kita	6 (24,0 %)
Ligos kategorija	
Ūminė mieloidinė leukemija	11 (44,0 %)
Ūminė limfoidinė leukemija	3 (12,0 %)
Mielodisplazinis sindromas	0 (0,0 %)
Lėtinė mielogeninė leukemija (blastinė krizė)	0 (0,0 %)
Hodžkino limfoma	0 (0,0 %)
Ne Hodžkino limfoma, agresyvi limfoma	0 (0,0 %)
Suaugusiųjų T ląstelių leukemija / limfoma	0 (0,0 %)
Lėtinė limfocitinė leukemija ir transformacija į Hodžkino limfomą	0 (0,0 %)
Anksčiau atlikta HKLT	7 (28,0 %)

Iš 25 pacientų, kurie buvo įtraukti į pagrindinę populiaciją, 24 pacientams buvo atlikta Zemcelpro infuzija. Veiksmingumas buvo vertinamas pagal neutrofilų ir trombocitų prigijimo vertinamąsias baigtis (žr. 3 lentelę). Po galutinės duomenų surinkimo datos tyrimai 002 ir 004 buvo tęsiami.

3 lentelė. Piktybinėmis hematologinėmis ligomis sergančių suaugusių pacientų gydymo kriogeniškai užkonservuotu Zemcelpro, gautu iš mažo CBU, veiksmingumo rezultatai (n=25); tolesnio stebėjimo trukmės mediana – 13,3 mėn.

Vertinamosios baigtys	Iš mažo CBU pagamintu ir kriogeniškai užkonservuotu Zemcelpro gydyti pacientai (numatyta gydyti populiacija, n= 25 ³)
Laiko iki neutrofilų prigijimo mediana* (ANC $\geq$ 500/ μ l): Mediana (IQR) [intervalas] ¹ , Mediana (IQR) [intervalas] ² (blogiausio atvejo scenarijus)	20 dienų (17–29) [10–39] 25 dienos (17–30) [10–42]

Neutrofilų prigijimo rodiklis (ANC $\geq 500/\mu\text{l}$) 42-ą dieną – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Laiko iki trombocitų prigijimo mediana* ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) Mediana (IQR) [intervalas] Mediana (IQR) [intervalas] ² (blogiausio atvejo scenarijus)	40 dienų (37–62) [29–175] 48 dienos (38–100) [29–175]
Trombocitų prigijimo rodiklis ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) 100-ąją dieną – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Tolesnio stebėjimo laikotarpio mediana (IQR) (mėn.)**	13,3 (0,9–38,2)

* Visais atvejais trukmė nurodyta kaip laikas nuo infuzijos. Laikotarpio nuo įtraukimo į tyrimą iki Zemcelpro paruošimo naudoti klinikinių tyrimų centre mediana buvo 31 diena (IQR – 22–41 diena), o laikotarpio nuo įtraukimo į tyrimą iki Zemcelpro infuzijos datos mediana buvo 42 dienos (IQR: 35–56 dienos).

** Laikas nuo infuzijos iki tolesnio stebėjimo pabaigos arba nutraukimo iki galutinės duomenų surinkimo datos.

ANC – absoliutus neutrofilų skaičius; IQR – kvartilių skirtumas.

¹ Siekiant kuo labiau sumažinti neutropenijos ir infekcijos riziką, tuoj po transplantacijos pacientams buvo leidžiamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-KSF) (5 $\mu\text{g/kg}$ per parą).

² Numatytose gydyti populiacijose, taikant blogiausio atvejo scenarijų, pacientai, kurie nepasiekė neutrofilų prigijimo rodiklių iki 42-os dienos arba trombocitų prigijimo rodiklių iki 100-osios dienos po transplantacijos, įskaitant pacientus, kuriems transplantacija nebuvo atlikta arba kuriems nepavyko pasiekti prigijimo rodiklių dėl kokios nors priežasties (mirtis ne dėl recidyvo arba recidyvas iki prigijimo) buvo priskirti prie nesėkmingo gydymo atvejų atitinkamai 42-ą ir 100-ąją dieną.

³ Įskaitant 1 pacientą, kuriam transplantacija neatlikta dėl nepristatyto vaistinio preparato.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zemcelpro tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių, persodinant hematopoetines kamienines ląsteles piktybinėmis hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Tuo metu, kai vaistinis preparatas buvo registruojamas pagal suaugusiųjų gydymo indikaciją, turimi vaikų populiacijos duomenys buvo susiję su 9-iais iš 12 tiriamųjų, kurie buvo jaunesni nei 18 metų ir kuriems Zemcelpro infuzija buvo atlikta dėl didelės rizikos mieloidinių ląstelių piktybinių ligų atliekant tyrimą 007 (6-iems diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija (ŪML), 3-ims – mielodisplazinis sindromas [MDS]). Atlikus Zemcelpro infuziją, praėjus laikotarpiui, kurio mediana buvo atitinkamai 21,5 dienos ir 48 dienos, neutrofilų ir trombocitų prigijimo rodiklis siekė atitinkamai 88,9 proc. ir 77,8 proc.

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klinikinių tyrimų metu atlikus Zemcelpro infuziją, praėjus vos 0,5 mėn. po transplantacijos, visiems pacientams nustatytas visiškas donoro mieloidinių ląstelių chimerizmas (apibrėžiamas kaip ≥ 95 proc. donoro kilmės ląstelių). Tik tiems pacientams, kurių liga atsinaujino, vėliau nustatytas < 95 proc. donoro chimerizmas. Atsižvelgiant į tai, kad T ląstelėms atsikurti reikia ilgesnio laiko po transplantacijos, visiškas donoro T ląstelių chimerizmas pasiektas šiek tiek vėliau – 63 proc. ir 88 proc. pacientų visišką donoro T ląstelių populiacijos chimerizmą pasiekė praėjus 0,5 mėn. ir 1 mėn. po transplantacijos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Prigijus naudojant UM171 padaugintoms CD34+ ląstelėms po pirminės arba antrinės transplantacijos ir atsistačius normaliai kraujodaros funkcijai iki 28 savaičių imunodeficitą turinčioms NSG pelėms,

kurioms buvo persodinta iki 5 000 000 ląstelių (tai atitinka iki $2,5 \times 10^8$ ląstelių/kg žmogaus organizme, t. y. viršija žmonėms suleidžiamą dozę), nepageidaujamo toksinio poveikio nenustatyta.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų neatlikta.

Kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Atlikus padaugintų CD34+ ląstelių citogenetinę analizę *in vitro*, nenormalių padaugintų ląstelių chromosomų pakitimų nenustatyta.

Atsižvelgiant į vaistinio preparato pobūdį, neklinikinių poveikio vaisingumui, reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dimetilsulfoksidas
Žmogaus albumino tirpalas
Magnio chloridas (E511)
Kalio chloridas (E508)
Natrio acetatas (E262)
Natrio chloridas
Natrio gliukonatas (E576)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl Zemcelpro negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

Kriogeniškai užkonservuotas – 1 metai.

Atšildžius – 1 valanda 15 – 30 °C temperatūroje.

Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Zemcelpro turi būti laikomas ir transportuojamas skysto azoto garų fazėje (≤ -150 °C) ir turi likti užšaldytas, kol pacientas bus paruoštas gydymo procedūrai, kad jam būtų suleistos gyvybingos ląstelės.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Zemcelpro supakuotas etileno vinilacetato (EVA) infuziniame maišelyje (50 ml) su dviem jungtimis, kuriame yra 20 ml ląstelių dispersijos.

Kiekvienas infuzinis maišelis įdėtas į apsauginį maišelį. Šis iš EVA kopolimero pagamintas antrinės pakuotės sluoksnis užsandarintas du kartus. Kiekvienas infuzinis maišelis sandariai uždarytame apsauginiame maišelyje įdėtas į metalinę kasetę. Kasetės sudedamos į paženklintą apsauginį krepšį (angl. *modpak*) ir tada į standartinę kontroliuojamą kriogeninę talpyklą.

Vieną individualiai gydymo procedūrai skirtą dozę sudaro iki aštuonių (8) 20 ml infuzinių maišelių, iki keturių (1–4) dorokubicelo maišelių ir keturi (4) maišeliai su nepadaugintomis CD34- ląstelėmis.

Taip pat prie Zemcelpro pridedamas kriogeninis flakonas su pirminio virkštelės kraujo vieneto mėginiu, skirtu chimerizmui stebėti.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Zemcelpro turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Zemcelpro turi būti transportuojamas talpykloje, kurioje palaikoma žemesnė kaip -150 °C temperatūra, ir jį tvarkant reikia dėvėti atitinkamą apsauginį chalātą ir pirštines.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Zemcelpro, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Zemcelpro sudaro du (2) alogeninių hematopoetinių ląstelių komponentai:

- dorokubicelas (padaugintos CD34+ ląstelės);
- nepadaugintos CD34- ląstelės.

Remiantis leidimo infuzijai pažymėjime (RfIC) pateiktu receptu, būtina patikrinti, kad esama tiek dorokubicelo maišelių (1–4 maišeliai) ir nepadaugintų CD34- ląstelių maišelių (visada 4 maišeliai), kiek jų reikia sulašinti pacientui į veną. RfIC skirtas abiem komponentams.

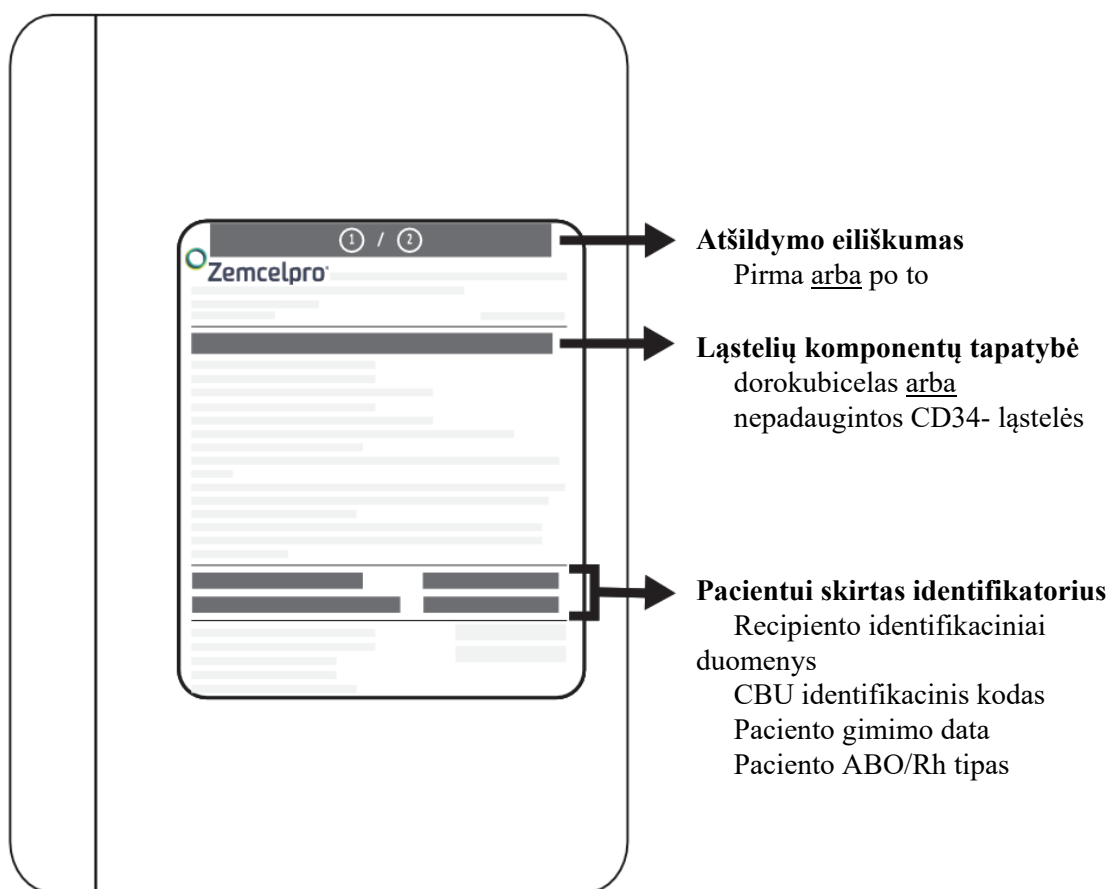
Pirmiausia atliekama dorokubicelo infuzija, tada suleidžiamos nepadaugintos CD34- ląstelės. Rekomenduojama nepadaugintų CD34- ląstelių infuziją atlikti tą pačią dieną, kaip ir dorokubicelo infuziją, bet ne vėliau kaip kitą dieną.

Suderinkite Zemcelpro atšildymo ir infuzijos laiką taip: iš anksto įsitikinkite, kad pacientas bus parengtas infuzijai, ir pakoreguokite Zemcelpro atšildymo pradžios laiką taip, kad vaistinis preparatas jau būtų paruoštas infuzijai, kai pacientas bus parengtas.

Atšildymas

Prieš atšildant Zemcelpro, patikrinkite paciento tapatybę ir maišelių, kuriuos reikia sulašinti pacientui į veną, skaičius pagal leidimo infuzijai pažymėjimą (RfIC). Visus paskirtus dorokubicelo maišelius atšildykite prieš nepadaugintų CD34- ląstelių maišelius. Maišelius atšildykite po vieną (1). Neatšildykite kito maišelio, kol nenustatyta, kad ankstesnis maišelis buvo saugiai suleistas į veną.

1 diagrama. Zemcelpro kasetė



- Išimkite kasetę iš kriogeninės saugyklos. Patikrinkite i) paciento tapatybę pagal paciento identifikatorius ant kasetės, taip pat ii) ląstelių komponentų (dorokubicelo arba nepadaugintų CD34- ląstelių) tapatybę (1 diagrama).
- Patikrinus kasetę, reikia nedelsiant iš jos išimti infuzinį maišelį. Patikrinkite i) paciento tapatybę pagal paciento identifikatorius ant infuzinio maišelio, taip pat ii) ląstelių komponentų (dorokubicelo arba nepadaugintų CD34- ląstelių) tapatybę (2 diagrama).
- Prieš atšildydami, apžiūrėkite infuzinį (-ius) maišelį (-ius), ar nėra įtrūkimų ar įplyšimų. Jeigu maišelis pažeistas, nenaudokite jo turinio infuzijai atlikti.
- Nedelsdami įdėkite infuzinį maišelį, neišėmę jo iš sandaraus apsauginio maišelio, į 37 °C temperatūros vandens vonelę. Susidarius pusiau skystai konsistencijai, pradėkite švelniai pirštais maigyti maišelį, kol jame neliks ledo kristalų. Visa vieno maišelio atšildymo procedūra trunka maždaug 2–5 minutes.
- Išimkite maišelį su apsauginiu maišeliu iš vandens vonelės. Atšildžius infuzinį maišelį, reikia kuo greičiau jo turinį sulašinti pacientui į veną. Nustatyta, kad 15–30 °C temperatūroje Zemcelpro išlieka stabilus iki 1 valandos. Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, negalima jo skiesti, plauti ar imti jo mėginių.
- Jeigu vaistinis preparatas ruošiamas ne prie paciento lovos, prie paciento lovos vaistinį preparatą reikia gabenti kambario temperatūroje ir uždarytoje dėžutėje / maišelyje, kad transportuojant vaistinis preparatas būtų apsaugotas.

Jeigu Zemcelpro infuzinis maišelis apgadintas, prakiuręs arba kitaip pažeistas, nenaudokite jo.

Skyrimas

Kad būtų atlikta visa vienos Zemcelpro dozės infuzija, į veną reikia sulašinti paskirtą skaičių dorokubicelo maišelių (1–4 maišeliai) ir nepadaugintų CD34- ląstelių maišelių (visada 4 maišeliai).

Bendras infuzinių maišelių, kuriuos reikia sulašinti į veną, skaičius patvirtinamas atsižvelgiant į RfIC pateiktą pacientui skirtą informaciją.

Pirmiausia atliekama dorokubicelo infuzija, tada suleidžiamos nepadaugintos CD34- ląstelės. Rekomenduojama nepadaugintų CD34- ląstelių infuziją atlikti tą pačią dieną, kaip ir dorokubicelo infuziją, bet ne vėliau kaip kitą dieną.

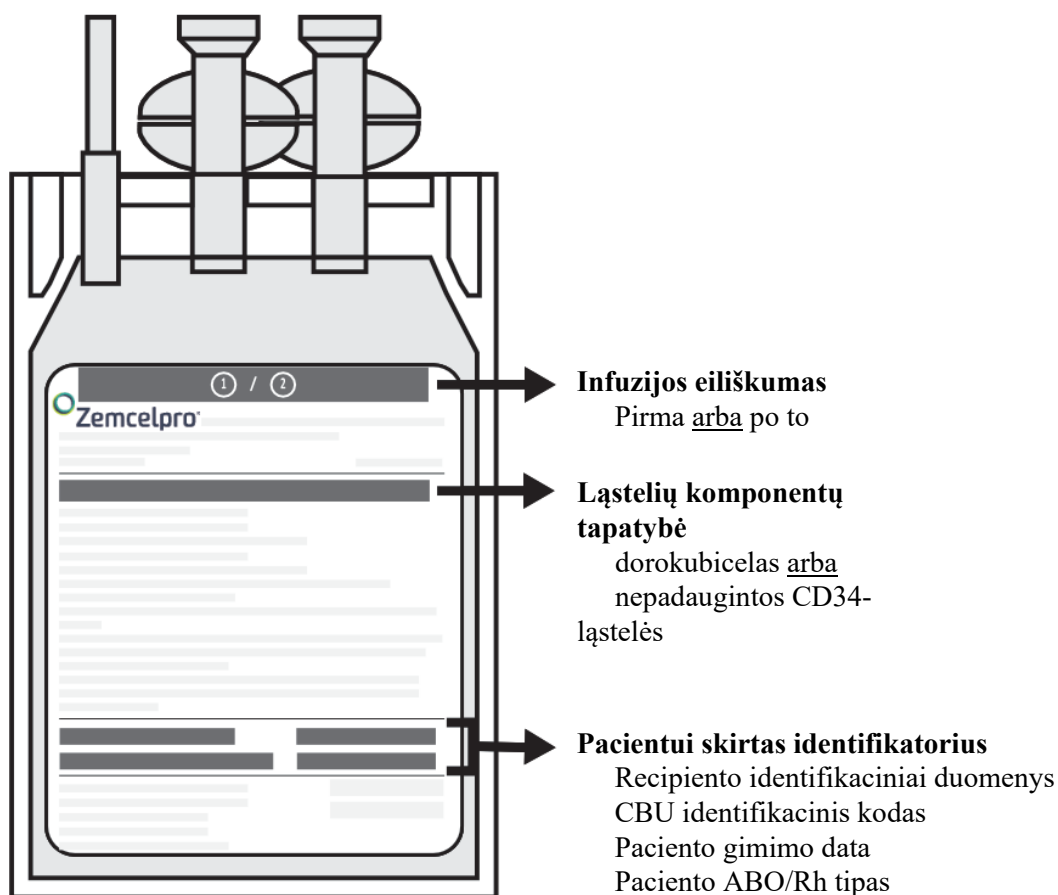
Jeigu dorokubicelo infuzija neatliekama, siekiant išvengti nepageidaujamos imuninės reakcijos, nepadaugintų CD34- ląstelių infuzijos negalima atlikti.

Pasireiškus reakcijai į infuziją, rekomenduojama pagal poreikį laikinai nutraukti infuziją ir pradėti taikyti pagalbines priemones (žr. 4.4 skyrių).

Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, negalima jo skiesti, plauti ar imti jo mėginių.

Tik leisti į veną. Zemcelpro infuziją rekomenduojama atlikti per centrinę veną.

2 diagrama. Zemcelpro infuzinis maišelis



- Paruoškite infuzinę medžiagą. Turi būti naudojamas vamzdelis be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 µm). **NEGALIMA** naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.
- Patikrinkite i) paciento tapatybę pagal paciento identifikatorius ant maišelio, taip pat ii) ląstelių komponentų (dorokubicelo arba nepadaugintų CD34- ląstelių) tapatybę (2 diagrama).
- Nuimkite apsauginį maišelį ir apžiūrėkite, ar atšildytame infuziniame maišelyje nematyti ląstelių agregatų. Jeigu dispersijoje matyti ląstelių agregatų, palengva pamaišykite maišelio turinį – atsargiai maišant ranka, nedideli ląstelių agregatai turėtų išsisklaidyti. Likę agregatai bus veiksmingai pašalinti leidžiant dispersiją per filtrą prieš infuziją.
- Atšildytą ir apžiūrėtą maišelį būtina nedelsiant sulašinti į veną naudojantis gravitacijos jėga, maždaug 10–20 ml per minutę greičiu. Zemcelpro išlieka stabilus 15–30 °C temperatūroje iki 1

valandos nuo atšildymo pabaigos.

- Prieš infuziją pripildykite vamzdelį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
 - Į veną sulašinkite visą infuzinio maišelio turinį (20 ml viename maišelyje).
 - Du kartus praskalaukite infuzinį maišelį 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, per vamzdelį prileisdami jo į maišelį, kad pacientui į veną būtų suleistos visos ląstelės.
- Infuzijos procedūrą reikia pakartoti su kitais maišeliais. Nepradėkite kito maišelio infuzijos, kol nenustatyta, kad ankstesnis maišelis buvo saugiai suleistas į veną.

Jeigu Zemcelpro infuzinis maišelis apgadintas, prakiuręs arba kitaip pažeistas, nenaudokite jo.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atvejui

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Zemcelpro, reikia dezinfekuoti tinkamu definezkančiu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Zemcelpro (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Airija
Tel. 353 1 905 3140
El. paštas info@cordexbio.com

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1960/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, todėl registruotojas privalo pateikti PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti Zemcelpro veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, sergančius piktybinėmis hematologinėmis ligomis, dėl kurių jiems būtina persodinti alogenines hematopoetines kamienines ląsteles po mieloabliacinio kondicionavimo, nesant pacientui tinkamų kitų rūšių donorinių ląstelių, registruotojas privalo pateikti tyrimo ECT-001-CB.002 – II fazės atviro tyrimo, kuriuo siekiama įvertinti naudojant ECT-001 padaugintų virkštelės kraujo ląstelių transplantacijos poveikį gydant pacientus, kuriems diagnozuota didelės rizikos ūminė leukemija / mielodisplazija, galutinius rezultatus.	2026 m. vasario 28 d.
Siekdamas patvirtinti Zemcelpro veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, sergančius piktybinėmis hematologinėmis ligomis, dėl kurių jiems būtina persodinti alogenines hematopoetines kamienines ląsteles po mieloabliacinio kondicionavimo, nesant pacientui tinkamų kitų rūšių donorinių ląstelių, registruotojas privalo pateikti tyrimo ECT-001-CB.004 – II fazės atviro tyrimo, kuriuo siekiama įvertinti naudojant ECT-001 padaugintų virkštelės kraujo ląstelių transplantacijos poveikį gydant pacientus, kuriems diagnozuota didelės ir labai didelės rizikos ūminė leukemija / mielodisplazija, galutinius rezultatus.	2026 m. rugpjūčio 31 d.
Siekdamas patvirtinti Zemcelpro veiksmingumą ir saugumą gydant 18–21 metų pacientus, sergančius piktybinėmis hematologinėmis ligomis, dėl kurių jiems būtina persodinti alogenines hematopoetines kamienines ląsteles po mieloabliacinio kondicionavimo, nesant pacientui tinkamų kitų rūšių donorinių ląstelių, registruotojas privalo pagal suderintą protokolą atlikti tyrimą ECT-001-CB.010 – perspektyvinį, atsitiktinių imčių. II fazės tyrimą, kuriuo siekiama įvertinti alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos, naudojant padaugintų virkštelės kraujo ląstelių transplantatą ECT-001-CB, be seroterapijos poveikį, palyginti su kitu kamieninių ląstelių šaltiniu, gydant vaikus, kuriems diagnozuota didelės rizikos / atspari / recidyvavusi ūminė mieloidinė leukemija, ir pateikti 18–21 metų pacientų pogrupio duomenų analizės rezultatus.	2030 m. birželio 30 d.
Siekdamas patvirtinti Zemcelpro veiksmingumą ir saugumą, taip pat išsamiau įvertinti dozės parametrus, taikytus suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota didelės ir labai didelės rizikos ūminė leukemija / MDS, registruotojas privalo pateikti pagal suderintą protokolą atlikto tyrimo ECT-001-CB.011 – daugiacentrio, perspektyvinio, atsitiktinių imčių, atviro III fazės tyrimo, kuriuo būtų palygintas ECT-001-CB (naudojant ECT-001 padaugintų virkštelės kraujo ląstelių) transplantacijos ir geriausio alternatyvaus kamieninių ląstelių šaltinio transplantacijos poveikis gydant pacientus, kuriems diagnozuota didelės rizikos ūminė leukemija / mielodisplazija, rezultatus.	2030 m. birželio 30 d.
Siekdamas patvirtinti Zemcelpro veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, sergančius piktybinėmis hematologinėmis ligomis, dėl kurių jiems būtina persodinti alogenines hematopoetines kamienines ląsteles po mieloabliacinio kondicionavimo, nesant pacientui tinkamų kitų rūšių donorinių ląstelių, registruotojas privalo pagal suderintą protokolą atlikti perspektyvinį, neintervencinį tyrimą, pagrįstą registro duomenimis, ir pateikti jo rezultatus, taip pat įvertinti kiekvienam į tyrimą įtrauktam pacientui pagamintos Zemcelpro serijos dozės parametrus.	2031 m. birželio 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ ANT APSAUGINIO KREPŠIO, KURIUO APSAUGOTI ABU LAŠTELIŲ KOMPONENTAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių, paimtų iš donuoto virkštelės kraujo. Šis vaistas sudarytas iš dviejų ląstelių komponentų;

- 1) dorokubicelo (padaugintos CD34+ ląstelės) sudėtyje yra $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml infuzinės dispersijos;
- 2) nepadaugintų CD34- ląstelių komponento sudėtyje yra $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinės dispersijos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra žmogaus albumino tirpalo, dimetilsulfoksido, natrio chlorido, kalio chlorido (E508), natrio gliukonato (E576), natrio acetato (E262) ir magnio chlorido (E511). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra iki 4 maišelių padaugintų CD34+ ląstelių ir 4 maišeliai nepadaugintų CD34- ląstelių.

Kiekis: 20 ml viename maišelyje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną per centrinės venos kateterį

Lašinti į veną, naudojantis gravitacijos jėga.

Negalima naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.

Prijunkite infuzinį maišelį prie vamzdelio be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 μ m).

Prieš pradėdami infuziją, patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka duomenis ant infuzinio maišelio.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pirmiausia reikia sulašinti visus dorokubicelo maišelius.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atšildyto vaisto tinkamumo laikas – 1 val. 15–30 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti žemesnėje kaip -150 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol jo nevirtosite. Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Airija
Tel. 353 1 905 3140
El. paštas info@cordexbio.com

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1960/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Recipientų identifikaciniai duomenys:
CBU identifikacinis kodas:
Serija:

Gimimo data:
ABO/Rh:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtinai.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS (METALINĖS KASETĖS)

DOROKUBICELAS (PADAUGINTOS CD34+ LĄSTELĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Dorokubicelo (padaugintos CD34+ ląstelės) sudėtyje yra $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml infuzinės dispersijos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra žmogaus albumino tirpalo, dimetilsulfoksido, natrio chlorido, kalio chlorido (E508), natrio gliukonato (E576), natrio acetato (E262) ir magnio chlorido (E511). **Daugiau** informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Maišelis X/4 su padaugintomis CD34+ ląstelėmis

Kiekis: 20 ml viename maišelyje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną per centrinės venos kateterį

Lašinti į veną, naudojantis gravitacijos jėga.

Negalima naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.

Prijunkite infuzinį maišelį prie vamzdelio be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 μm).

Prieš pradėdami infuziją, patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka duomenis ant infuzinio maišelio.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Sulašinti PIRMIAUSIA.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atšildyto vaisto tinkamumo laikas – 1 val. 15–30 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti žemesnėje kaip -150 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol jo nevirtosite. Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Airija
Tel. 353 1 905 3140
El. paštas info@cordexbio.com

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1960/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Recipientų identifikaciniai duomenys:
CBU identifikacinis kodas:
Serija:

Gimimo data:
ABO/Rh:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS (METALINĖS KASETĖS)

NEPADAUGINTŲ CD34- LĄSTELIŲ KOMPONENTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Nepadaugintų CD34- ląstelių komponento sudėtyje yra $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinės dispersijos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra žmogaus albumino tirpalo, dimetilsulfoksido, natrio chlorido, kalio chlorido (E508), natrio gliukonato (E576), natrio acetato (E262) ir magnio chlorido (E511). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Maišelis X/4 su nepadaugintomis CD34- ląstelėmis.

Kiekis: 20 ml viename maišelyje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną per centrinės venos kateterį

Lašinti į veną, naudojantis gravitacijos jėga.

Negalima naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.

Prijunkite infuzinį maišelį prie vamzdelio be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 μm).

Prieš pradėdami infuziją, patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka duomenis ant infuzinio maišelio.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Sulašinti į veną PO TO, kai jau sulašinti visi dorokubicelo maišeliai

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atšildyto vaisto tinkamumo laikas – 1 val. 15–30 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti žemesnėje kaip -150 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol jo nevirtosite. Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Cortex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Airija
Tel. 353 1 905 3140
El. paštas info@cordexbio.com

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1960/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Recipientų identifikaciniai duomenys:
CBU identifikacinis kodas:
Serija:

Gimimo data:
ABO/Rh:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

INFUZINIO MAIŠELIO ETIKETĖ – DOROKUBICELAS (PADAUGINTOS CD34+ LĄSTELĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Dorokubicelo (padaugintos CD34+ ląstelės) sudėtyje yra $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml infuzinės dispersijos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra žmogaus albumino tirpalo, dimetilsulfoksido, natrio chlorido, kalio chlorido (E508), natrio gliukonato (E576), natrio acetato (E262) ir magnio chlorido (E511). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

1 iš 4 dorokubicelo maišelių
20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną per centrinės venos kateterį. Lašinti į veną, naudojantis gravitacijos jėga.

Negalima naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.

Prijunkite infuzinį maišelį prie vamzdelio be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 μ m).

Prieš pradėdami infuziją, patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka duomenis ant infuzinio maišelio.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Sulašinti pirmiausia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atšildyto vaisto tinkamumo laikas – 1 val. 15–30 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti žemesnėje kaip -150 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol jo nevirtosite. Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Airija
Tel. 353 1 905 3140
El. paštas info@cordexbio.com

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1960/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Recipiento identifikaciniai duomenys:
CBU identifikacinis kodas:
Serija:

Gimimo data:
ABO/Rh:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

INFUZINIO MAIŠELIO ETIKETĖ – NEPADAUGINTŲ CD34- LĄSTELIŲ KOMPONENTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Nepadaugintų CD34- ląstelių komponento sudėtyje yra $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinės dispersijos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra žmogaus albumino tirpalo, dimetilsulfoksido, natrio chlorido, kalio chlorido (E508), natrio gliukonato (E576), natrio acetato (E262) ir magnio chlorido (E511). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

1 iš 4 nepadaugintų CD34- ląstelių maišelių
20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną per centrinės venos kateterį

Lašinti į veną, naudojantis gravitacijos jėga.

Negalima naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.

Prijunkite infuzinį maišelį prie vamzdelio be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 µm).

Prieš pradėdami infuziją, patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka duomenis ant infuzinio maišelio.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Sulašinti į veną PO TO, kai jau sulašinti visi dorokubicelo maišeliai

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atšildyto vaisto tinkamumo laikas – 1 val. 15–30 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti žemesnėje kaip -150 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol jo nevirtosite. Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Airija
Tel. 353 1 905 3140
El. paštas info@cordexbio.com

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1960/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Recipientų identifikaciniai duomenys:
CBU identifikacinis kodas:
Serija:

Gimimo data:
ABO/Rh:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml infuzinė dispersija

dorokubicelas / nepadaugintos CD34- ląstelės.

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zemcelpro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina, prieš vartojant Zemcelpro
3. Kaip vartoti Zemcelpro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zemcelpro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zemcelpro ir kam jis vartojamas

Zemcelpro yra kraujo ląstelių terapijos preparatas. Šis vaistas yra pagamintas būtent jums iš žmogaus kraujo kamieninių ląstelių (kraujo ląstelių, kurios gali išsivystyti į bet kurios rūšies kraujo ląsteles), paimtų iš donoto virkštelės kraujo. Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos dorokubicelo ir nepakeistų donorinių ląstelių (vadinamų CD34- ląstelėmis).

Zemcelpro gydomi kraujo vėžiu sergantys suaugusieji, kuriems po chemoterapijos reikia persodinti kraujo kamienines ląsteles, kuriems nerasta tinkamo donoro.

Kaip veikia Zemcelpro

Šio vaisto sudėtyje esančios kraujo kamieninės ląstelės pakeistos ir padaugintos laboratorijoje. Taip užtikrinama, kad jų poveikis gydant jus būtų optimalus. Prieš suleidžiant šio vaisto infuziją, jums bus taikoma chemoterapija, kad būtų sunaikintos jūsų kraujyje esančios vėžinės ląstelės. Tada, kai Jums į veną bus sulašintas Zemcelpro, naujosios šio vaisto sudėtyje esančios kamieninės ląstelės pakeis jūsų kamienines ląsteles. Tai padės jūsų imuninei sistemai (natūraliai organizmo apsaugai) apsaugoti jus nuo kraujo vėžio arba kovoti su juo.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip veikia Zemcelpro arba kodėl jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į savo gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zemcelpro

Zemcelpro skirti draudžiama:

- jeigu yra alergija bent kuriai iš šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu netoleruojate atitinkamo chemoterapinio gydymo prieš atliekant Zemcelpro infuziją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Zemcelpro pagamintas būtent jums iš donorinių kraujo ląstelių ir turi būti suleistas tik jums.

Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- pastebėtumėte, kad jums pasireiškiantys vėžio simptomai (pvz., karščiavimas, silpnumas, dantenų kraujavimas ar kraujosruvos) sunkėja;
- jums pasireikštų infekcijų požymiai (pvz., karščiavimas, kosulys, šaltkrėtis, gerklės skausmas).

Jūsų gydytojas paklausys jūsų plaučius, širdį, patikrins kraujospūdį, taip pat atliks kraujo tyrimą jūsų bendrai sveikatos būklei įvertinti ir patikrins, ar jums diagnozuota leukemija (kraujo vėžys) progresuoja.

Atliekant Zemcelpro infuziją arba ją atlikus

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų požymių ir simptomų:

- krūtinės užgulimas, kosulys, rijimo sutrikimas, svaigulys, pagreitėjęs širdies plakimas, patinimas, išbėrimas, niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas atliekant šio vaisto infuziją arba ją atlikus. Tai gali būti rimtų alerginių arba su infuzija susijusių reakcijų simptomai, dėl kurių gydymą gali reikėti laikinai arba visiškai nutraukti (žr. 3 skyrių „Kaip atliekama Zemcelpro infuzija“);
- karščiavimas, kuris gali būti infekcijos simptomas. Po gydymo Zemcelpro 3–4 savaites du kartus per parą matuokitės temperatūrą. Jeigu jūsų kūno temperatūra pakiltų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, nes kai kurios infekcijos gali būti pavojingos gyvybei;
- viduriavimas, karščiavimas, išbėrimas, nepaaiškinamas kūno svorio didėjimas arba pageltusios akys (gelta). Tai gali būti rimtų sutrikimų, vadinamų transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL) arba prigijimo sindromo, simptomai. Jie gali būti pavojingi gyvybei ir gali prireikti jums taikyti papildomą gydymą;
- bendra prasta savijauta, padidėję limfmazgiai, kūno svorio mažėjimas arba odos ir akių pageltimas. Tai gali būti antrinio vėžio, pvz., potransplantacinio limfoproliferacinio sutrikimo, požymiai. Jūsų gydytojas gali paskirti jums papildomų tyrimų;
- dusulys, skausmas krūtinės srityje, karščiavimas, kraujas skrepliuose gali būti plaučių alveolinės hemoragijos (PAH) požymiai. PAH gali kelti pavojų gyvybei, dėl to pacientui gali reikėti taikyti papildomą gydymą;
- dusulys, kosulys ir karščiavimas gali būti pneumonito (plaučių uždegimo) požymiai. Pneumonitas, įskaitant kriptogeninę organizuojančią pneumoniją (KOP) ir idiopatinį plaučių sindromą (IPS), gali kelti pavojų gyvybei, todėl gali reikėti taikyti papildomą gydymą;
- pasikartojančios infekcijos gali būti hipogamaglobulinemijos požymiai, dėl to gali reikėti taikyti papildomą gydymą;
- gelta, skausmas kepenų srityje (po šonkauliais dešinėje pusėje), skystis pilvo ertmėje ir staigus kūno svorio padidėjimas gali būti venų okliuzinės ligos požymiai, todėl gali reikėti taikyti specifinį gydymą;
- vėmimas, viduriavimas su krauju, pilvo skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis ir galvos skausmas gali būti hemolizinio ureminio sindromo (HUS) požymiai;
- stiprus ar dažnas kraujavimas arba infekcijos gali būti transplantato nepakankamumo – gyvybei pavojingos būklės, kurią būtina nedelsiant išsamiai įvertinti, – požymis.

Zemcelpro gaminamas iš donuoto žmogaus kraujo. Su kai kuriais žmogaus kraujo produktais galima perduoti tam tikrus virusus (pvz., ŽIV, hepatitą B ar C) arba jie gali kelti teorinę riziką, susijusią su donoru (pvz., piktybinėmis ar genetinėmis ligomis), nors tokia rizika yra nedidelė. Siekiant sumažinti šią riziką, dėl virusų tiriami tiek donorai, tiek donuotas kraujas. Jeigu jums iškiltų abejonių dėl šios rizikos, pasikalbėkite su savo gydytoju.

Atlikus Zemcelpro infuziją, gydytojas reguliariai tikrins jūsų kraujo ląstelių skaičių, nes jūsų kraujyje gali sumažėti kraujo ląstelių ir kitų kraujo komponentų.

Pasitarkite su savo gydytoju, prieš svarstydami galimybę donuoti kraujo, organus, audinius ar ląsteles.

Vaikams ir paaugliams

Zemcelpro nerekomenduojama gydyti vaikų ir paauglių iki 18 metų, nes sukaupia mažai patirties gydant šios amžiaus grupės pacientus.

Kiti vaistai ir Zemcelpro

Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant gyvąsias vakcinas ir vaistus, įsigytus be recepto, nes kiti vaistai gali turėti įtakos Zemcelpro veikimui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Zemcelpro nerekomenduojama vartoti nėštumo ar žindymo laikotarpiu.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Zemcelpro poveikis nėštumo metu nežinomas. Šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam Jūsų vaikui ar naujagimiui / kūdikiui.

- Jeigu po gydymo šiuo vaistu pastotumėte arba suprastumėte, kad galbūt pastojote, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu esate vaisinga moteris, prieš pradedant gydymą jums bus atliktas nėštumo tyrimas. Zemcelpro infuziją galima atlikti tik tuo atveju, jeigu nėštumo tyrimo rezultatas neigiamas.

Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Šis vaistas gali pakenkti žindomam kūdikiui.

Kontracepcija

Vaisingos moterys ir vyrai, kuriems suleista Zemcelpro, turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus. Pasitarkite apie juos su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar Zemcelpro veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kartu su Zemcelpro vartojami vaistai gali sukelti nuovargį arba sumažinti budrumą. Šiame pradiniam etape patariama nevairuoti ir neužsiimti pavojinga profesine ar kita veikla, pvz., nevaldyti galingų ar galimai pavojingų mechanizmų.

Zemcelpro sudėtyje yra natrio, kalio ir dimetilsulfoksido (DMSO)

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra 477 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 24 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Atliekant infuziją, jūs turėtumėte būti atidžiai stebimas (-a).

Vienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1,3 mmol (50 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto sudėtyje taip pat yra dimetilsulfoksido (DMSO), kuris gali sukelti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas.

3. Kaip atliekama Zemcelpro infuzija

Zemcelpro infuziją atlieka gydytojas specializuotame transplantacijos centre.

Gydymas Zemcelpro yra vienkartinė procedūra. Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, jūsų gydytojas paskirs jums tam tikrą gydymą, vadinamą kondicionavimo režimu, kad paruoštų jūsų organizmą kamieninių ląstelių transplantacijai.

Likus 30–60 minučių iki Zemcelpro infuzijos, jums gali būti paskirta kitų vaistų. Taip siekiama padėti išvengti su infuzija susijusių reakcijų ir karščiavimo (žr. 2 skyrių „Kas žinotina, prieš atliekant Zemcelpro infuziją“). Tuo tikslu gali būti paskirti antipiretikai (vaistai nuo karščiavimo), histamino antagonistai (vaistai nuo alergijos) ir antiemetikai (vaistai nuo pykinimo ir vėmimo). Siekiant sumažinti su infuzija susijusios reakcijos galimybę, jums taip pat gali būti paskirti kortikosteroidai.

Kaip atliekama Zemcelpro infuzija

- Jūsų gydytojas patikrins, ar ant Zemcelpro infuzinių maišelių pateikti paciento identifikatoriai atitinka jūsų duomenis.
- Jūsų gydytojas atliks jums šio vaisto infuziją – per vamzdelį suleis jį jums į veną.
- Jums bus suleisti 1–4 maišeliai su veikliąja medžiaga (dorokubicelu, kuris sudarytas iš laboratorijoje užaugintų ir padaugintų ląstelių; tai yra padaugintas komponentas), o po to bus sulašinti 4 maišeliai su nepakeistomis donorinėmis ląstelėmis (tai yra nepadaugintas komponentas). Infuzijos laikas bus skirtingas, bet paprastai kiekvienas maišelis suleidžiamas greičiau nei per 15 minučių.
- Atliekant infuziją, jūsų gydytojas tikrins, ar jums nepasireiškia kvėpavimo sunkumai ar svaigulys (galimi alerginės reakcijos simptomai) (žr. 2 skyrių „Kas žinotina, prieš atliekant Zemcelpro infuziją“). Tam tikrais atvejais Zemcelpro infuzija gali būti laikinai sustabdyta.

Po Zemcelpro infuzijos

Atliekant transplantacijos procedūrą, jums bus paskirtas vaistas, kuriuo siekiama sumažinti transplantato prieš šeiminingą ligos (TPŠL) – komplikacijos, kuri pasireiškia, kai virkštelės kraujotakos kamieninės ląstelės atpažįsta paciento organizmą kaip svetimą ir jį „atakuoja“, – riziką. Iš pradžių tas vaistas gali būti suleistas per centrinės venos kateterį (į stambią veną įvestą ploną vamzdelį, dar vadinamą centrine linija), o vėliau, kai jau galėsite gerti vaistus, jis gali būti pakeistas tabletės formos vaistu.

Taip pat jums bus paskirtas vaistas, kuris padės jūsų kraujotakos ląstelėms kuo greičiau atsistatyti ir paskatins kaulų čiulpus gaminti baltąsias kraujotakos ląsteles, kurios yra būtinos kovojant su infekcijomis ir siekiant užkirsti joms kelią. Šis vaistas bus suleistas jums per centrinę liniją arba sušvirkštas po oda kitą dieną po Zemcelpro infuzijos. Šis vaistas bus leidžiamas jums kiekvieną dieną, kol atsistatys jūsų baltųjų kraujotakos ląstelių kiekis.

Prieš atliekant Zemcelpro infuziją ir po jos

Jūsų gydytojas rekomenduos jums savaitę iki infuzijos, kol jums bus taikomas kondicionavimo režimas, ir 3–4 savaites po Zemcelpro infuzijos praleisti ligoninėje. Po hospitalizacijos gydytojas paprašys jūsų reguliariai atvykti tolesnio stebėjimo tikslais. Tai būtina tam, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar jums taikomas gydymas yra veiksmingas, ir galėtų padėti jums, jeigu jums pasireikštų koks nors šalutinis poveikis.

Praleidę vizitui paskirtą laiką, kuo skubiau susisieki su savo gydytoju arba ligonine, kad jums būtų paskirtas kitas laikas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Prieš pradėdamas gydymą, jūsų gydytojas aptars su jumis šio vaisto vartojimo keliamą riziką.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu po Zemcelpro infuzijos jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- neįprastai sumažėjęs baltųjų kraujotakos ląstelių limfocitų skaičius (limfopenija). Dėl to gali padidėti infekcijos rizika;

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė). Galimi požymiai – išblyškusi oda, silpnumas ir dusulys;
- neįprastai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių neutrofilų skaičius (neutropenija). Dėl to gali padidėti infekcijos rizika;
- sumažėjęs trombocitų – kraujui krešėti padedančių komponentų – skaičius (trombocitopenija). Galimi požymiai – gausus arba ilgalaikis kraujavimas ir kraujosruvos;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija);
- neįprastai mažas neutrofilų kiekis ir karščiavimas (febrilinė neutropenija);
- transplantato prieš šeimininką liga (kai persodintos ląstelės „atakuoja“ paciento organizmo ląsteles). Galimi simptomai – išbėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, įskaitant tuštinimąsi išmatomis su krauju;
- dažnos ir nuolatinės infekcijos dėl sumažėjusio antikūnų kiekio kraujyje (hipogamaglobulinemija);
- prigijimo sindromas (kamieninių ląstelių persodinimo komplikacija). Galimi simptomai – kosulys, karščiavimas, dusulys, išbėrimas;
- bakterijų sukeltos infekcijos;
- virusų sukeltos infekcijos;
- pneumonija (plaučių infekcija), sukelianti dusulį, skausmą krūtinės srityje, karščiavimą, kosulį;
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija).

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Toliau išvardyti kiti šalutinio poveikio reiškiniai. Jeigu šie šalutinio poveikio reiškiniai taptų sunkūs arba keltų rimtų pasekmių pavojų, nedelsdami praneškite apie tai savo gydytojui.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- pykinimas;
- skausmas burnoje, kraujavimas burnoje, dantenų uždegimas (stomatitas);
- pilvo skausmas;
- karščiavimas (pireksija);
- nuovargis;
- kepenų liga, dėl kurios užsikemša jų kraujagyslės (venų okliuzinė kepenų liga). Galimi simptomai – gelta, skausmas kepenų srityje (po šonkauliais dešinėje pusėje), skystis pilvo ertmėje, svorio padidėjimas;
- grybelių sukeltos infekcijos;
- kraujo tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos (sumažėjęs CD34 limfocitų skaičius, sumažėjęs imunoglobulinų kiekis);
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje (padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis). Tai gali būti sutrikusios kepenų veiklos požymis;
- sumažėjęs apetitas;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija);
- sumažėjęs kalio (hipokalemija) ir fosforo (hipofosfatemija) kiekis kraujyje. Tai gali būti sutrikusios inkstų veiklos požymiai;
- kaulų skausmas;
- raumenų silpnumas;
- nekontroliuojamas padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (potransplantacinis limfoproliferacinis sutrikimas). Galimi požymiai – padidėję limfmazgiai, karščiavimas, naktinis prakaitavimas, kūno svorio mažėjimas, nuovargis, bendra prasta savijauta;
- galvos skausmas;
- ūminis inkstų pažeidimas. Galimi inkstų veiklos sutrikimo požymiai – labai sumažėjęs šlapimo kiekis arba jo nebuvimas, kojų ir pėdų patinimas, nuovargis, dusulys, sumišimas, pykinimas;
- šlapimo pūslės uždegimas, kuris sukelia kraujavimą (hemoraginis cistitas). Galimi simptomai – kraujas šlapime, kraujo krešuliai šlapime, skausmingas šlapinimasis, karščiavimas, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis arba negalėjimas pasišlapinti;

- plaučių uždegimas (kriptogeninė organizuojanti pneumonija, KOP [pneumonitas]). Galimi simptomai – dusulys, sausas kosulys, karščiavimas, nuovargis, sumažėjęs apetitas;
- kraujavimas iš nosies;
- kraujavimas plaučiuose (plaučių alveolinė hemoragija, PAH). Galimi simptomai – kosulys, karščiavimas, skausmas krūtinės srityje, atsikosėjimas krauju;
- plaučių kraujagyslių užsikimšimas (plaučių embolija). Galimi požymiai – staiga pasireiškiantis dusulys, skausmas krūtinės srityje, nerimas, karščiavimas, kosulys;
- odos išbėrimas (makulopapulinis išbėrimas);
- smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas (mikroangiopatija). Galimi simptomai – skausmas krūtinės srityje, nemalonūs pojūčiai, dusulys, nuovargis;
- transplantato nepakankamumas. Galimi simptomai – stiprus ar dažnas kraujavimas arba sunkios ar dažnos infekcijos;
- vėmimas, viduriavimas su krauju, pilvo skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis ir galvos skausmas gali būti hemolizinio ureminio sindromo (HUS) požymiai.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- nuovargis arba silpnumas, išblyškusi oda ir be rimtos priežasties susidarančios kraujosruvos arba prasidedantis kraujavimas gali būti sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio arba nedidelių trombų susidarymo (autoimuninės hemolizinės anemijos, citopenijos, trombozinės mikroangiopatijos) požymiai;
- skausmas krūtinės srityje, sutrikęs širdies ritmas, širdį supančių audinių uždegimas arba susilpnėjusi širdies veikla ir dusulys (krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, prieširdžių plazdėjimas, perikarditas, dešiniojo skilvelio disfunkcija);
- dažnos infekcijos, nuovargis ir be rimtos priežasties susidarančios kraujosruvos arba prasidedantis kraujavimas gali būti kaulų čiulpų nepakankamumo arba pakitusių ląstelių genų (aplazijos, citogenetinės anomalijos) požymiai;
- klausos susilpnėjimas (hipoakuzija);
- nuovargis arba silpnumas, noras valgyti druską gali būti sumažėjusio hormono, kurį išskiria virš inkstų esančios liaukos, kiekio (antinksčių nepakankamumo) požymiai;
- pilvo skausmas arba spazmai, viduriavimas ar vidurių užkietėjimas, svorio mažėjimas arba sumažėjęs apetitas gali būti žarnyno veiklos sutrikimo (išangės stenozės, kolito, enterokolito, tuščiosios žarnos perforacijos, malabsorbcijos, žarnų pneumatozės) požymiai;
- patinimas, nuovargis ir skausminga burnos / žarnyno gleivinė (generalizuota edema, negalavimas, gleivinės uždegimas);
- pageltusios akys (gelta), patamsėjęs šlapimas gali būti hiperbilirubinemijos požymiai;
- kraujo rodiklių arba plaučių ar širdies veiklos pokyčiai (padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, sumažėjęs bilirubino kiekis kraujyje, sumažėjęs anglies monoksido pernašos faktorius, teigiamas CMV tyrimo rezultatas, pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs neutrofilų skaičius);
- troškulys arba džiūstanti burna, svaigstanti galva arba sumišimas, galvos skausmas arba pykinimas gali būti organizme sumažėjusio skysčių kiekio arba sumažėjusio druskos kiekio kraujyje požymiai (dehidracija, hiponatremija);
- mirštantys odos ar raumenų audiniai (minkštųjų audinių nekrozė);
- staiga pasireiškiantis silpnumas arba sustingimas, negalėjimas normaliai kalbėti ar suprasti, sumišimas gali būti insulto arba smegenų veiklos sutrikimų (cerebrovaskulinio įvykio, encefalopatijos) požymiai;
- sumišimas, sutrikusi orientacija arba įkyrios mintys / nuolat kartojami veiksmai (delyras, obsesinis kompulsinis sutrikimas);
- patinimas, sumažėjęs šlapimo kiekis, padidėjęs kraujospūdis gali būti smulkių trombų sukeltų inkstų pažeidimų (tik inkstus apimančios trombinės mikroangiopatijos) požymiai;
- dusulys, skausmas krūtinės srityje arba kosulys gali būti plaučių uždegimo, skysčių kaupimosi plaučiuose arba plaučių kolapso (idiopatinio pneumonijos sindromo (pneumonito), plaučių infiltracijos, pneumotorakso) požymiai;

- paraudusi uždegimo apimta oda, niežėjimas arba deginimo pojūtis, išbėrimas gali būti egzemos, akneforminio dermatito, prurito požymiai;
- visos gaubtinės žarnos arba jos dalies chirurginis pašalinimas (kolektomija);
- svaigulys, nuovargis, miglotas matymas ir lokalizuotas patinimas, gumbas arba kraujosruvos gali būti sumažėjusio kraujospūdžio ir nespecifinių kraujospūdžio sutrikimų, hematomos, hipotenzijos, ortostatinės hipotenzijos požymiai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zemcelpro

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams ir vaistininkams.

Ant infuzinio maišelio etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ir transportuoti žemesnėje kaip -150 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol nesate pasirengę jo vartoti. Suvartoti per 1 valandą nuo atšildymo. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti.

Nevartokite šio vaisto, jeigu infuzinis maišelis pažeistas arba prakiuręs.

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl biologinės kilmės atliekų tvarkymo.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zemcelpro sudėtis

Zemcelpro yra kriogeniškai užkonservuotas alogeninių hematopoetinių (kraujodaros) kamieninių ir progenitorinių ląstelių (ląstelių pirmtakų) terapijos vaistas, sudarytas iš dviejų ląstelių komponentų, t. y. padauginto ir nepadauginto komponentų, kurie abu gauti iš to paties konkrečiam pacientui skirto virkštelės kraujo vieneto (angl. *cord blood unit*, CBU).

- Padaugintas komponentas, vadinamas dorokubicelu (t. y. padaugintos CD34+ ląstelės), sudarytas iš CD34+ frakcijos, padaugintos *ex-vivo* naudojant UM171. Šis komponentas supakuotas 1–4 infuziniuose maišeliuose, kuriuose yra ne mažiau kaip $0,23 \times 10^6$ gyvybingų CD34+ ląstelių/ml, suspenduotų dimetilsulfoksido (DMSO) tirpale.
- Nepadaugintas komponentas, vadinamas nepadaugintomis CD34- ląstelėmis, sudarytas iš CD34- frakcijos, iš kurių CD3+ ląstelės sudaro aktyvią frakciją. Šis komponentas supakuotas keturiuose maišeliuose, kuriuose yra ne mažiau kaip $0,53 \times 10^6$ gyvybingų CD3+ ląstelių/ml, suspenduotų dimetilsulfoksido (DMSO) tirpale.

Pagalbinės medžiagos yra žmogaus serumo albumino tirpalas, dimetilsulfoksidas, natrio chloridas, kalio chloridas (E508), natrio gliukonatas (E576), natrio acetatas (E262) ir magnio chloridas (E511). Žr. 2 skyrių „Zemcelpro sudėtyje yra natrio, kalio ir dimetilsulfoksido (DMSO)“.

Zemcelpro išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zemcelpro yra intraveninė infuzinė ląstelių dispersija.

Padaugintų CD34+ ląstelių komponentas yra bespalvė arba gelsva ląstelių dispersija. Nepadaugintų CD34- ląstelių komponentas yra rausva ląstelių dispersija.

Zemcelpro tiekiamas kaip viena individualiai gydymo procedūrai skirta dozė, kurią sudaro iki aštuonių (8) 20 ml infuzinių maišelių, keturi (4) maišeliai su nepadaugintomis CD34- ląstelėmis ir iki keturių (1–4) maišelių su dorokubicelu.

Registruotojas ir gamintojas

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Airija

Tel. 353 1 905 3140

El. paštas info@cordexbio.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolimesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Zemcelpro turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Zemcelpro turi būti transportuojamas talpykloje, kurioje palaikoma žemesnė kaip -150 °C temperatūra, ir jį tvarkant reikia dėvėti atitinkamą apsauginį chalātą ir pirštines.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Zemcelpro, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Zemcelpro sudaro du (2) alogeninių hematopoetinių ląstelių komponentai:

- dorokubicelas (padaugintos CD34+ ląstelės);
- nepadaugintos CD34- ląstelės.

Remiantis leidimo infuzijai pažymėjime (RfIC) patektu receptu, būtina patikrinti, kad esama tiek dorokubicelo maišelių (1–4 maišeliai) ir nepadaugintų CD34- ląstelių maišelių (visada 4 maišeliai), kiek jų reikia sulašinti pacientui į veną. RfIC skirtas abiem komponentams.

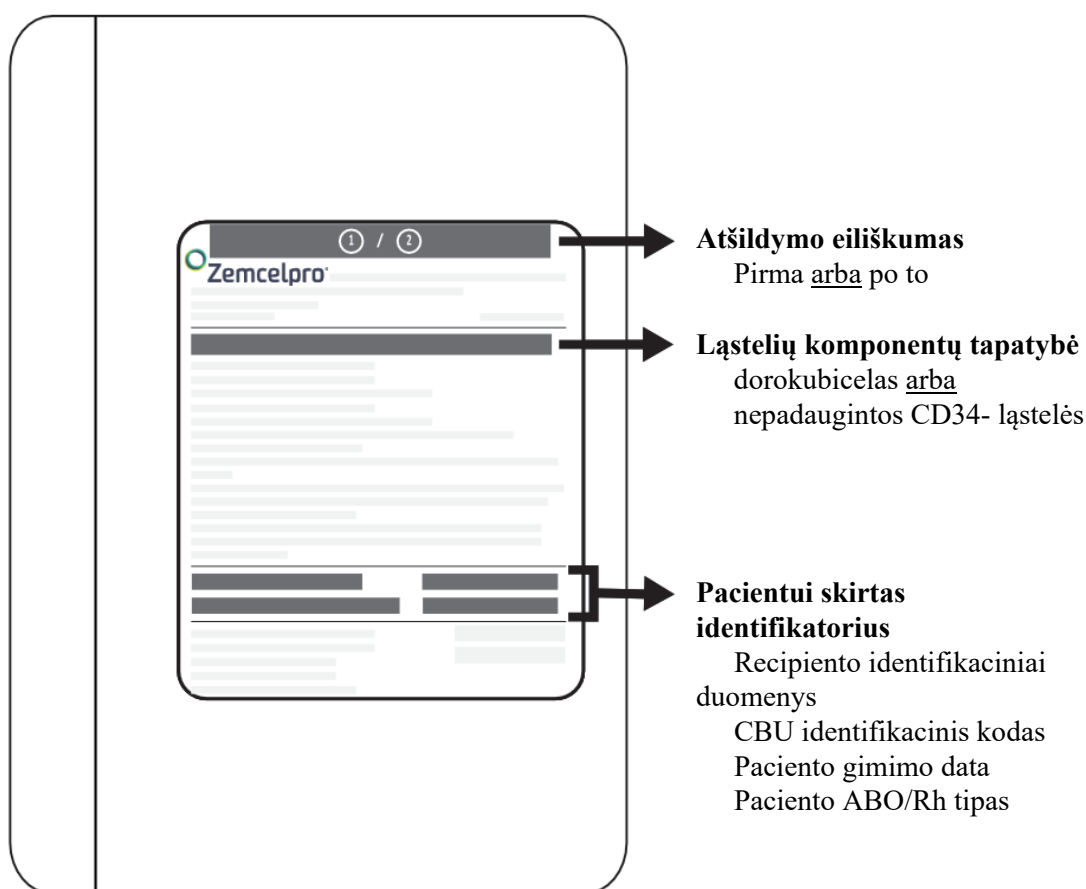
Pirmiausia atliekama dorokubicelo infuzija, tada suleidžiamos nepadaugintos CD34- ląstelės. Rekomenduojama nepadaugintų CD34- ląstelių infuziją atlikti tą pačią dieną, kaip ir dorokubicelo infuziją, bet ne vėliau kaip kitą dieną.

Suderinkite Zemcelpro atšildymo ir infuzijos laiką taip: iš anksto įsitikinkite, kad pacientas bus parengtas infuzijai, ir pakoreguokite Zemcelpro atšildymo pradžios laiką taip, kad vaistinis preparatas jau būtų paruoštas infuzijai, kai pacientas bus parengtas.

Atšildymas

Prieš atšildant Zemcelpro, patikrinkite paciento tapatybę ir maišelių, kuriuos reikia sulašinti pacientui į veną, skaičius pagal Išleidimo infuzijai pažymėjimą (RfIC). Visus paskirtus dorokubicelo maišelius atšildykite prieš nepadaugintų CD34- ląstelių maišelius. Maišelius atšildykite po vieną (1). Neatšildykite kito maišelio, kol nenustatyta, kad ankstesnis maišelis buvo saugiai suleistas į veną.

1 diagrama. Zemcelpro kasetė



- Išimkite kasetę iš kriogeninės saugyklos. Patikrinkite i) paciento tapatybę pagal paciento identifikatorius ant kasetės, taip pat ii) ląstelių komponentų (dorokubicelo arba nepadaugintų CD34- ląstelių) tapatybę (1 diagrama).
- Patikrinus kasetę, reikia nedelsiant iš jos išimti infuzinį maišelį. Patikrinkite i) paciento tapatybę pagal paciento identifikatorius ant infuzinio maišelio, taip pat ii) ląstelių komponentų (dorokubicelo arba nepadaugintų CD34- ląstelių) tapatybę (2 diagrama).
- Prieš atšildydami, apžiūrėkite infuzinį (-ius) maišelį (-ius), ar nėra įtrūkimų ar įplyšimų. Jeigu maišelis pažeistas, nenaudokite jo turinio infuzijai atlikti.
- Nedelsdami įdėkite infuzinį maišelį, neišėmę jo iš sandaraus apsauginio maišelio, į 37 °C temperatūros vandens vonelę. Susidarius pusiau skystai konsistencijai, pradėkite švelniai pirštais maigyti maišelį, kol jame neliks ledo kristalų. Visa vieno maišelio atšildymo procedūra trunka maždaug 2–5 minutes.
- Išimkite maišelį iš vandens vonelės. Atšildžius infuzinį maišelį, reikia kuo greičiau jo turinį sulašinti pacientui į veną. Nustatyta, kad 15–30 °C temperatūroje Zemcelpro išlieka stabilus iki 1 valandos. Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, negalima jo skiesti, plauti ar imti jo mėginių.
- Jeigu vaistinis preparatas ruošiamas ne prie paciento lovos, prie paciento lovos vaistinių preparatų reikia gabenti kambario temperatūroje ir uždarytoje dėžutėje / maišelyje, kad transportuojant vaistinis preparatas būtų apsaugotas.

Jeigu Zemcelpro infuzinis maišelis apgadintas, prakiuręs arba kitaip pažeistas, nenaudokite jo.

Skirimas

Kad būtų atlikta visa vienos Zemcelpro dozės infuzija, į veną reikia sulašinti paskirtą skaičių

dorokubicelo maišelių (1–4 maišeliai) ir nepadaugintų CD34- ląstelių maišelių (visada 4 maišeliai). Bendras infuzinių maišelių, kuriuos reikia sulašinti į veną, skaičius patvirtinamas atsižvelgiant į RfIC pateiktą pacientui skirtą informaciją.

Pirmiausia atliekama dorokubicelo infuzija, tada suleidžiamos nepadaugintos CD34- ląstelės. Rekomenduojama nepadaugintų CD34- ląstelių infuziją atlikti tą pačią dieną, kaip ir dorokubicelo infuziją, bet ne vėliau kaip kitą dieną.

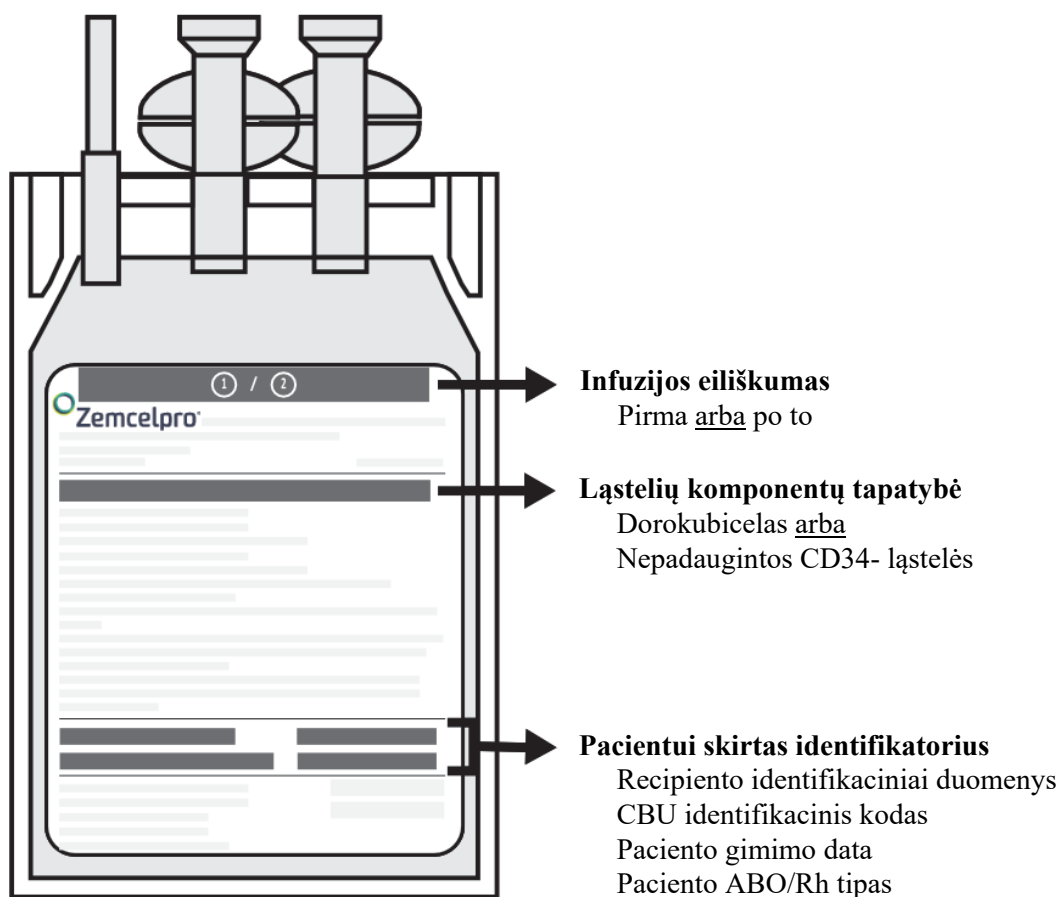
Jeigu dorokubicelo infuzija neatliekama, siekiant išvengti nepageidaujamos imuninės reakcijos, nepadaugintų CD34- ląstelių infuzijos negalima atlikti.

Pasireiškus reakcijai į infuziją, rekomenduojama pagal poreikį laikinai nutraukti infuziją ir pradėti taikyti pagalbines priemones (žr. 4.4 skyrių).

Prieš atliekant Zemcelpro infuziją, negalima jo skiesti, plauti ar imti jo mėginių.

Skirtas tik leisti į veną. Zemcelpro infuziją rekomenduojama atlikti per centrinę veną.

2 diagrama. Zemcelpro infuzinis maišelis



- Paruoškite infuzinę medžiagą. Turi būti naudojamas vamzdelis be latekso su standartiniu infuziniu filtru (170–260 µm). **NEGALIMA** naudoti leukocitų kiekį mažinančio filtro.
- Patikrinkite i) paciento tapatybę pagal paciento identifikatorius ant maišelio, taip pat ii) ląstelių komponentų (dorokubicelo arba nepadaugintų CD34- ląstelių) tapatybę (2 diagrama).
- Nuimkite apsauginį maišelį ir apžiūrėkite, ar atšildytame infuziniame maišelyje nematyti ląstelių agregatų. Jeigu dispersijoje matyti ląstelių agregatų, palengva pamaišykite maišelio turinį – atsargiai maišant ranka, nedideli ląstelių agregatai turėtų išsisklaidyti. Likę agregatai bus veiksmingai pašalinti leidžiant dispersiją per filtrą prieš infuziją.

- Atšildytą ir apžiūrėtą maišelį būtina nedelsiant sulašinti į veną naudojantis gravitacijos jėga, maždaug 10–20 ml per minutę greičiu. Zemcelpro išlieka stabilus 15–30 °C temperatūroje iki 1 valandos nuo atšildymo pabaigos.
 - Prieš infuziją pripildykite vamzdelį natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
 - Į veną sulašinkite visą infuzinio maišelio turinį (20 ml viename maišelyje).
 - Du kartus praskalaukite infuzinį maišelį 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, per vamzdelį prileisdami jo į maišelį, kad pacientui į veną būtų suleistos visos ląstelės.
- Infuzijos procedūrą reikia pakartoti su kitais maišeliais. Neatšildykite kito maišelio ir neatlikite kitos infuzijos, kol nenustatyta, kad ankstesnis maišelis buvo saugiai suleistas į veną.

Jeigu Zemcelpro infuzinis maišelis apgadintas, prakiuręs arba kitaip pažeistas, nenaudokite jo.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Zemcelpro, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visos medžiagos, kurios lietsi su Zemcelpro (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

IV PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS**

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginis registracijos pažymėjimas**

Išnagrinėję paraišką CHMP nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti išduoti sąlyginį registracijos pažymėjimą.