

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml dispersija infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1 Vispārējs apraksts

Zemcelpro ir kriokonservēta alogēna hematopoētisko cilmes un priekšteču šūnu terapija, kas satur divus šūnu komponentus, proti, pavairoto un nepavairoto komponentu, kuri abi iegūti no pacientam specifiskas nabassaites asiņu vienības (*cord blood unit*, CBU).

Pavairotais komponents, saukts par dorokubicelu, kas ir pavairotas CD34+ šūnas, sastāv no CD34+ frakcijas, kas pavairota *ex-vivo* UM171 klātbūtnē.

Nepavairoto komponentu, ko dēvē par nepavairotām CD34 šūnām, veido CD34- frakcija, no kuras aktīvā frakcija ir CD3+ šūnas.

### 2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

#### Dorokubicels (*dorocubice*l)

Katrs konkrētam pacientam paredzētais Zemcelpro infūzijas maiss satur no partijas atkarīgu *ex vivo* UM171 pavairotas CD34+ šūnu populācijas koncentrāciju. Zāles ir iepakotas ne vairāk kā četros infūzijas maisos, kas satur vismaz  $0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgu CD34+ šūnu/ml dispersiju infūzijām, kas suspendēta dimetilsulfoksīda (DMSO) šķīdumā.

Katrs infūzijas maiss satur 20 ml infūzijas dispersijas.

#### Nepavairotās CD34- šūnas (*Unexpanded CD34- cells*)

Katrs konkrētam pacientam paredzētais infūzijas maiss satur nepavairoto CD34- šūnu koncentrāciju, kas ir atkarīga no partijas. Zāles ir iepakotas četros infūzijas maisos, kas satur vismaz  $0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgu CD3+ šūnu/ml dispersiju infūzijai, kas suspendēta dimetilsulfoksīda (DMSO) šķīdumā.

Katrs infūzijas maiss satur 20 ml infūzijas dispersijas.

#### Kvantitatīva informācija

Kvantitatīvā informācija par zāļu katru šūnu komponentu, tostarp no partijas atkarīgo šūnu koncentrāciju un ievadāmo infūzijas maisu skaitu, ir sniegta infūzijas izlaides sertifikātā (*Release for infusion certificate*, RfIC), kas pievienots ārstēšanai paredzētajām zālēm. Abiem šūnu komponentiem ir viens RfIC (skatīt 6. apakšpunktu).

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur ne vairāk kā 477 mg nātrija, 50 mg kālija un 10 tilp. % DMSO vienā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām

Dorokubicels

Bezkrāsaina vai viegli dzeltenīga šūnu dispersija infūzijām.

Nepavairotās CD34- šūnas

Sarkanīga šūnu dispersija infūzijām.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Zemcelpro ir indicētas tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir hematoloģiski ļaundabīgi audzēji un kuriem pēc mieloablatīvas sagatavošanas terapijas ir vajadzīga alogēna asinsrades cilmes šūnu transplantācija, un kuriem nav pieejamas cita veida piemērotas donora šūnas.

#### 4.2 Devas un lietošanas veids

Zemcelpro drīkst ievadīt kvalificētā transplantācijas centrā ar kompetenci asinsrades cilmes šūnu transplantācijā ārsts, kuram ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā.

Devas

Ārstēšana sastāv no vienas infūzijas devas, kas satur pavairotu CD34+ šūnu 1–4 infūzijas maisos un nepavairotu CD34- šūnu 4 infūzijas maisos dispersiju infūzijām.

Mērķa deva ir no 0,4 līdz  $7,5 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/kg pavairotu CD34+ šūnu komponentam (dorokubicelam) un  $\geq 0,52 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/kg nepavairotu CD34- šūnu komponentam.

Papildu informāciju par devu skatīt pievienotajā infūzijas izlaides sertifikātā (*Release for infusion certificate*, RfIC).

Nabassaites asiņu vienības izvēle

Personai, kas paraksta zāles, ir jāatlasa eritrodepletētu nabassaites asiņu vienība (*cord blood unit*, CBU) pavairošanai, ievērojot minimālās prasības attiecībā uz cilvēka leukocītu antigēna (*human leukocyte antigen*, HLA) saskaņošanu un šūnu devu (t. i., iepriekš sasaldētu CD34 šūnu skaitu  $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg un kopējo nukleāro šūnu skaitu (*total nucleated cell*, TNC)  $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Ieteicams saskaņot vismaz 4 no 6 HLA (HLA-A antigēniem, HLA-B antigēniem un HLA-DRB1 alēlēm), un mērķis ir 6 no 8 HLA-atbilstēm (augstas izšķirtspējas tipizēšana). HLA tipizēšanas un nukleāro šūnu saturs katrai atsevišķai CBU, ko izmanto kā izejmateriālu Zemcelpro ražošanā, ir norādīts pievienotajā RfIC.

Pirms ārstēšanas mieloablatīvā sagatavošana (limfocītu skaitu samazinošā ķīmijterapija)

Saskaņā ar iestādes vadlīnijām ir jāievada atbilstoša mieloablatīva sagatavošanas terapijas shēma. Izvēlētajai terapijas shēmai jābūt ar augstu vai vidēju intensitāti, t. i., ar transplantāta sagatavošanas intensitātes (*transplant conditioning intensity*, TCI) rādītāju 2,5 un vairāk. Sagatavošanas terapijas

shēmu nedrīkst uzsākt pirms transplantācijas centrā netiek apstiprināta pacientam specifiska *Zemcelpro* pieejamība.

Sagatavošanas terapijas shēmas ietvaros nav ieteicams iekļaut antitimocitāro globulīnu (ATG) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Profilaktiskā un atbalstošā terapija transplantāta komplikāciju novēršanai

Profilaktiska un atbalstošā terapija transplantāta komplikāciju (piemēram, alotransplantācijas slimības (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD), infekcijas) novēršanai jāveic saskaņā ar iestādes vadlīnijām. Takrolima un mikofenolāta mofetila kombinācija ir ieteicamā GvHD profilakse.

Tūlītējā pēctransplantācijas periodā ieteicams ievadīt granulocītu koloniju stimulētājfaktoru (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), lai mazinātu neitropēnijas un infekcijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Premedikācija

Lai mazinātu infūzijas reakcijas iespējamību, saskaņā ar vietējām iestādes vadlīnijām 30–60 minūtes pirms abu *Zemcelpro* frakciju infūzijas ieteicams ievadīt pretdrudža līdzekļiem, histamīna antagonistiem un pretvemšanas līdzekļiem. Turklāt pirms *Zemcelpro* nepavairotā CD34-komponenta ievadīšanas ir ieteicama arī premedikācija ar kortikosteroīdiem, lai mazinātu infūzijas reakcijas iespējamību lielas HLA histosaderības gadījumā.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

*Zemcelpro* drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 65$  gadus veciem vai vecākiem), nav pierādīta.

##### *Nieru darbības traucējumi*

*Zemcelpro* netika pētītas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Lai noteiktu transplantāta piemērotību, jānovērtē, vai pacientiem nav nieru darbības traucējumu.

##### *Aknu darbības traucējumi*

*Zemcelpro* netika pētītas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Lai noteiktu transplantāta piemērotību, jānovērtē, vai pacientiem nav aknu darbības traucējumu.

##### *Pediatriskā populācija*

*Zemcelpro* drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

#### Lietošanas veids

Parakstītais dorokubicela (1–4 maisi) un nepavairoto CD34- šūnu (vienmēr 4 maisi) maisu skaits jāievada, lai pabeigtu vienu *Zemcelpro* devu. Kopējais ievadāmo infūzijas maisu skaits ir jāapstiprina ar pacienta specifisko informāciju, kas norādīta RfIC.

Dorokubicels ir jāievada vispirms, pēc tam ievada nepavairotas CD34- šūnas. Nepavairotas CD34- šūnas ieteicams ievadīt tajā pašā dienā, kad dorokubicelu, bet ne vēlāk kā nākamajā dienā.

Ja dorokubicels netiek ievadīts, nepavairotās CD34- šūnas nedrīkst ievadīt ar infūziju, lai izvairītos no nevēlamas imūnās reakcijas.

Ja rodas reakcija uz infūziju, pēc vajadzības ieteicams pārtraukt infūziju un uzsākt atbalstošu aprūpi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms infūzijas *Zemcelpro* nedrīkst atšķaidīt, mazgāt vai ņemt paraugu.

Tikai intravenozai lietošanai. Zemcelpro infūzijai ieteicams izmantot centrālo venozo pieeju.

- Sagatavo infūzijas materiālu. Jāizmanto bezlateksa caurulīte ar standarta infūzijas filtru (170–260 µm). NELIETOJIET leukocītus noārdošu filtru.
- Apstipriniet i) pacienta identitāti ar pacienta identifikatoriem uz maisa un ii) šūnu komponenta identitāti (dorokubicels vai nepavairotas CD34- šūnas).
- Noņemiet iepakojuma apvalku un pārbaudiet atkausētā infūzijas maisa saturu, lai noteiktu, vai tajā nav redzamu šūnu agregātu. Ja ir redzami šūnu agregāti, uzmanīgi samaisiet maisa saturu, nelieliem šūnu materiāla agregātiem pēc saudzīgas manuālas samaisīšanas ir jādispersgējas. Atlikušie agregāti tiek efektīvi izvadīti, veicot filtrāciju pirms infūzijas.
- Atkausētais un pārbaudītais maiss ir nekavējoties jāievada, aptuveni 10–20 ml minūtē, ar gravitācijas plūsmu. Zemcelpro ir stabils 15 °C –30 °C temperatūrā līdz vienai stundai pēc atkausēšanas beigām.
  - Pirms infūzijas piepildiet caurulīti ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
  - Ievadiet visu infūzijas maisa saturu (20 ml vienā maisā).
  - Divreiz izskalojiet infūzijas maisu ar 10–30 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, uzpildot to atpakaļ, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts viss šūnu kopums.
- Infūzijas procedūra jāatkārto ar citiem maisiem. Nogaidiet ar nākamā maisa atkausēšanu un infūziju, kamēr tiek noteikts, ka iepriekšējais maiss ir droši ievadīts.

Neievadiet Zemcelpro, ja infūzijas maiss ir bojāts vai tam ir sūce, vai citādi šķiet, ka tas ir bojāts.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Jāņem vērā mieloablatīvās ķīmijterapijas kontrindikācijas.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, partijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

#### Infekcijas ierosinātāju pārņemšana

Pastāv infekcijas ierosinātāju pārņemšanas risks. Nabassaites asins vienībām veic šādu vīrusu testus: cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV) 1 un HIV 2, B hepatīts un C hepatīts, cilvēka T šūnu limfotropiskais vīruss (HTLV) I un HTLV II, sifiliss un citomegalovīruss (CMV). Konkrētus mātes vīrusus var dokumentēt kā daļu no slimības vēstures, piemēram, transmisīvo sūkļveida encefalopātiju (TSE), Epšteina-Barra vīrusu (EBV), toksoplazmu, E hepatītu (HEV) un malāriju. Nabassaites bankas dokumentē arī to, vai zīdainim nav konstatāciju, kas var liecināt par slimību, kura var tikt pārņemta, ievadot nabassaites asins vienību.

Testu rezultāti ir atrodamī pievienotajā zāļu dokumentācijā.

Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri lieto Zemcelpro, jākontrolē, vai pacientiem pēc ārstēšanas nerodas infekciju pazīmes un simptomi, un nepieciešamības gadījumā tie atbilstoši jāārstē.

#### Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Ar Zemcelpro ārstētie pacienti nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu transplantātu donoriem.

## Paaugstinātas jutības reakcijas

Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilakse, var būt saistītas ar Zemcelpro sastāvdaļām, piemēram, DMSO. Reakcijas ir atbilstoši jāārstē saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

## Infekcijas

Pēc Zemcelpro infūzijas pacientiem tika novērotas smagas infekcijas, tostarp dzīvībai bīstamas vai letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Mediāna bija 109 dienas pēc transplantācijas, ar dažiem vēlākiem notikumiem (0–945). Pacienti jāinformē par to, cik svarīgi ir nekavējoties ziņot ārstējošajam ārstam par infekcijas pazīmēm. Pacienti jānovēro, lai konstatētu infekcijas pazīmes un simptomus, izmantojot atbilstošus diagnostikas testus, un atbilstoši jāārstē saskaņā ar iestādes vadlīnijām. Ja nepieciešams, pirms un pēc ārstēšanas ar Zemcelpro ir jālieto profilaktiskas antibiotikas un jāveic uzraudzības pārbaudes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Alotransplantācijas slimība

Pēc ārstēšanas ar Zemcelpro ir novēroti letāli un dzīvībai bīstami akūtas un hroniskas alotransplantācijas slimības (GvHD) notikumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). GvHD pēc ārstēšanas ar Zemcelpro neatšķiras no standarta alogēnu cilmes šūnu transplantācijas - ar mediāno sākumu 40 dienas pēc transplantācijas, un 93 % no tām izzuda vidēji 18 dienu laikā. Ieteicams uzraudzīt pacientus, lai noteiktu GvHD pazīmes, un pienācīgi ārstēt saskaņā ar iestādes vadlīnijām. Pēc ārstēšanas ar Zemcelpro jāapsver profilaktiska un atbalstoša aprūpe. Ieteicamā GvHD profilakse ir takrolima un mikofenolāta mofetila kombinācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroms

Klīniskajos pētījumos ar Zemcelpro ir ziņots par dzīvībai bīstamiem transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroma gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas rodas mediāni 13 dienas pēc transplantācijas. Peritransplantēto šūnu iedzīvošanās periodā ir jāuzrauga neizskaidrojama drudzis, izsitumu, hipoksēmijas, ķermeņa masas pieauguma un plaušu infiltrātu sastopamība. Pacienti jāārstē atbilstoši iestādes vadlīnijām ar kortikosteroīdiem, tiklīdz tiek atzīts transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroms, lai mazinātu simptomus. Ja terapija netiek veikta, transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroms var progresēt līdz vairāku orgānu mazspējai un nāvei.

## Transplantāta mazspēja

Zemcelpro klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par dzīvībai bīstamiem transplantāta mazspējas gadījumiem, kas definēti kā nespēja sasniegt absolūto neitrofilu skaitu, kas pārsniedz 500 mikrolitrā asiņu līdz 42. dienai pēc transplantācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai laboratorijā nav pierādījumu par asinsrades atjaunošanos.

Tā kā šīs zāles var ietekmēt transplantēto nabassaites asins šūnu iedzīvošanos, ATG lietošana nav ieteicama kā sagatavojošās terapijas daļa un pirms transplantēto šūnu iedzīvošanās. Lai mazinātu neitropēnijas un infekcijas risku, ir jāievada granulocītu koloniju stimulējošais faktors (G-CSF) 5 µg/kg/dienā, sākot no 1–3 dienām pēc transplantācijas, līdz neitrofilo leukocītu skaits sasniedz 1000 mikrolitrā asiņu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Plaušu alveolāra hemorāģija (PAH)

PAH ir labi dokumentēta nevēlamā blakusparādība pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar Zemcelpro. Ir ziņots par PAH gadījumiem, kas radušies mediāni 22 dienu laikā pēc transplantācijas, tostarp letāliem notikumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tai ir raksturīga aizdusa, drudzis, dažkārt hemoptīze, daudzfokāli infiltrāti krūšu rentgenā un ātra progresēšana līdz elpošanas mazspējai. Ir ieteicams uzraudzīt pacientus, lai konstatētu PAH klātbūtni, un atbilstoši ārstēt saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

## Pneimonīts

Pneimonīts, piemēram, idiopātiskas pneimonijas sindroms (IPS) vai kriptogēna organizējoša pneimonija (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP), ir labi dokumentēts notikums pēc ārstēšanas ar Zemcelpro. Zemcelpro klīniskajos pētījumos ir ziņots par pneimonīta gadījumiem, tostarp letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gan IPS, gan COP parasti izpaužas kā elpas trūkums, klepus un dažkārt arī drudzis. Lai gan IPS parasti rodas vidēji +22. dienā pēc transplantācijas, daļēji saistībā ar pirmstransplantācijas sagatavošanas shēmu, COP parasti rodas 3–6 mēnešus pēc transplantācijas. Ir ieteicams novērot pacientus, vai viņiem nav pneimonīta pazīmju, un atbilstoši ārstēt saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

#### Pēctransplantācijas limfoproliferatīvi traucējumi (*post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLTD)

Pēctransplantācijas limfoproliferatīvi traucējumi (PTLD) ir blakusparādība, kas novērota pacientiem pēc ārstēšanas ar Zemcelpro. Klīniskajos pētījumos ir ziņots par PTLTD gadījumiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija ar Zemcelpro (skatīt 4.8. apakšpunktu). PTLTD ir viens no visizplatītākajiem ļaundabīgajiem audzējiem pēc transplantācijas, un vairumā gadījumu tas ir saistīts ar Epšteina-Barra vīrusa (EBV) B šūnu infekciju vai nu saistībā ar vīrusa reaktivāciju pēc transplantācijas, vai primāras EBV infekcijas rezultātā. Pacientiem ar persistējošām citopātijām var būt vajadzīga asiņu sērijveida uzraudzība attiecībā uz EBV DNS. PTLTD ir atbilstoši jāārstē saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas (*infusion-related reactions*, IRR)

Pēc Zemcelpro infūzijas var rasties ar infūziju saistītas reakcijas. Šīs reakcijas galvenokārt rodas sākotnējās(-o) infūzijas(-u) laikā, un tām var būt raksturīgs pietvīkums, izsitumi, drudzis, drebuļi, trīsas, aizdusa, viegla un/vai smaga hipotensija ar (bez) bronhospazmām, sirdsdarbības traucējumi un/vai anafilakse.

Premedikācija ar pretinālgājiem līdzekļiem, histamīna antagonistiem, pretvemšanas līdzekļiem un kortikosteroīdiem var samazināt infūzijas izraisīto reakciju biežumu un intensitāti. Uzraugiet pacientus, lai konstatētu infūzijas reakciju pazīmes un simptomus Zemcelpro ievadīšanas laikā un pēc tās. Kad rodas IRR, pārtrauciet infūziju un pēc vajadzības uzsāciet atbalstošu terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atsākot infūziju, jāievēro iestādes vadlīniju ieteikumi.

#### Hipogammaglobulinēmija

Hipogammaglobulinēmija ir labi dokumentēts notikums, par ko tiek ziņots pēc ārstēšanas ar Zemcelpro un kas varētu būt saistīts ar saīsinātu dzīvildzi. Par to ir ziņots 19 % pacientu, kuriem veikta transplantācija ar Zemcelpro (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientus ieteicams novērot, vai laboratoriski nav iegūti pierādījumi par hipogammaglobulinēmiju, un atbilstoši ārstēt saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

#### Venookluzīva slimība

Venookluzīva slimība (VOD) ir pietiekami dokumentēts notikums, par kuru dažkārt ziņo pēc hematopoētisku cilmes šūnu transplantācijas (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). Zemcelpro klīniskajos pētījumos tika ziņots par retiem VOD gadījumiem (sk. 1. tabulas 4.8. apakšpunktu), tostarp par vienu letālu notikumu. Lai gan tas neatšķiras no parastās HSCT, ieteicams pacientus novērot, lai konstatētu venookluzīvas slimības pazīmes, un atbilstoši ārstēt saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

#### Hemolītiski urēmiskais sindroms

Hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS) ir labi dokumentēts notikums, par kuru dažkārt ziņo pēc HSCT. Par retiem HUS gadījumiem tika ziņots Zemcelpro klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu, 1. tabulu). Lai gan tas neatšķiras no parastās HSCT, ieteicams pacientus novērot, lai

konstatētu HUS pazīmes, un atbilstoši ārstēt saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

#### Palīgvielas

##### *Nātrijs*

Šīs zāles satur 477 mg nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 24 % no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

##### *Kālijs*

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1,3 mmol (50 mg) katrā devā.

##### *Dimetilsulfoksīds (DMSO)*

Šīs zāles satur 17,6 g DMSO katrā devā. Pieaugušajiem, kuru ķermeņa masa ir 70 kg, infuzēts DMSO veido 25 % no maksimālās ieteicamās dienas devas 1 g DMSO/kg.

Ir zināms, ka šī palīgviela pēc parenterālas ievadīšanas, iespējams, izraisa anafilaktisku reakciju. Infūzijas laikā visi pacienti ir rūpīgi jānovēro.

#### Teorētiskie riski, kas saistīti ar donoru

Lai gan tas nav pamatots ar klīnisko pieredzi, pēc ārstēšanas ar Zemcelpro var rasties klonāla hematopoēze un riski, kas saistīti ar donoru (piemēram, ļaundabīgi audzēji vai iedzimti ģenētiski traucējumi). Pacienti ir atbilstoši jāuzrauga saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

#### Dzīvas vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vakcīnām drošums Zemcelpro terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts.

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms sagatavošanās terapijas sākuma un līdz imūnās atveseļošanās brīdim pēc ārstēšanas ar Zemcelpro.

#### Antitimocitārais globulīns (ATG)

ATG lietošana nav ieteicama kā sagatavošanas terapijas shēmas daļa un pirms transplantēto šūnu iedzīvošanās.

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Attiecībā uz riskiem, kas saistīti ar mieloablatīvo sagatavošanas terapiju, kura vajadzīga pirms Zemcelpro lietošanas, un vienlaicīgām konsultācijām, ir jāiepazīstas ar mieloablatīvās sagatavošanas terapijas zāļu aprakstu.

#### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā 30 dienu laikā pirms ārstēšanas ar Zemcelpro ir jābūt negatīvam seruma grūtniecības testam un jābūt gatavām lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

#### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav pietiekamu datu par iedarbību, lai sniegtu ieteikumu par kontracepcijas ilgumu pēc ārstēšanas ar Zemcelpro. Vīriešiem un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kas saņēmuši Zemcelpro, jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

#### Grūtniecība



Nav datu par dorokubicela lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dorokubicelu nav veikti ar dzīvniekiem, lai novērtētu, vai šīs zāles var kaitēt auglim, ja tās lieto grūtnieces (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zemcelpro nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dorokubicels izdalās cilvēka pienā. Zemcelpro nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Nav datu par cilvēkiem vai dzīvniekiem par dorokubicela ietekmi uz auglību.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav zināms, vai Zemcelpro ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā sagatavojošā, profilaktiskā un atbalstošā terapija, ko lieto kopā ar Zemcelpro, var izraisīt nogurumu un ietekmēt mentālās spējas, pacientiem iesaka sākotnējā periodā atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas un iesaistīšanās bīstamās nodarbēs vai darbībās, piemēram, smagas vai potenciāli bīstamas tehnikas lietošanā.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk sastopamās 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības, bija limfopēnija (46,6 %), infekcijas (44,8 %), anēmija (44,0 %), neitropēnija (35,3 %), trombocitopēnija (31,9 %), leikopēnija (20,3 %), hipogammaglobulinēmija (18,1 %), febrila neitropēnija (15,5 %), hipertensija (12,9 %), transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroms (11,2 %) un pneimonija (11,2 %). Saskaņā ar NIH kritērijiem 60,0 % pacientu ziņots par akūtu GvHD, un 16,0 % pacientu ziņots par hronisku GvHD.

Letālas blakusparādības tika novērotas 7,8 % ar Zemcelpro ārstēto pacientu, tai skaitā infekcijas (2,6 %), tai skaitā sepse (0,9 %), enterokoku infekcija (0,9 %), pneimonija (0,9 %), akūta GvHD (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) un plaušu hipertensija (0,9 %).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā iekļauto Zemcelpro nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz apkopotiem datiem no 5 pētījumiem (001, 002, 003, 004 un 007), kuros piedalījās 116 pacienti, kuri saņēma Zemcelpro devu un kuru novērošanas laika mediāna bija 24 mēneši. Klīniskajos pētījumos blakusparādību biežums ir balstīts uz visu cēloņu izraisīto nevēlamo blakusparādību biežumu, kad daļai nevēlamo blakusparādību var būt citi cēloņi.

Kopējie terminoloģijas kritēriji nevēlamām blakusparādībām (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*) 3. pakāpes vai augstākas pakāpes un neparastām 1.–2. pakāpes blakusparādībām ir izklāstīti tālāk tekstā. Šīs nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sarindotas pēc biežuma, sākot no visbiežāk sastopamajām blakusparādībām, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

### **1. Tabula. CTCAE blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar Zemcelpro norādītas atbilstoši orgānu sistēmas klasei**

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                                         |                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži                                                              | Limfopēnija<br>Anēmija<br>Neitropēnija<br>Trombocitopēnija<br>Leikopēnija<br>Febrilā neitropēnija                    |
| Retāk                                                                   | Autoimūna hemolītiskā anēmija<br>Citopēnija<br>Trombotiska mikroangiopātija                                          |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                       |                                                                                                                      |
| Retāk                                                                   | Stenokardija<br>Priekškambaru mirdzēšana<br>Priekškambaru plandīšanās<br>Perikardīts<br>Labā kambara disfunkcija     |
| <b>Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi</b>        |                                                                                                                      |
| Retāk                                                                   | Aplāzija<br>Citoģenētiskā anomālija                                                                                  |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                       |                                                                                                                      |
| Retāk                                                                   | Hipoakūzija                                                                                                          |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>                                   |                                                                                                                      |
| Retāk                                                                   | Virsnieru mazspēja                                                                                                   |
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>                                 |                                                                                                                      |
| Bieži                                                                   | Caureja<br>Slikta dūša<br>Stomatīts<br>Sāpes vēderā                                                                  |
| Retāk                                                                   | Anālā stenoze<br>Kolīts<br>Enterokolīts<br>Tukšās zarnas perforācija<br>Malabsorbcija<br>Zarnu pneimatoze            |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>              |                                                                                                                      |
| Bieži                                                                   | Drudzis<br>Nogurums                                                                                                  |
| Retāk                                                                   | Ģeneralizēta tūska<br>Nespēks<br>Ģlotādas iekaisums                                                                  |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>                        |                                                                                                                      |
| Bieži                                                                   | Venookluzīvā aknu slimība                                                                                            |
| Retāk                                                                   | Hiperbilirubinēmija                                                                                                  |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>                                       |                                                                                                                      |
| Ļoti bieži                                                              | Akūta GvHD (II–III pakāpe)*<br>Hipogammaglobulinēmija<br>Transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroms<br>Hroniska GvHD** |
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                                       |                                                                                                                      |
| Ļoti bieži                                                              | Bakteriālas infekcijas (ieskaitot pneimonijas)<br>Vīrusu infekcijas                                                  |
| Bieži                                                                   | Sēnīšu infekcijas<br>Neprecizētas infekcijas                                                                         |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |                                                                                                                      |
| Bieži                                                                   | Transplantāta mazspēja                                                                                               |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                      |                                                                                                                      |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bieži                                                                  | Samazināts CD4 limfocītu skaits<br>Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis<br>Samazināts imūnglobulīnu daudzums<br>Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis                                                                                                            |
| Retāk                                                                  | Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs<br>Pazemināts bilirubīna līmenis asinīs<br>Samazināta oglekļa monoksīda difūzijas spēja<br>CMV tests pozitīvs<br>Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā<br>Pazemināts hemoglobīna līmenis<br>Samazināts neitrofilo leukocītu skaits |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bieži                                                                  | Ēstgribas trūkums<br>Hipokaliēmija<br>Hiperglikēmija<br>Hipofosfatēmija                                                                                                                                                                                                         |
| Retāk                                                                  | Dehidratācija<br>Hiponatriēmija                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bieži                                                                  | Sāpes kaulos<br>Muskuļu vājums                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Retāk                                                                  | Mīksto audu nekroze                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bieži                                                                  | Limfoproliferatīvi traucējumi pēc transplantācijas                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bieži                                                                  | Galvassāpes                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Retāk                                                                  | Cerebrovaskulārais negadījums<br>Encefalopātija                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Retāk                                                                  | Delīrijs<br>Obsesīvi kompulsīvi traucējumi                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bieži                                                                  | Hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS)<br>Akūts nieru bojājums<br>Hemorāģisks cistīts                                                                                                                                                                                            |
| Retāk                                                                  | Nieru ierobežota trombotiska mikroangiopātija                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bieži                                                                  | Kriptogēna organizējoša pneimonija<br>Deguna asiņošana<br>PAH<br>Plaušu hipertensija<br>Plaušu embolija                                                                                                                                                                         |
| Retāk                                                                  | Idiopātiskas pneimonijas sindroms (pneimonīts)<br>Plaušu infiltrācija<br>Pneimotorakss                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bieži                                                                  | Makulopapulāri izsitumi                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Retāk                                                                  | Aknei līdzīgs dermatīts<br>Ekzēma<br>Nieze                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Retāk                                                                  | Kolektomija                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ļoti bieži                                                             | Hipertensija                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Bieži                                                                  | Mikroangiopātija                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Retāk                                                                  | Samazināta un nespecifiska asinsspiediena traucējumi                                                                                                                                                                                                                            |

|  |                                                     |
|--|-----------------------------------------------------|
|  | Hematoma<br>Hipotensija<br>Ortostatiska hipotensija |
|--|-----------------------------------------------------|

\* Saskaņā ar NIH kritērijiem (45,7% II pakāpe, 10,3% III pakāpe un 0,9% IV pakāpe aGvHD 100. dienā pēc transplantācijas).

\*\* Saskaņā ar NIH kritērijiem (7,8 % vidēji smaga un 5,2 % vidēji smaga- smaga cGvHD 1 gada laikā pēc transplantācijas).

\*\*\* Norādītās infekcijas un infestācijas atspoguļo augsta līmeņa grupas terminus.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Infekcijas*

Smagas infekcijas, tostarp dzīvībai bīstamas un letālas infekcijas pēc Zemcelpro infūzijas. Kopējais CTCAE  $\geq 3$  pakāpes pēctransplantācijas infekciju biežums bija 75,0 % (62,1 % smagas, 6,0 % dzīvībai bīstamas un 6,9 % letālas). Tās bija baktēriju (52,6 %, visbiežāk- sepse un pneimonija), vīrusu (45,7 %, visbiežāk- Epstein-Barr vīrusu, citomegalovīrusu, koronavīrusu un adenovīrusu), sēnīšu (9,5 %) vai nenoteiktas (8,6 %) izcelsmes. To sākums ir plaši izkliedēts - mediāni 109 dienas pēc transplantācijas. Lielākā daļa no tām izzuda mediāni 13 dienu laikā. Letālas infekcijas ir, piemēram, sepse, septisks šoks un pneimonija. Ieteikumus par pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroms*

Par transplantēto šūnu iedzīvošanās sindromu ziņoja 11,2 % (13/116) pacientu, kuriem veica transplantāciju ar Zemcelpro, ar sastopamību 8,6 % bez smagiem gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar takrolimu/NTF kā GvHD profilaksi. Mediāna bija 13 dienas pēc transplantācijas (diapazons: 8–25). Visos gadījumos pacienti atveseļojās ar kortikosteroīdu terapiju, un mediānais ilgums bija 5 dienas (diapazons: 1–18). Ieteikumus par pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Plaušu alveolu asiņošana*

Par plaušu alveolu asiņošanu tika ziņots 3 (2,6 %) pacientiem, kuriem tika veikta transplantācija ar Zemcelpro, un mediāna bija 22 dienas pēc transplantācijas (diapazons: 20–355). Lai gan viens pacients atveseļojās pēc 9 dienām, 2 pacienti nomira, neraugoties uz piemērotu terapiju. Ieteikumus par pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Pneimonīts*

Par pneimonītu tika ziņots 8 (6,9 %) pacientiem, kuriem transplantēts Zemcelpro, ar mediānu 157 dienas pēc transplantācijas (diapazons: 7–283). Gadījumi ietvēra 3 idiopātiskas pneimonijas sindromus (IPS) (2,6 %), 4 kriptogēnas organizējošas pneimonijas (3,4 %) (COP) un 1 neprecizētu pneimonītu (0,9 %). Atveseļošanās bija 66,7 % gadījumu, un mediānais ilgums bija 29 dienas (diapazons: 9–201). Divi pacienti (1,7 %) (viens ar IPS un viens ar COP) pakļāvās šim stāvoklim. Ieteikumus par pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Pēctransplantācijas limfoproliferatīvā slimība*

Par pēctransplantācijas limfoproliferatīvo slimību ziņoja 3 pacienti (2,6 %), kuriem veica Zemcelpro transplantāciju, un mediāna bija 90 dienas pēc transplantācijas (diapazons: 70–112). Visi pacienti atveseļojās ar rituksimaba terapiju, un mediānais ilgums bija 39 dienas (diapazons: 33–157). Ieteikumus par pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Transplantāta atgrūšanas slimība*

Kopumā akūtas un hroniskas transplantāta atgrūšanas slimības (GvHD) sastopamība bija attiecīgi 66,4 % un 14,7 %. Par II, III un IV pakāpes akūtu GvHD 100 dienu laikā pēc transplantācijas ziņoja attiecīgi 52,0 %, 11,8 % un 1,0 % pacientu. Tāpat tika ziņots par viegliem un vidēji smagiem hroniskas GvHD gadījumiem 1 gadu pēc transplantācijas attiecīgi 12,9 % un 8,6 %. Lielāko daļu gadījumu varēja kontrolēt ar kortikosteroīdu terapiju, un mediānais terapijas ilgums bija 18 (0–321) dienas, bet 2 (1,7 %) pacienti nomira no ar GvHD saistītām infekcijām. GvHD pārvaldībai jāievēro vietējās iestādes vadlīnijas (ieteikumus par pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā).

### *Transplantāta mazspēja*

Par transplantāta mazspēju ziņoja 5,2 % pacientu, kuriem veica Zemcelpro transplantāciju, ar mediānas sākumu 26,5 dienas pēc transplantācijas (diapazons: 7–28). Glābšanas terapiju varēja īstenot

ar mediāno ilgumu 23 dienas (diapazons: 7–32) visiem pacientiem, izņemot vienu, kurš nomira no nesaistīta, nerecidivējoša mirstības notikuma pirms glābšanas terapijas.

#### *Ilgstošas citopēnijas*

Pēc mieloablatīvas sagatavošanas terapijas ļoti bieži ir ilgstošas citopēnijas, tai skaitā neitropēnija (64,7 %), trombocitopēnija (63,8 %), leukopēnija (62,9 %), limfopēnija (61,2 %) un anēmija (56,9 %). Ieteikumus par pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Pediatriskā populācija*

Lai gan dati ir ierobežoti, drošuma profils ir līdzīgs kā pieaugušajiem (nevēlamās blakusparādības ar biežumu  $\geq 20$  %: anēmija, samazināta ēstgriba, febrila neitropēnija, slikta dūša, stomatīts un deguna asiņošana). Mediānais septiņu mēnešu novērošanas laiks neļauj sīkāk interpretēt klīniskos rezultātus.

#### Ziņošana par iespējamām zāļu blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9 Pārdozēšana**

Pārdozēšanas risks ir ierobežots. Klīnisko pētījumu laikā pārdozēšanas gadījumi netika konstatēti.

Ar infūziju vienmēr ievada visus 4 maisus nepavairota CD34- šūnu komponenta, kas iegūts Zemcelpro ražošanas procesā. Tikai ļoti retos gadījumos infūzijas izlaides sertifikātā (RfIC) būs norādīts, ka nav jāievada visi 4 maisi no pavairotā CD34+ šūnu komponenta (dorokubicela), kas iegūts Zemcelpro ražošanas rezultātā. Ja tas netiek stingri ievērots, iegūtā dorokubicela pārdozēšana varētu būt saistīta ar paaugstinātu infūzijas reakciju un transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroma risku. Pacienti būs jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas šādi notikumi.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: asins aizstājēji un perfūzijas šķīdumi, citi asins preparāti. ATĶ kods: B05AX04

#### Darbības mehānisms

Dorokubicels ir kriokonservēta UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-4-il)cikloheksān-1,4-diamīna dihidrobromīds) pavairotā alogēna asinsrades priekšteču šūnu terapija, ko iegūst no vienas nabassaites asins vienības un izmanto kā alogēnu cilmes šūnu donora avotu.

Galvenais dorokubicela darbības mehānisms ir hematopoētiskās atveseļošanās un imūnās sistēmas atjaunošanās veicināšana, izmantojot pavairotu CD34+ hematopoētisko cilmes šūnu aktivitāti.

Nepavairotām CD34- šūnām, kas sastāv galvenokārt no CD3+ T šūnām, ir papildinoša loma, jo tās atbalsta imūnās sistēmas atjaunošanos un nodrošina transplantāta pret leukēmiju (*graft-versus-leukemia*, GVL) iedarbību pēc transplantācijas.

Asinsrades cilmes šūnas/priekšteču šūnas no *Zemcelpro* migrē uz kaulu smadzenēm, kur tās dalās, nobriest un diferencējas visās hematoloģisko šūnu līnijās. Nobriedušās šūnas nokļūst asinsritē, kur dažas no tām cirkulē, bet citas migrē uz audu vietām, daļēji vai pilnībā atjaunojot smadzeņu asinsrades izcelsmes asins šūnu skaitu un funkciju, tostarp imūno funkciju.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Zemcelpro transplantācija izraisīja hematoloģisko atjaunošanu ar pilnīgu donora himērismu visās hematopoētisko cilmes šūnu līnijās. Arī T šūnu atjaunošanās bija ātra ar T šūnu receptoru (*T-cell receptor*, TCR) daudzveidību 6 un 12 mēnešus pēc transplantācijas.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Zemcelpro terapijas drošums un efektivitāte pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuriem vajadzīga asinsrades cilmes šūnu transplantācija, tika novērtēta divos atklātos, nekontrolētos, vienas grupas pētījumos, nesalīdzinot ar citiem donora šūnu veidiem; pacientiem ar augsta riska leukēmiju un mielodisplāziju (ECT-001-CB.002 (002), n=30 un ECT-001-CB.004 (004), n=30).

Zemcelpro drošumu vērtēja arī 3 papildu atklātos, nekontrolētos vienas grupas pētījumos, nesalīdzinot ar citiem donora šūnu veidiem; (viens (1) pētījums pacientiem ar asins vēzi, kuriem trūkst standarta HLA atbilstoša pārmantota vai nesaistīta donora statusa (ECT-001-CB.001 (001); viens (1) pētījums pacientiem ar augsta riska multiplo mielomu (ECT-001-CB.003 (003); n=18); viens (1) pētījums pediatriem pacientiem ar augsta riska mieloīdiem ļaundabīgiem audzējiem (ECT-001-CB.007 (007); n=12). Skatīt 4.8. apakšpunktu.

Lai novērtētu Zemcelpro efektivitāti reprezentatīvai populācijai pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuriem vajadzīga alogēna asinsrades cilmes šūnu transplantācija un kuriem nav viegli pieejama piemērota donora, tika analizēti apkopotie dati no 002. un 004. pētījuma, kuros galvenā populācija bija 25 pacienti, kuri bija iekļauti, lai saņemtu kriokonservētu Zemcelpro, kas ražots no mazas CBU, pēc augstas vai vidējas mieloablatīvas sagatavošanas terapijas shēmas. Pacientu raksturojumu skatīt 2. tabulā. Maza CB ir definēta kā mazāka par “*Be The Match & National Brain Devter Programme/American Society for Transplantation and Cell Therapy*” (NMDP/ASTCT) minimālās šūnu devas kritērijiem vienai CB transplantācijai, t. i., TNC un CD34 šūnu saturs pirms kriokonservācijas ir attiecīgi mazāks par  $2,5 \times 10^7$  TNC/kg un  $1,5 \times 10^5$  CD34 šūnas/kg.

**2. tabula. Apvienotie demogrāfiskie dati un sākotnējie slimības raksturlielumi pacientiem Zemcelpro pētījumos (2024. gada 15. martā)**

| Kategorija                                      | Iekļauti ārstēšanai ar Zemcelpro, kas ražots no mazas CB un kriokonservēts (ārstēšanai paredzētā pacientu populācija ( <i>Intent-to-treat</i> ), n=25) |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vecums (gadi)<br>Mediāna (IQR)<br>Min.–maks.    | 47 (40, 53)<br>24–64                                                                                                                                   |
| Dzimums, n (%)<br>Vīrieši<br>Sievietes          | 18 (72,0 %)<br>7 (28,0 %)                                                                                                                              |
| Rase<br>Baltie<br>Melnādainie<br>Aziāti<br>Citi | 17 (68,0 %)<br>1 (4,0 %)<br>1 (4,0 %)<br>6 (24,0 %)                                                                                                    |
| Slimības kategorija<br>Akūta mieloīdā leukēmija | 11 (44,0 %)                                                                                                                                            |

| Kategorija                                                            | Iekļauti ārstēšanai ar Zemcelpro, kas ražots no mazas CB un kriokonservēts (ārstēšanai paredzētā pacientu populācija ( <i>Intent-to-treat</i> ), n=25) |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akūta limfoīdā leukēmija                                              | 3 (12,0 %)                                                                                                                                             |
| Mielodisplastiskais sindroms                                          | 0 (0,0 %)                                                                                                                                              |
| Hroniska mielogēnā leukēmija (blastu krīze)                           | 0 (0,0 %)                                                                                                                                              |
| Hodžkina limfoma                                                      | 0 (0,0 %)                                                                                                                                              |
| Ne-Hodžkina limfoma, agresīva limfoma                                 | 0 (0,0 %)                                                                                                                                              |
| Pieaugušo T šūnu leukēmija/limfoma                                    | 0 (0,0 %)                                                                                                                                              |
| Hroniska limfocītiskā leukēmija un pārveidošanās par Hodžkina limfomu | 0 (0,0 %)                                                                                                                                              |
| Iepriekšējā HSCT                                                      | 7 (28,0 %)                                                                                                                                             |

No galvenajā populācijā iekļautajiem 25 pacientiem 24 pacienti saņēma Zemcelpro infūziju. Efektivitāti vērtēja, ņemot vērā neitrofilo leukocītu un trombocītu iedzīvošanās mērķa kritērijus (3. tabula.). Datu apkopošanas laikā 002. un 004. pētījums joprojām turpinās.

**3. tabula. Efektivitātes rezultāti pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri ārstēti ar kriokonservētu Zemcelpro, kas iegūts no mazas CBU (n=25), 13,3 mēnešu novērošanas perioda mediāna**

| Mērķa kritēriji                                                                                                                                                                                              | Iekļauti ārstēšanai ar Zemcelpro, kas ražots no mazas CBU un kriokonservēts (ārstēšanai paredzētā pacientu populācija ( <i>Intent-to-treat</i> ), n=25 <sup>3</sup> ) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mediānais laiks līdz neitrofilo leukocītu iedzīvošanās brīdim</b> * (ANC $\geq$ 500/ $\mu$ l):<br>Mediāna (IQR)[diapazons] <sup>1</sup> ,<br>Mediāna (IQR)[diapazons] <sup>2</sup> (slīktākais scenārijs) | 20 dienas (17–29) (10–39)<br>25 dienas (17–30) (10–42)                                                                                                                |
| Neitrofilo leukocītu iedzīvošanās incidence, ANC $\geq$ 500/ $\mu$ l 42. dienā – n (%)                                                                                                                       | 21/25 <sup>3</sup> (84,0 %)                                                                                                                                           |
| <b>Mediānais laiks līdz trombocītu iedzīvošanās brīdim</b> * ( $\geq$ 20 000/ $\mu$ l)<br>Mediāna (IQR)[diapazons]<br>Mediāna (IQR)[diapazons] <sup>2</sup> (slīktākais scenārijs)                           | 40 dienas (37–62) (29–175)<br>48 dienas (38–100) (29–175)                                                                                                             |
| Trombocītu iedzīvošanās incidence ( $\geq$ 20 000/ $\mu$ l) 100. dienā — n (%)                                                                                                                               | 17/25 <sup>3</sup> (68,0 %)                                                                                                                                           |
| Mediāna (IQR), novērošanas periods (mēneši)**                                                                                                                                                                | 13,3 (0,9–38,2)                                                                                                                                                       |

\* Visi ilgumi ir norādīti kā "laiks pēc infūzijas". Mediānais ilgums no iekļaušanas pētījumā līdz datumam, kad Zemcelpro bija pieejams klīniskajā centrā, bija 31 diena (IQR: 22–41 diena), un mediānais ilgums no iekļaušanas pētījumā līdz Zemcelpro infūzijas datumam bija 42 dienas (IQR: 35–56 dienas).

\*\* Laiks no infūzijas līdz datumam, kad novērošanas periods pabeigts vai tā pārtraukšanai pirms datu apkopošanas datuma.

ANC (*absolute neutrophil count*): absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; IQR (*interquartile range*): starpkvartīļu diapazons.

<sup>1</sup> Granulocītu kolonijas stimulējošais faktors (G-CSF) tika ievadīts tūlīt pēc transplantācijas (5  $\mu$ g/kg dienā), lai samazinātu

neitropēnijas un infekcijas risku.

<sup>2</sup> Ārstēšanai paredzēto pacientu populācijai sliktākā scenārija analizē tika secināts, ka pacientiem, kuriem līdz 42. dienai nebija sasniegta neitrofilo leukocītu iedzīvošanās vai trombocītu iedzīvošanās līdz 100. dienai pēc transplantācijas, tostarp pacientiem, kuriem netika veikta transplantācija vai iedzīvošanās nebija veiksmīga jebkāda iemesla dēļ (NRM vai recidīvs pirms iedzīvošanās), attiecīgi 42. vai 100. dienā tika konstatēta neveiksmīga iedzīvošanās.

<sup>3</sup> Ietver 1 pacientu, kuram netika veikta transplantācija neveiksmīgas piegādes dēļ.

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Zemcelpro vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās HSCT pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Apstiprināšanas laikā pieaugušajiem pediatrijas dati aprobežojas ar 9/12 pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, kuriem veikta Zemcelpro transplantācija augsta riska mieloīdo ļaundabīgu slimību ārstēšanai 007. pētījumā (6 pacientiem, kuriem ir AML, 3 pacientiem, kuriem ir MDS). Zemcelpro nodrošināja attiecīgi 88,9 % un 77,8 % neitrofilo leukocītu un trombocītu iedzīvošanos attiecīgi mediāni 21,5 un 48 dienu laikā.

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Klīniskajos pētījumos *Zemcelpro* rezultāts bija pilnīgs donora himērisms (definēts kā  $\geq 95$  % donora izcelsmes šūnas) mieloīdās šūnās visiem pacientiem jau 0,5 mēnešus pēc transplantācijas. Tikai pacientiem slimības recidīva procesā vēlāk tika pierādīts, ka donora himērisms ir  $< 95$  % vēlākā laika punktā. Tā kā ir vajadzīgs ilgāks laiks T šūnu atjaunošanai pēc transplantācijas, pilns donora himērisms T šūnu apakšgrupā tika sasniegts nedaudz vēlāk: 63 % un 88 % pacientu T šūnu populācijā sasniedza pilnu donora himērismu 0,5 un 1 mēnesi pēc transplantācijas.

## **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

UM171 pavairotais CD34+ šūnas pēc primārās vai sekundārās transplantācijas un hematoloģiskās atjaunošanas uz laiku līdz 28 nedēļām imūnkompromitētās NSG pelēs, kurām transplantēja līdz 5 000 000 šūnu (ekvivalents līdz  $2,5 \times 10^8$  šūnas/kg cilvēkam, tādējādi pārsniedzot devu cilvēkam), neizraisīja nevēlamu toksicitāti.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi netika veikti.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti.

Pavairoto CD34+ šūnu citogēnētiskā analīze *in vitro* neuzrādīja nekādas anomālas hromosomu izmaiņas pavairotajās šūnās.

Ņemot vērā zāļu veidu, netika veikti neklīniskie pētījumi par fertilitāti, reproduktivitāti un augļa attīstību.

# **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

## **6.1 Palīgvielu saraksts**

Dimetilsulfoksīds

Cilvēka albumīna šķīdums

Magnija hlorīds (E511)

Kālija hlorīds (E508)



Nātrijs acetāts (E262)  
Nātrijs hlorīds  
Nātrijs glikonāts (E576)

## 6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ *Zemcelpro* nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

## 6.3 Uzglabāšanas laiks

Kriokonservēti: 1 gads.

Pēc atkausēšanas: 1 stunda 15–30 °C temperatūrā.

Atkausētas zāles atkārtoti nesasaldējiet.

## 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

*Zemcelpro* jāuzglabā un jātransportē šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ( $\leq 150$  °C) un tām jāpaliek sasaldētām līdz brīdim, kad pacients ir sagatavots ārstēšanai, lai dzīvotspējīgu šūnu pieejamību ievadīšanai pacientam.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

*Zemcelpro* ir iepakots etilēnvīnīlacetāta (EVA) infūzijas maisā (50 ml) ar divām pieslēgumvietām, maiss satur 20 ml šūnu dispersijas.

Katrs infūzijas maiss ir ievietots apvalkā. Šis sekundārā iepakojuma slānis, kas izgatavots no EVO kopolimēra, ir noslēgts divas reizes. Katrs infūzijas maiss noslēgtajā apvalkā ir ievietots metāla kasetnē. Pēc tam kasetes ir ievietotas marķētā *modpak* standarta kontrolētā krionosūtītājā.

Viena atsevišķa ārstēšanas deva sastāv no līdz pat astoņiem (8) infūzijas maisiem (20 ml katrs) - līdz četriem (4) dorokubicela maisiem un četriem (4) nepavairoto CD34- šūnu maisiem.

Tāpat kopā ar *Zemcelpro* ir krioflakons, kurā ir sākotnējās nabassaites asins vienības paraugs himērisma uzraudzībai.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

*Zemcelpro* iestādē jāpārviesto slēgtos, izturīgos un hermētiskos konteineros.

*Zemcelpro* jāpārviesto konteinerā, kurā zāļu temperatūru uztur zemāku par –150 °C, un ar tām jārīkojas, valkājot piemērotu aizsargtērpu un aizsargcimdus.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar *Zemcelpro*, ir jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsargi), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

*Zemcelpro* sastāv no diviem (2) alogēniem hematopoētisko šūnu komponentiem:

- dorokubicels (pavairotās CD34+ šūnas);
- nepavairotās CD34- šūnas.

Dorokubicela maisu (1–4 maisi) un nepavairotu CD34- šūnu (vienmēr 4 maisi) maisu, kas jāievada infūzijas veidā, skaita apstiprināšana jāveic, pamatojoties uz izrakstīto infūzijas izlaides sertifikātu (RfIC). RfIC ietver abus komponentus.

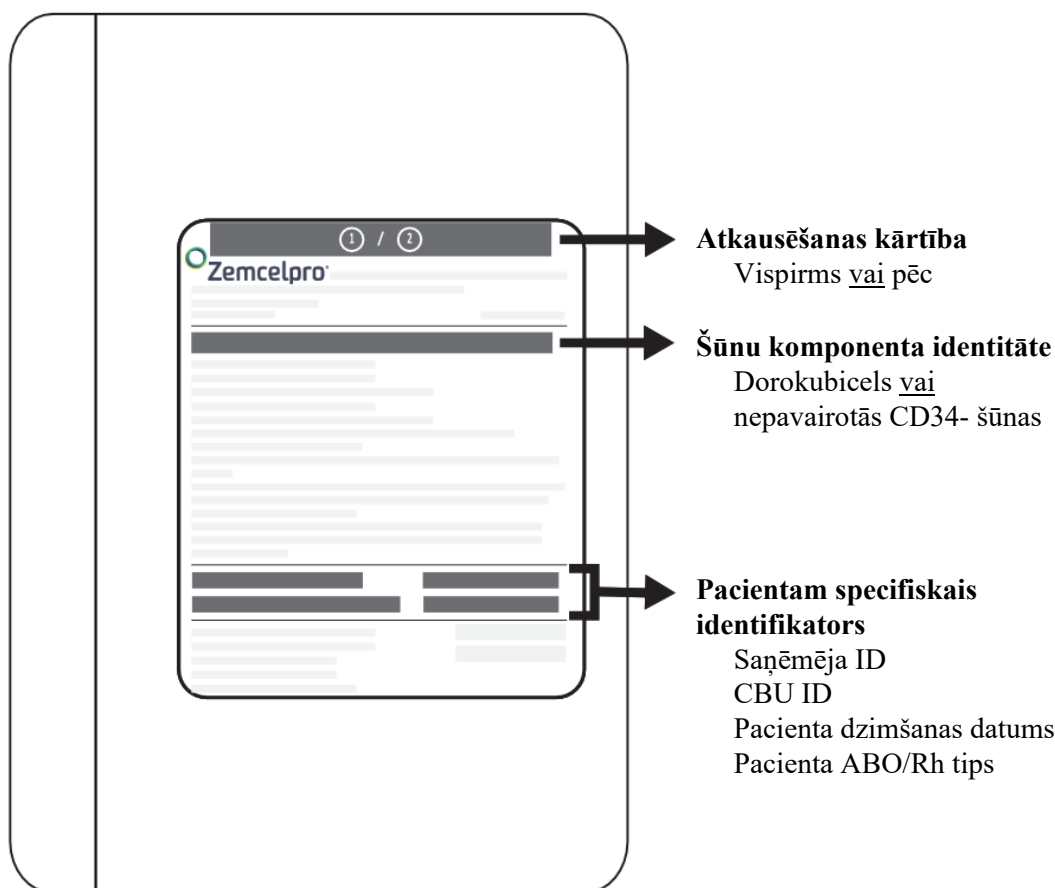
Dorokubicels ir jāievada vispirms, pēc tam ievada nepavairotās CD34- šūnas. Nepavairotās CD34- šūnas ieteicams ievadīt tajā pašā dienā, kad dorokubicelu, bet ne vēlāk kā nākamajā dienā.

Zemcelpro atkausēšanas un infūzijas laiku koordinē šādi: iepriekš apstiprina pacienta gatavību veikt infūziju un pielāgo Zemcelpro atkausēšanas sākuma laiku tā, lai tas būtu pieejams infūzijai, kad pacients būs tai gatavs.

### Atkausēšana

Pirms Zemcelpro atkausēšanas apstiprina pacienta identitāti un infūzijas maisu skaitu saskaņā ar infūzijas sertifikātu (RfIC). Atkausē visus noteiktos dorokubicela maisus, pēc tam maisus ar nepavairotām CD34- šūnām. Vienā reizē atkausē vienu (1) maisu. Pirms atkausē nākamo maisu, nogaida, kamēr tiek noteikts, ka iepriekšējais maiss ir droši ievadīts.

### **1. attēls. Zemcelpro uzglabāšanas kasete**



- Izņem uzglabāšanas kasetes no krionosūtītāja. Apstiprina i) pacienta identitāti ar pacienta identifikatoriem uz kasetes un ii) šūnas komponenta identitāti (dorokubicels vai nepavairotās CD34- šūnas) (1. attēls).
- Pēc kasetes pārbaudes nekavējoties izņem infūzijas maisu no kasetes. Apstiprina i) pacienta identitāti ar pacienta identifikatoriem uz infūzijas maisa un ii) šūnu komponenta identitāti (dorokubicels vai nepavairotās CD34- šūnas) (2. attēls).
- Pirms atkausēšanas pārbauda, vai infūzijas maisā(-os) nav plīsumu vai plaisu. Ja maiss ir bojāts, neievada tā saturu.
- Infūzijas maisu, kas atrodas noslēgtā iepakojuma apvalkā, nekavējoties ievieto ūdens vannā

37 °C temperatūrā. Kad pusšķidrā konsistence ir sasniegta, viegli pamīca maisu, līdz izzūd kristāliskais ledus. Pilns atkausēšanas laiks aizņem aptuveni 2–5 minūtes vienam maisam.

- Izņem maisu ar apvalku no ūdens vannas. Kad infūzijas maiss ir atkausēts, tas jāievada pēc iespējas ātrāk. Ir pierādīts, ka Zemcelpro ir stabils 15–30 °C temperatūrā līdz vienai stundai. Nedrīkst atšķaidīt, mazgāt vai ņemt paraugus no Zemcelpro pirms tā infūzijas.
- Ja vien zāles netiek sagatavotas pie pacienta gultasvietas, tās transportē uz gultasvietu istabas temperatūrā, noslēgtā kastē/maisā, lai aizsargātu zāles transportēšanas laikā.

Neievadiet Zemcelpro, ja infūzijas maiss ir bojāts vai tam ir sūce, vai arī tas kā citādi šķiet bojāts.

### Ievadīšana

Jāievada parakstītais dorokubicela (1–4 maisi) un nepavairoto CD34- šūnu (vienmēr 4 maisi) maisu skaits, lai pabeigtu vienu Zemcelpro devu. Kopējais ievadāmo infūzijas maisu skaits ir jāapstiprina ar pacientam specifisku informāciju, kas norādīta RfIC.

Dorokubicels ir jāievada vispirms, pēc tam ievada nepavairotās CD34- šūnas. Nepavairotās CD34- šūnas ieteicams ievadīt tajā pašā dienā, kad dorokubicelu, bet ne vēlāk kā nākamajā dienā.

Ja dorokubicels netiek ievadīts, nepavairotās CD34- šūnas nedrīkst ievadīt ar infūziju, lai izvairītos no nevēlamas imūnās reakcijas.

Ja rodas reakcija uz infūziju, pēc vajadzības ieteicams pārtraukt infūziju un uzsākt atbalstošu aprūpi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms infūzijas Zemcelpro nedrīkst atšķaidīt, mazgāt vai ņemt paraugu.

Tikai intravenozai lietošanai. *Zemcelpro* infūzijai ieteicams izmantot centrālo venozo pieeju.

### **Atkausēšanas kārtība**

Pirms vai pēc

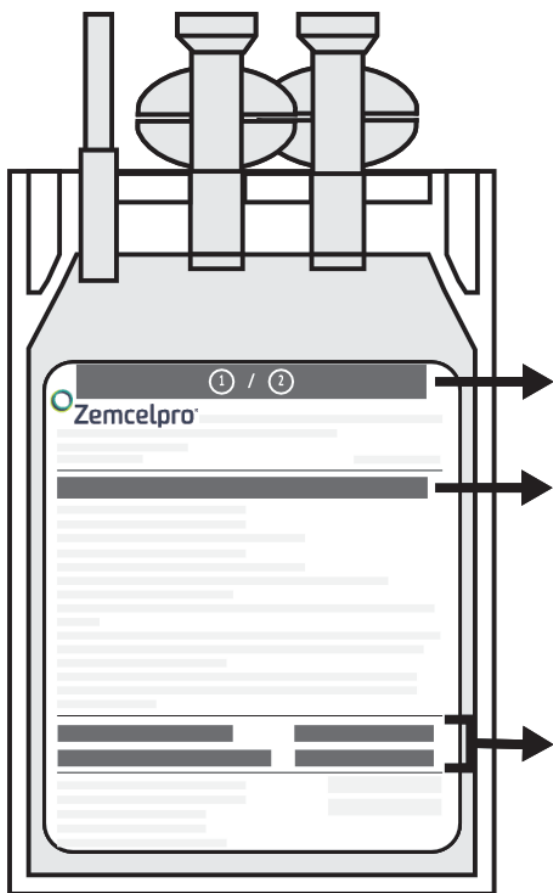
### **Šūnu komponenta identitāte**

Dorokubicels vai  
nepaplašinātas CD34- šūnas

### **Pacientam specifiskais identifikators**

Saņēmēja ID  
CBU ID  
Pacienta dzimšanas datums  
Pacienta ABO/Rh tips

## 2. attēls. Zemcelpro infūzijas maiss



- Sagatavo infūzijas materiālu. Jāizmanto bezlateksa caurulīte ar standarta infūzijas filtru (170–260 µm). **NELIETOJIET** leukocītus noārdošu filtru.
- Apstiprina i) pacienta identitāti ar pacienta identifikatoriem uz maisa un ii) šūnu komponenta identitāti (dorokubicels vai nepavairotās CD34- šūnas) (2. attēls).
- Noņem iepakojuma apvalku un pārbauda atkausētā infūzijas maisa saturu, lai noteiktu, vai tajā nav redzamu šūnu agregātu. Ja ir redzami šūnu agregāti, uzmanīgi samaisa maisa saturu, nelieliem šūnu materiāla agregātiem pēc saudzīgas manuālas samaisīšanas ir jādisperģējas. Atlikušie agregāti tiek efektīvi izvadīti, veicot filtrāciju pirms infūzijas.
- Atkausētais un pārbaudītais maiss ir nekavējoties jāievada, aptuveni 10–20 ml minūtē, ar gravitācijas plūsmu. Zemcelpro ir stabils 15°–30 °C temperatūrā līdz vienai stundai pēc atkausēšanas beigām.
  - Pirms infūzijas piepilda caurulīti ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
  - Ievada visu infūzijas maisa saturu (20 ml vienā maisā).
  - Divreiz izskalo infūzijas maisu ar 10–30 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, uzpildot to atpakaļ, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts viss šūnu kopums.
- Infūzijas procedūra jāatkārto ar citiem maisiem. Pirms nākamā maisa ievadīšanas, nogaida, kamēr tiek noteikts, ka iepriekšējais maiss ir droši ievadīts.

Neievadiet Zemcelpro, ja infūzijas maiss ir bojāts vai tam ir sūce, vai arī tas kā citādi šķiet bojāts.

### Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. .

Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Zemcelpro, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

#### Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Zemcelpro (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

*Cordex Biologics International Limited*  
*5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court*  
*Harcourt Road, Dublin, Īrija*  
Tālrs.: 353 1 905 3140  
E-pasts: info@cordexbio.com

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1960/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Plašāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)  
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS  
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ  
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS  
PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR  
NOSACĪJUMIEM**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

## E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

| Apraksts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Izpildes termiņš            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Lai apstiprinātu <i>Zemcelpro</i> efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuriem pēc mieloablatīvas sagatavošanas terapijas vajadzīga alogēna HSCT un kuriem nav pieejams cita veida piemērots donora šūnu veids, RAĪ jāiesniedz pētījuma ECT-001-CB.002 <i>ECT-001 pavairotu nabassaites asiņu transplantācijas II fāzes atklāts pētījums pacientiem ar augsta riska akūtu leukēmiju/mielodisplāziju</i> galīgie rezultāti.                                                                                                                                                                                                                                                   | 2026. gada<br>28. februāris |
| Lai apstiprinātu <i>Zemcelpro</i> efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuriem pēc mieloablatīvas sagatavošanas terapijas vajadzīga alogēna HSCT un kuriem nav pieejams cita veida piemērots donora šūnu veids, RAĪ jāiesniedz pētījuma ECT-001-CB.004 <i>ECT-001 pavairotu nabassaites asiņu transplantācijas II fāzes atklāts pētījums pacientiem ar augsta un ļoti augsta riska akūtu leukēmiju/mielodisplāziju</i> galīgie rezultāti.                                                                                                                                                                                                                                    | 2026. gada<br>31. augusts   |
| Lai apstiprinātu <i>Zemcelpro</i> efektivitāti un drošumu pacientiem vecumā no 18 līdz 21 gadam ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuriem pēc mieloablatīvas sagatavošanas terapijas vajadzīga alogēna HSCT un kuriem nav pieejams cita veida piemērots donora šūnu veids, RAĪ jāveic un jāiesniedz ECT-001-CB.010. pētījuma apakšgrupas analīzes rezultāti pacientiem vecumā no 18 līdz 21 gadam: prospektīvs nejaušināts II fāzes pētījums par alogēnu SCT ar ECT-001-CB pavairotu nabassaites asins šūnu transplantāciju bez seroterapijas salīdzinājumā ar citu cilmes šūnu avotu pediatrijas pacientiem ar augsta riska/refraktoru/recidivējošu akūtu mieloleikēmiju, kas veikts saskaņā ar apstiprinātu protokolu. | 2030. gada<br>30. jūnijs    |
| Lai apstiprinātu <i>Zemcelpro</i> efektivitāti un drošumu un turpinātu izvērtēt devas parametrus, ko lieto pieaugušiem pacientiem ar augsta riska un ļoti augsta riska akūtu leukēmiju/MDS, RAĪ jāiesniedz pētījuma ECT-001-CB.011 <i>daudzcentru, prospektīvs, nejaušināts, atklāts III fāzes pētījums par ECT-001-CB (ECT-001-pavairotu nabassaites asins šūnu) transplantāciju salīdzinājumā ar labāko alternatīvo alogēno cilmes šūnu avota transplantāciju (Haplo, MMUD) pacientiem ar augsta riska akūtu leukēmiju/mielodisplāziju, ko veic saskaņā ar apstiprinātu protokolu</i> , rezultāti.                                                                                                                             | 2030. gada<br>30. jūnijs    |
| Lai apstiprinātu <i>Zemcelpro</i> efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuriem vajadzīga alogēna HSCT pēc mieloablatīvas sagatavošanas terapijas un kuriem nav pieejams nekāds cits piemērots donora šūnu tips, RAĪ jāveic un jāiesniedz perspektīva beziejaucšanās pētījuma, pamatojoties uz datiem no reģistra, rezultāti, un saskaņā ar apstiprinātu protokolu jāizvērtē devas parametri, kas savākti attiecībā uz <i>Zemcelpro</i> sēriju, kas saražota katram pētījumā iesaistītajam pacientam.                                                                                                                                                                         | 2031. gada<br>30. jūnijs    |



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### MARKĒJUMS UZ MODPAKAS, APTVEROT ABUS ŠĒNU KOMPONENTUS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Zemcelpro*  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml dispersija infūzijām

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas, kas iegūtas no ziedotām nabas saites asinīm. Šīs zāles satur divus šūnu komponentus:

- 1) dorokubicels (pavairotās CD34+ šūnas) satur  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml infūzijas dispersiju;
- 2) nepavairoto CD34- šūnu komponents satur  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml infūzijas dispersiju.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī cilvēka albumīna šķīdumu, dimetilsulfoksīdu, nātrija hlorīdu, kālija hlorīdu (E508), nātrija glikonātu (E576), nātrija acetātu (E262) un magnija hlorīdu (E511). Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Kombinētais iepakojums, kas sastāv no ne vairāk kā 4 pavairoto CD34+ šūnu maisiem un 4 nepavairoto CD34- šūnu maisiem.

Saturs: 20 ml katrā maisā.

#### 5. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Intravenoza lietošana caur centrālo venozo katetru.

Ievadiet intravenozas infūzijas veidā ar gravitācijas plūsmu.

Nelietojiet leukocītu noārdīšanas filtru.

Pievienojiet infūzijas maisu bezlateksa caurulītei ar standarta infūzijas filtru (170–260  $\mu\text{m}$ ).

Pirms infūzijas pārlicinieties, ka pacienta identitāte atbilst infūzijas maisam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**Vispirms ievadiet visus dorokubicela maisus.**

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas ir 1 stunda 15–30 °C temperatūrā.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt temperatūrā, kas zemāka par -150 °C. Neatkausēt zāles pirms to lietošanas. Nesasaldēt atkārtoti.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

*Cordex Biologics International Limited*

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

*Harcourt Road, Dublin, Īrija*

Tālr.: 353 1 905 3140

E-pasts: info@cordexbio.com

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1960/001

## 13. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

Saņēmēja ID:

CBU ID:

Sērija:

Dzimšanas datums:

ABO/Rh:

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA (METĀLA KASETES)

### DOROKUBICELS (PAVAIROTĀSS CD34+ ŠŪNAS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Zemcelpro*  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml dispersija infūzijām

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Dorokubicels (pavairotās CD34+ šūnas) satur  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34 šūnas/ml dispersiju infūzijām

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī cilvēka albumīna šķīdumu, dimetilsulfoksīdu, nātrija hlorīdu, kālija hlorīdu (E508), nātrija glikonātu (E576), nātrija acetātu (E262) un magnija hlorīdu (E511). Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Maišs X/4 ar pavairotajām CD34+ šūnām

Saturs: 20 ml katrā maisā.

#### 5. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Intravenoza lietošana caur centrālo venozo katetru.

Ievadiet intravenozas infūzijas veidā ar gravitācijas plūsmu.

Nelietojiet leukocītu noārdīšanas filtru.

Pievienojiet infūzijas maisu bezlateksa caurulītei ar standarta infūzijas filtru (170–260  $\mu$ m).

Pirms infūzijas apstipriniet pacienta identitāti atbilstoši infūzijas maisam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Ievadiet **VISPIRMS**

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atkausēšanas uzglabāšanas laiks ir 1 stunda 15–30 °C temperatūrā.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt temperatūrā, kas zemāka par -150 °C. Neatkausēt zāles pirms esat gatavi to ievadīšanai. Nesasaldēt atkārtoti.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

*Cordex Biologics International Limited*  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Īrija  
Tālr.: 353 1 905 3140  
E-pasts: info@cordexbio.com

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1960/001

## 13. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| Saņēmēja ID: | Dzimšanas datums: |
| CBU ID:      | ABO/Rh:           |
| Sērija:      |                   |

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA (METĀLA KASETES)

### NEPAVAIROTO CD34- ŠŪNU KOMPONENTS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml dispersija infūzijām

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Nepavairoto CD34- šūnu komponents satur  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml dispersiju infūzijām.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī cilvēka albumīna šķīdumu, dimetilsulfoksīdu, nātrija hlorīdu, kālija hlorīdu (E508), nātrija glikonātu (E576), nātrija acetātu (E262) un magnija hlorīdu (E511). Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Maiss X/4 ar nepavairotām CD34- šūnām

Saturs: 20 ml katrā maisā.

#### 5. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Intravenoza lietošana caur centrālo venozo katetru.

Ievadiet intravenozas infūzijas veidā ar gravitācijas plūsmu.

Nelietojiet leukocītu noārdīšanas filtru.

Pievienojiet infūzijas maisu bezlateksa caurulītei ar standarta infūzijas filtru (170–260  $\mu\text{m}$ ).

Pirms infūzijas apstipriniet pacienta identitāti atbilstoši infūzijas maisam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**Ievadiet PĒC visu dorokubicela maisu ievadīšanas pabeigšanas.**

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atkausēšanas uzglabāšanas laiks ir 1 stunda 15–30 °C temperatūrā.

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI



Uzglabāt un transportēt temperatūrā, kas zemāka par -150 °C. Neatkausēt zāles pirms esat gatavi to ievadīšanai. Nesasaldēt atkārtoti.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

*Cordex Biologics International Limited*  
*5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court*  
*Harcourt Road, Dublin, Īrija*  
Tālr.: 353 1 905 3140  
E-pasts: info@cordexbio.com

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1960/001

**13. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODS**

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| Saņēmēja ID: | Dzimšanas datums: |
| CBU ID:      | ABO/Rh:           |
| Sērija:      |                   |

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### INFŪZIJAS MAISA ETIĶETE — DOROKUBICELS (PAVAIROTAS CD34+ ŠŪNAS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml dispersija infūzijām

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Dorokubicels (pavairotās CD34+ šūnas) satur  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml dispersiju infūzijām

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī cilvēka albumīna šķīdumu, dimetilsulfoksīdu, nātrija hlorīdu, kālija hlorīdu (E508), nātrija glikonātu (E576), nātrija acetātus (E262) un magnija hlorīdu (E511). Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

1 dorokubicela maiss no 4 maisiem  
20 ml

#### 5. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Intravenoza lietošana caur centrālo venozo katetru. Ievadiet intravenozas infūzijas veidā ar gravitācijas plūsmu.

Nelietojiet leukocītu noārdīšanas filtru.

Pievienojiet infūzijas maisu bezlateksa caurulītei ar standarta infūzijas filtru (170–260  $\mu$ m).

Pirms infūzijas apstipriniet pacienta identitāti atbilstoši infūzijas maisam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**Ievadiet vispirms.**

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atkausēšanas uzglabāšanas laiks ir 1 stunda 15–30 °C temperatūrā.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt temperatūrā, kas zemāka par -150 °C. Neatkausēt zāles pirms esat gatavi to ievadīšanai. Nesasaldēt atkārtoti.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

*Cordex Biologics International Limited*  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Īrija  
Tālr.: 353 1 905 3140  
E-pasts: info@cordexbio.com

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1960/001

## 13. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| Saņēmēja ID: | Dzimšanas datums: |
| CBU ID:      | ABO/Rh:           |
| Sērija:      |                   |

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### INFŪZIJAS MAISA ETIĶETE — NEPAVAIROTO CD34- ŠŪNU KOMPONENTS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Zemcelpro*  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml dispersija infūzijām

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Nepavairoto CD34- šūnu komponents satur  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3 šūnas/ml dispersiju infūzijām.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī cilvēka albumīna šķīdumu, dimetilsulfoksīdu, nātrija hlorīdu, kālija hlorīdu (E508), nātrija glikonātu (E576), nātrija acetātu (E262) un magnija hlorīdu (E511). Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

1 nepavairoto CD34- šūnu maiss no 4 maisiem  
20 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenoza lietošana caur centrālo venozo katetru.

Ievadiet intravenozas infūzijas veidā ar gravitācijas plūsmu.

Nelietojiet leukocītu noārdīšanas filtru.

Pievienojiet infūzijas maisu bezlateksa caurulītei ar standarta infūzijas filtru (170–260  $\mu$ m).

Pirms infūzijas apstipriniet pacienta identitāti atbilstoši infūzijas maisam.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Ievadiet PĒC visu dorokubicela maisu ievadīšanas pabeigšanas.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atkausēšanas uzglabāšanas laiks ir 1 stunda 15–30 °C temperatūrā.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt temperatūrā, kas zemāka par -150 °C. Neatkausēt zāles pirms esat gatavi to ievadīšanai. Nesasaldēt atkārtoti.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

*Cordex Biologics International Limited*  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Īrija  
Tālr.: 353 1 905 3140  
E-pasts: info@cordexbio.com

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1960/001

## 13. SĒRIJAS NUMURS, ZIEDOJUMA UN ZĀĻU KODS

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| Saņēmēja ID: | Dzimšanas datums: |
| CBU ID:      | ABO/Rh:           |
| Sērija:      |                   |

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml  
dispersija infūzijām**  
*dorocubice/ unexpanded CD34- cells*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zemcelpro un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zemcelpro lietošanas
3. Kā lietot Zemcelpro
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zemcelpro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir Zemcelpro un kādam nolūkam to lieto

Zemcelpro ir asins šūnu terapija. Šīs zāles ir īpaši izgatavotas Jums no cilvēka asins cilmes šūnām (šūnām asinīs, kas var izaugt par jebkura cita veida asins šūnām), kas ņemtas no ziedotām nabassaites asinīm. Šīs zāles satur gan aktīvo vielu dorokubicelu, gan neizmainītas donora šūnas (ko dēvē par CD34- šūnām).

Zemcelpro lieto, lai ārstētu pieaugušos ar asins vēzi, kuriem pēc ķīmijterapijas ir vajadzīga asins cilmes šūnu transplantācija un kuriem nav pieejams piemērots donors.

#### Kā Zemcelpro darbojas

Šo zāļu asins cilmes šūnas laboratorijā tiek mainītas un pavairotas. Tas nodrošina, ka tās darbosies optimāli, lai Jūs ārstētu. Pirms šo zāļu ievadīšanas Jums tiks veikta ķīmijterapija, lai iznīcinātu vēža šūnas asinīs. Pēc tam, kad Jums tiks ievadīts Zemcelpro, šo zāļu jaunās cilmes šūnas aizstās Jūsu cilmes šūnas. Tas palīdzēs Jūsu imūnsistēmai (Jūsu organisma dabiskajai aizsargsistēmai) aizsargāt Jūs pret asins vēzi vai cīnīties pret to.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Zemcelpro darbību vai par to, kāpēc Zemcelpro ir parakstītas Jums, jautājiet ārstam.

### 2. Kas Jums jāzina pirms Zemcelpro lietošanas

**Nelietojiet Zemcelpro šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja pirms Zemcelpro lietošanas Jums nav panesama atbilstoša ķīmijterapija.

#### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zemcelpro ir īpaši izgatavots no donora asins šūnām, un to drīkst ievadīt tikai Jums.

### **Pirms Zemcelpro lietošanas pastāstiet ārstam, ja**

- pamanāt, ka vēža simptomi pasliktinās (piemēram, drudzis, vājuma sajūta, smaganu asiņošana vai zilumi);
- Jums ir infekciju pazīmes (piemēram, drudzis, klepus, drebuļi, iekaisis kakls).

Ārsts pārbaudīs Jūsu plaušas, sirdi un asinsspiedienu, Jūsu asinis attiecībā uz vispārējo veselības stāvokli un to, vai leikēmija (asins vēzis) Jums pasliktinās.

### **Zemcelpro lietošanas laikā vai pēc tam**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja Jums rodas kaut kas no tālāk minētā.

- Spiediena sajūta krūtīs, klepus, apgrūtināta norīšana, reibonis, ātra sirdsdarbība, pietūkums, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana šo zāļu lietošanas laikā vai pēc tās. Tie var būt nopietnu ar alerģiju vai infūziju saistītu reakciju simptomi, kas var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai uz laiku vai apturēšanai (skatīt 3. punktu “Kā lietot Zemcelpro”).
- Drudzis, kas var būt infekcijas simptoms. Mēriet temperatūru divas reizes dienā 3–4 nedēļas pēc ārstēšanas ar Zemcelpro. Ja Jums ir augsta temperatūra, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo dažas infekcijas var būt dzīvībai bīstamas.
- Caureja, drudzis, izsitumi, neizskaidrojams ķermeņa masas pieaugums vai dzeltenas acis (dzelte). Tie var būt nopietnu slimību, ko dēvē par alotransplantācijas slimību (*graft-versus-host-disease*, GvHD) vai transplantēto šūnu iedzīvošanās sindromu, simptomi. Tas var būt dzīvībai bīstami, un var būt vajadzīga papildu ārstēšana.
- Vispārēja slimības sajūta, pietūkuši limfmezgli, ķermeņa masas zudums vai dzeltena āda un acis. Tās var būt sekundāra vēža pazīmes, piemēram, pēctransplantācijas limfoproliferatīvi traucējumi. Ārsts var veikt papildu pārbaudes.
- Elpas trūkums, sāpes krūtīs, drudzis, asinis krēpās var būt plaušu alveolu asiņošanas (*pulmonary alveolar haemorrhage*, PAH) pazīmes. PAH var būt dzīvībai bīstama, kuras gadījumā vajadzīga papildu ārstēšana.
- Elpas trūkums, klepus un drudzis var būt pneimonīta (plaušu iekaisuma) pazīmes. Pneimonīts, tostarp kriptogēna organizējoša pneimonija (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP) un idiopātisks plaušu sindroms (IPS), var apdraudēt dzīvību, un var būt vajadzīga papildu ārstēšana.
- Atkārtotas infekcijas var būt hipogammaglobulinēmijas pazīmes, kuru gadījumā var būt vajadzīga papildu ārstēšana.
- Dzelte, aknu jutīgums (zem ribām labajā pusē), šķidrums vēderā un pēkšņs ķermeņa masas pieaugums var liecināt par venookluzīvu slimību, kuras gadījumā var būt vajadzīga īpaša ārstēšana.
- Vemšana, asiņaina caureja, sāpes vēderā, drudzis, drebuļi un galvassāpes var būt hemolītiski urēmiskā sindroma (HUS) pazīmes.
- Nopietna vai bieža asiņošana vai infekcijas var būt transplantāta atteices, dzīvībai bīstama stāvokļa, kam jāpievērš īpaša uzmanība, pazīmes.

Zemcelpro izgatavo no ziedotām cilvēka asinīm. Daži cilvēka asins preparāti ir pārnēsuši noteiktus vīrusus (piemēram, HIV, B vai C hepatītu) vai var būt saistīti ar teorētiskiem riskiem, kas saistīti ar donoru (piemēram, ļaundabīgām slimībām vai ģenētiskām slimībām), cilvēkiem, kuri tos ir saņēmuši, lai gan risks ir zems. Lai samazinātu pārņemšanas risku, gan cilvēku donori, gan ziedotās asinis tiek pārbaudītas uz vīrusiem. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir bažas par šo risku.

Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins šūnu skaitu pēc Zemcelpro lietošanas, jo Jums var būt samazināts asins šūnu un citu asins komponentu skaits.

Pirms asins, orgānu, audu vai šūnu ziedošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Zemcelpro nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka šajā vecuma grupā ir ierobežota pieredze.



### **Citas zāles un Zemcelpro**

Pirms Zemcelpro lietošanas pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tostarp par dzīvajām vakcīnām un zālēm, kas iegādātas bez receptes. Tas ir tāpēc, ka citas zāles var ietekmēt Zemcelpro darbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Zemcelpro nav ieteicams lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Zemcelpro ietekme grūtniecības laikā nav zināma. Šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam vai Jūsu jaundzimušajam/zīdainim.

- Ja Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība pēc ārstēšanas ar šīm zālēm, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums pirms ārstēšanas uzsākšanas tiks veikts grūtniecības tests. Zemcelpro drīkst lietot tikai tad, ja rezultāti liecina, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Šīs zāles var kaitēt bērnam, kuru baro ar krūti.

### **Kontracepcija**

Vīriešiem un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kas saņēmuši Zemcelpro, jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes. Konsultējaties par tām ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav zināms, vai Zemcelpro ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Zāles, ko lieto kopā ar Zemcelpro, var izraisīt nogurumu vai samazināt modrību. Šajā sākotnējā periodā atturieties no transportlīdzekļa vadīšanas un iesaistīšanās bīstamās nodarbēs vai darbībās, piemēram, smagas vai potenciāli bīstamas tehnikas vadīšanā.

### **Zemcelpro satur nātriju, kāliju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)**

Šīs zāles satur 477 mg nātrija katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 24 % no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Infūzijas periodā Jūs rūpīgi jānovēro.

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1,3 mmol (50 mg) katrā devā,- būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

Šīs zāles satur arī DMSO, kas var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas.

## **3. Kā lietot Zemcelpro**

Zāles Zemcelpro Jums ievada ārsts kvalificētā transplantācijas centrā.

Zemcelpro ir vienreizēja terapija. Pirms Zemcelpro lietošanas ārsts Jums ievadīs terapijas veidu, ko sauc par sagatavošanas terapijas shēmu, lai sagatavotu organismu cilmes šūnu transplantācijai.

30 līdz 60 minūšu laikā pirms Zemcelpro lietošanas Jums var dot citas zāles. Tās palīdz novērst ar infūziju saistītas reakcijas un drudzi (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Zemcelpro lietošanas”). Šīs citas zāles var būt pret drudža līdzekļi (pret drudzi), histamīna antagonisti (pretalerģijas līdzekļi) un pretvemšanas līdzekļi (pret sliktu dūšu un vemšanu). Tās var ietvert arī kortikosteroīdus, lai samazinātu infūzijas reakcijas iespējamību.

### **Kā Jūs saņemsiet Zemcelpro**

- Ārsts pārbaudīs, vai Zemcelpro infūzijas maisu individuālie pacientu identifikatori atbilst Jūsu datiem.

- Ārsts Jums ievadīs šīs zāles infūzijas veidā (pa pilienam) vēnā pa caurulīti.
- Jūs saņemsiet 1–4 maisus, kas satur aktīvo vielu (dorokubicelu, kas sastāv no laboratorijā audzētām un pavairotām šūnām. Tas ir pavairotais komponents), un tam sekos 4 maisi ar neizmainītām donora šūnām (tas ir nepavairotais komponents). Infūzijas laiks būs atšķirīgs, taču parasti katrs maisis tiks ievadīts mazāk nekā 15 minūšu laikā.
- Infūzijas laikā ārsts pārbaudīs, vai Jums ir apgrūtināta elpošana vai reibonis (iespējamie alerģiskas reakcijas simptomi) (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms Zemcelpro lietošanas”). Atsevišķos gadījumos infūziju ar Zemcelpro var pārtraukt.

### **Pēc Zemcelpro lietošanas**

Transplantācijas procedūras ietvaros Jums tiks dotas zāles, lai mazinātu alotransplantācijas slimības (GvHD) (komplicācijas, kas rodas, kad nabassaites asins cilmes šūnas atpazīst pacienta organismu kā svešu un uzbrūk tam) risku. Sākotnēji zāles var ievadīt caur centrālās vēnas katetru (tievu caurulīti lielajā vēnā, ko dēvē arī par centrālo līniju) un tad nomainītas uz tabletes formu, kad varēsiet šīs zāles lietot iekšķīgi.

Jums tiks dotas arī zāles, kas palīdzēs asins šūnām atjaunoties pēc iespējas ātrāk un signalizēs kaulu smadzenēm, ka ir jāveido baltās asins šūnas, kas nepieciešamas, lai cīnītos pret infekcijām un tās novērstu. Šīs zāles Jums tiks ievadītas caur centrālo līniju vai zemādas injekcijas veidā nākamajā dienā pēc Zemcelpro lietošanas. Jūs turpināsiet tās saņemt katru dienu, līdz balto asins šūnu līmenis atjaunosies.

### **Pirms un pēc Zemcelpro lietošanas**

Ārsts ieteiks Jums uzturēties slimnīcā kā pacientam vienu nedēļu pirms infūzijas, lai Jūs varētu saņemt sagatavošanas terapijas shēmu, un 3–4 nedēļas pēc Zemcelpro lietošanas. Pēc uzturēšanās slimnīcā ārsts lūgs Jūs regulāri ierasties atkārtotās vizītēs. Tas ļaus ārstam pārliecināties, vai terapija Jums iedarbojas, un palīdzēt Jums, ja radīsies kādas blakusparādības.

Ja nokavējat apmeklējumu, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai mainītu apmeklējumu grafiku.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts apspriedīs šo zāļu lietošanas riskus.

**Nekavējoties informējiet ārstu,** ja pēc *Zemcelpro* infūzijas Jums rodas kādas no šādām nopietnām blakusparādībām.

**Ļoti bieži:** *var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*

- Patoloģiski mazs limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits (limfopēnija). Tas var palielināt Jūsu inficēšanās risku.
- Mazs sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits (anēmija) Pazīmes ir bāla āda, vājums un elpas trūkums.
- Patoloģiski mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits (neitropēnija). Tas var palielināt Jūsu inficēšanās risku.
- Mazs trombocītu (komponentu, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits (trombocitopēnija). Pazīmes ir pārmērīga vai ilgstoša asiņošana vai zilumu veidošanās.
- Zems balto asins šūnu līmenis (leikopēnija).
- Patoloģiski zems neitrofilo leukocītu līmenis ar drudzi (febrilā neitropēnija).
- Alotransplantācijas slimība (stāvoklis, kad transplantētās šūnas uzbrūk paša organisma šūnām). Simptomi ir izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja, tostarp asiņaini izkārnījumi.
- Biežas un pastāvīgas infekcijas, ko izraisa samazinātais antivielu daudzums asinīs (hipogammaglobulinēmija).

- Transplantēto šūnu iedzīvošanās sindroms (cilmes šūnu transplantācijas komplikācija). Simptomi ir klepus, drudzis, elpas trūkums, izsitumi.
- Baktēriju izraisītas infekcijas.
- Vīrusu izraisītas infekcijas.
- Pneimonija (plaušu infekcija), kas izraisa elpas trūkumu, sāpes krūtīs, drudzi, klepu.
- Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).

### **Citas iespējamās blakusparādības**

Citas blakusparādības ir uzskaitītas tālāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas vai nopietnas, nekavējoties informējiet ārstu.

#### **Bieži:** *var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem*

- Caureja.
- Slikta dūša.
- Mutes iekaisums, asiņošana mutē, smaganu iekaisums (stomatīts).
- Sāpes vēderā.
- Drudzis (pireksija).
- Nogurums.
- Aknu stāvoklis, kad ir bloķēti asinsvadi (venookluzīva aknu slimība) Simptomi ir dzelte, aknu jutīgums (zem labās puses ribām), šķidrums vēderā, ķermeņa masas pieaugums.
- Sēnīšu izraisītas infekcijas.
- Patoloģiski asins analīžu rezultāti (samazināts CD34 limfocītu skaits — mazāks skaits CD4 limfocītu, pazemināts imūnglobulīnu līmenis — samazināts imūnglobulīnu daudzums).
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis). Tā ir pazīme, ka Jūsu aknas, iespējams, nedarbojas normāli.
- Samazināta ēstgriba.
- Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija).
- Zems kālija (hipokaliēmija) un fosfora (hipofosfatēmija) līmenis asinīs. Tās ir pazīmes, kas liecina, ka nieres, iespējams, nedarbojas normāli.
- Kaulu sāpes.
- Muskuļu vājums.
- Nekontrolējami augsts balto asins šūnu līmenis (pēctransplantācijas limfoproliferatīvi traucējumi). Iespējamās tādas pazīmes kā pietūkuši limfmezgli, drudzis, svīšana naktīs, ķermeņa masas zudums, nogurums, vispārējs diskomforts.
- Galvassāpes.
- Akūts nieru bojājums. Pazīmes, kas liecina, ka nieres nedarbojas pareizi, ir neliels urīna daudzums vai tā neesamība, kāju un pēdu pietūkums, nogurums, elpas trūkums, apjukums, slikta dūša.
- Urīnpūšļa iekaisums, kas izraisa asiņošanu (hemorāģisks cistīts) Simptomi ir asinis urīnā, asins recekļi urīnā, sāpīga urinācija, drudzis, neatliekama nepieciešamība vai nespēja urinēt.
- Plaušu iekaisums (kriptogēna organizējoša pneimonija (pneimonīts) — COP). Simptomi ietver elpas trūkumu, sausu klepu, **drudzi**, nogurumu, **drudzi**, ēstgribas zudumu.
- Deguna asiņošana (epistakse).
- Plaušu asiņošana (plaušu alveolārā asiņošana – PAH). Simptomi ir klepus, drudzis, sāpes krūtīs un asins spļaušana.
- Asinsrites nosprostošanās plaušās (plaušu embolija). Pazīmes ir pēkšņs elpas trūkums, sāpes krūtīs, trauksme, drudzis, klepus.
- Izsitumi uz ādas (makulopapulāri izsitumi).
- Mazāko asinsvadu bojājumi (mikroangiopātija). Simptomi ir sāpes krūtīs, diskomforta sajūta, elpas trūkums un nogurums.
- Transplantāta atteice (transplantāta mazspēja). Simptomi ietver smagas vai biežas asiņošanas vai infekcijas.

- Vemšana, asiņaina caureja, sāpes vēderā, drudzis, drebuļi un galvassāpes var liecināt par hemolītiski urēmisko sindromu (HUS).

**Retāk:** *var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem*

- Nogurums vai vājums, bāla āda un viegla zilumu veidošanās vai asiņošana var būt zema asins šūnu līmeņa vai nelielu asins recekļu pazīmes (autoimūna hemolītiskā anēmija, citopēnija, trombotiska mikroangiopātija).
- Sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība, sirds iekaisums vai vājums un elpas trūkums (stenokardija, priekškambaru mirdzēšana, priekškambaru plandīšanās, perikardīts, labā kambara disfunkcija).
- Biežas infekcijas, nogurums un viegla zilumu veidošanās vai asiņošana var liecināt par kaulu smadzeņu mazspēju vai anomāliem šūnu gēniem (aplāzija, citoģenētiska patoloģija).
- Dzirdes zudums (hipoakūzija).
- Nogurums vai vājums, tieksme pēc sāls var būt pazīmes, kas liecina par zemu tā hormona līmeni, kuru izdala dziedzeris virs nierēm (virsnieru mazspēja).
- Vēdera sāpes vai krampji, caureja vai aizcietējums, ķermeņa masas zudums vai slikta ēstgriba var būt zarnu traucējumu pazīmes (anālā stenoze, kolīts, enterokolīts, tukšās zarnas perforācija, malabsorbcija, zarnu pneimatoze).
- Pietūkums, nogurums un mutes/zarnu gļotādas iekaisums (ģeneralizēta tūska, savārgums, gļotādas iekaisums).
- Dzeltenas acis (dzelte), tumša urīna krāsa var būt hiperbilirubinēmijas pazīmes.
- Asins analīžu vai plaušu, vai sirds funkcijas izmaiņas (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, pazemināts bilirubīna līmenis asinīs, samazināta oglekļa monoksīda difūzijas spēja, pozitīvs CMV tests, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts neitrofilo leukocītu skaits).
- Slāpes vai sausa mute, reibonis vai apjukums, galvassāpes vai slikta dūša var liecināt par zemu šķidruma daudzumu organismā vai zemu sāls līmeni asinīs (dehidratācija, hiponatriēmija).
- Atmirstoša āda vai muskulis (mīksto audu nekroze).
- Pēkšņs vājums vai nejutīgums, runas vai izpratnes traucējumi, apjukums var liecināt par insultu vai smadzeņu darbības traucējumiem (cerebrovaskulārais negadījums, encefalopātija).
- Apjukums, dezorientācija vai atkārtotas domas/uzvedība (delīrijs, obsesīvi kompulsīvi traucējumi).
- Pietūkums, samazināta urīna izdalīšanās, augsts asinsspiediens var būt nelielu trombu, kas bojā nierēs (nieru ierobežota trombotiskā mikroangiopātija), pazīmes.
- Elpas trūkums, sāpes krūtīs vai klepus var liecināt par plaušu iekaisumu, šķidrumu vai kolapsu (idiopātiskas pneimonijas sindroms (pneimonijs), plaušu infiltrācija, pneimotorakss).
- Sarkana iekaisusi āda, niezoša vai dedzinoša sajūta, izsitumi var būt ekzēmas, aknes formas dermatīta, niezes pazīmes.
- Visas resnās zarnas vai tās daļas ķirurģiska izņemšana (kolektomija).
- Reibonis, nogurums, neskaidra redze un lokalizēts pietūkums, sacietējums vai zilumi var būt pazīmes, kas liecina par samazinātu un nespecifisku asinsspiediena traucējumiem, hematomu, hipotensiju vai ortostatisku hipotensiju.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Zemcelpro**

Tālāk norādītā informācija paredzēta tikai ārstiem un farmaceitiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz infūzijas maisa etiķetes pēc apzīmējuma “EXP”.

Uzglabāt un transportēt temperatūrā, kas zemāka par -150 °C. Neatkausēt produktu, kamēr neesat gatavi tā ievadišanai. Izlietot 1 stundas laikā pēc atkausēšanas. Pēc atkausēšanas to nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Nelietojiet šīs zāles, ja infūzijas maisi ir bojāti vai tiem ir sūce.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Attiecībā uz lietotām zālēm vai atkritumu materiāliem jāievēro vietējie norādījumi par bioloģisko atkritumu pārstrādi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Zemcelpro satur**

Zemcelpro ir kriokonservēta alogēna hematopoētisko cilmes un priekšteču šūnu terapija, kas satur divus šūnu komponentus, proti, pavairoto un nepavairoto komponentus, kuri abi iegūti no pacientam specifiskas nabassaites asiņu vienības (CBU).

- Pavairotais komponents, saukts par dorokubicelu, kas ir pavairotas CD34+ šūnas, sastāv no CD34+ frakcijas, kas pavairota *ex-vivo* UM171 klātbūtnē. Šis komponents ir iepakots ne vairāk kā četros maisos, kas satur vismaz  $0,23 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD34+ šūnas/ml, kas suspendētas dimetilsulfoksīda (DMSO) šķīdumā.
- Nepavairoto komponentu, ko sauc par nepavairotām CD34- šūnām, veido CD34- frakcija, no kuras aktīvā frakcija ir CD3+ šūnas. Šis komponents ir iepakots četros maisos, kas satur vismaz  $0,53 \times 10^6$  dzīvotspējīgas CD3+ šūnas/ml, kas suspendētas dimetilsulfoksīda (DMSO) šķīdumā.

Citas sastāvdaļas ir cilvēka seruma albumīna šķīdums, dimetilsulfoksīds, nātrijs hlorīds, kālija hlorīds (E508), nātrijs glikonāts (E576), nātrijs acetāti (E262) un magnija hlorīds (E511). Skatīt 2. punktu “Zemcelpro satur nātriju, kāliju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)”.

### **Zemcelpro ārējais izskats un iepakojums**

Zemcelpro ir šūnu dispersija intravenozai infūzijai.

Pavairoto CD34+ šūnu komponents ir bezkrāsaina vai viegli dzeltenīga šūnu dispersija. Nepavairoto CD34- šūnu komponents ir sarkanīga šūnu dispersija.

Zemcelpro tiek piegādāts kā vienā individuālā ārstēšanas deva, kas sastāv no ne vairāk kā astoņiem (8) infūzijas maisiem ar 20 ml katrā - četriem (4) nepavairoto CD34- šūnu maisiem un ne vairāk kā četriem (4) dorokubicela maisiem.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

*Cordex Biologics International Inc.*

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

*Harcourt Road,*

*Dublin, Īrija*

Tālr.: 353 1 905 3140

E-pasts: [info@cordexbio.com](mailto:info@cordexbio.com)

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

---

## Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

### Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

*Zemcelpro* iestādē jāpārviesto slēgtos, izturīgos un hermētiskos konteineros.

*Zemcelpro* jāpārveda konteinerā, kurā zāļu temperatūra ir zemāka par  $-150^{\circ}\text{C}$ , un ar tām jārīkojas, valkājot piemērotu aizsargtērpu un aizsargcimdus.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar *Zemcelpro*, ir jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsargi), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

### Sagatavošana pirms ievadīšanas

*Zemcelpro* sastāv no diviem (2) alogēniem hematopoētisko šūnu komponentiem:

- dorokubicels (pavairotas CD34+ šūnas);
- nepavairotās CD34- šūnas.

Dorokubicela maisu (1–4 maisi) un nepavairoto CD34- šūnu (vienmēr 4 maisi) maisu, kas jāievada infūzijas veidā, skaita apstiprināšana jāveic, pamatojoties uz izrakstīto infūzijas izlaides sertifikātu (RfIC). RfIC ietver abus komponentus.

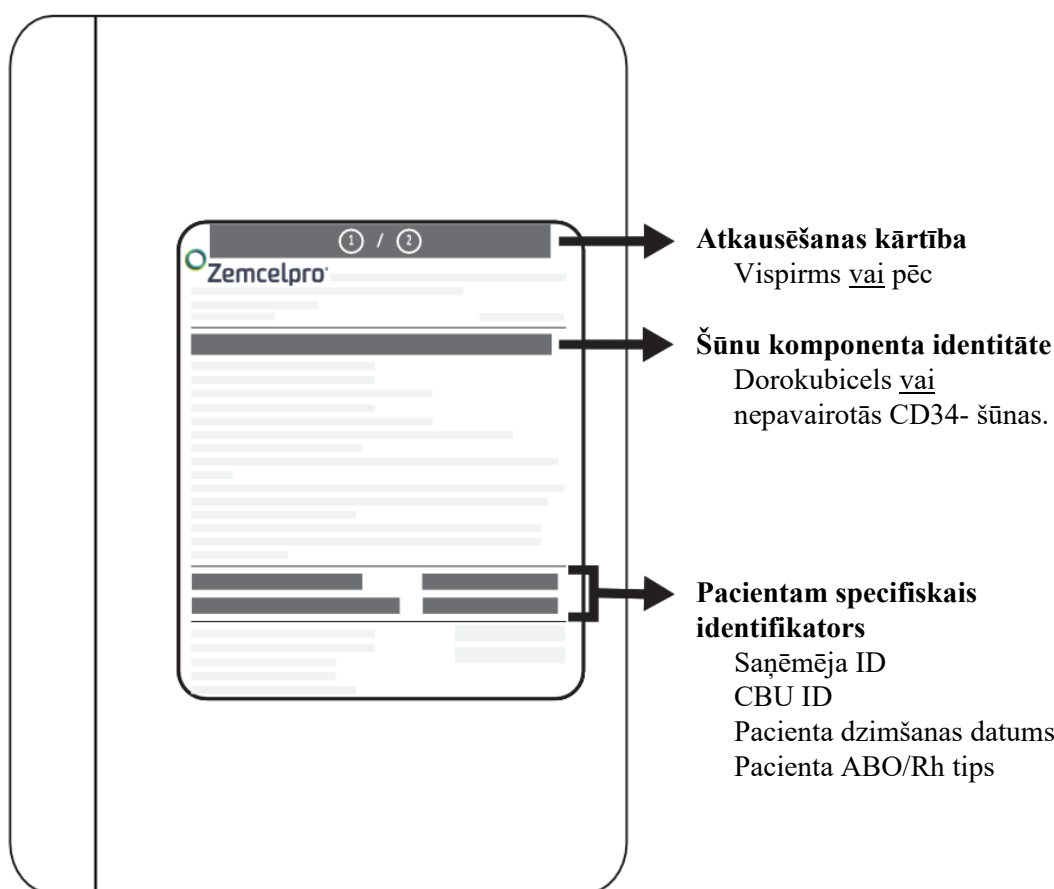
Dorokubicels ir jāievada vispirms, pēc tam ievada nepavairotās CD34- šūnas. Nepavairotās CD34- šūnas ieteicams ievadīt tajā pašā dienā, kad dorokubicelu, bet ne vēlāk kā nākamajā dienā.

*Zemcelpro* atkausēšanas un infūzijas laiku koordinē šādi: iepriekš apstiprina pacienta gatavību veikt infūziju un pielāgo *Zemcelpro* atkausēšanas sākuma laiku tā, lai tas būtu pieejams infūzijai, kad pacients būs tai gatavs.

### Atkausēšana

Pirms *Zemcelpro* atkausēšanas apstiprina pacienta identitāti un infūzijas maisu skaitu saskaņā ar infūzijas sertifikātu (RfIC). ātkausē visus noteiktos dorokubicela maisus, pēc tam maisus ar nepavairotām CD34- šūnām. Vienā reizē atkausē vienu (1) maisu. Pirms atkausē nākamo maisu, nogaida, kamēr tiek noteikts, ka iepriekšējais maiss ir droši ievadīts.

## 1. attēls. *Zemcelpro* uzglabāšanas kasete



- Izņem uzglabāšanas kasetes no krionosūtītāja. Apstiprina i) pacienta identitāti ar pacienta identifikatoriem uz kasetes un ii) šūnu komponenta identitāti (dorokubicels vai nepavairotās CD34- šūnas) (1. attēls).
- Pēc kasetes pārbaudes nekavējoties izņem infūzijas maisu no kasetes. Apstiprina i) pacienta identitāti ar pacienta identifikatoriem uz infūzijas maisa un ii) šūnu komponenta identitāti (dorokubicels vai nepavairotās CD34- šūnas) (2. attēls).
- Pirms atkausēšanas pārbauda, vai infūzijas maisā(-os) nav plīsumu vai plaisu. Ja maisis ir bojāts, neievada tā saturu.
- Infūzijas maisu, kas atrodas noslēgtā iepakojuma apvalkā, nekavējoties ievieto ūdens vannā 37 °C temperatūrā. Kad pusšķidrā konsistence ir sasniegta, viegli pamīca maisu, līdz izzūd kristāliskais ledus. Pilns atkausēšanas laiks aizņem aptuveni 2–5 minūtes vienam maisam.
- Izņem maisu no ūdens vannas. Kad infūzijas maisis ir atkausēts, tas jāievada pēc iespējas ātrāk. Ir pierādīts, ka *Zemcelpro* ir stabils 15–30 °C temperatūrā līdz 1 stundai. Nedrīkst atšķaidīt, mazgāt vai ņemt paraugus no *Zemcelpro* pirms tā infūzijas.
- Ja vien zāles netiek sagatavotas pie pacienta gultasvietas, tās transportē uz gultasvietu istabas temperatūrā, noslēgtā kastē/maisā, lai aizsargātu zāles transportēšanas laikā.

Neievadiet *Zemcelpro*, ja infūzijas maisis ir bojāts vai tam ir sūce, vai arī tas kā citādi šķiet bojāts.

### Ievadīšana

Jāievada parakstītais dorokubicela (1–4 maisi) un nepavairoto CD34- šūnu (vienmēr 4 maisi) maisu skaits, lai pabeigtu vienu *Zemcelpro* devu. Kopējais ievadāmo infūzijas maisu skaits ir jāapstiprina ar pacientam specifisku informāciju, kas norādīta RfIC.

Dorokubicels ir jāievada vispirms, pēc tam ievada nepavairotās CD34- šūnas. Nepavairotās CD34- šūnas ieteicams ievadīt tajā pašā dienā, kad dorokubicelu, bet ne vēlāk kā nākamajā dienā.

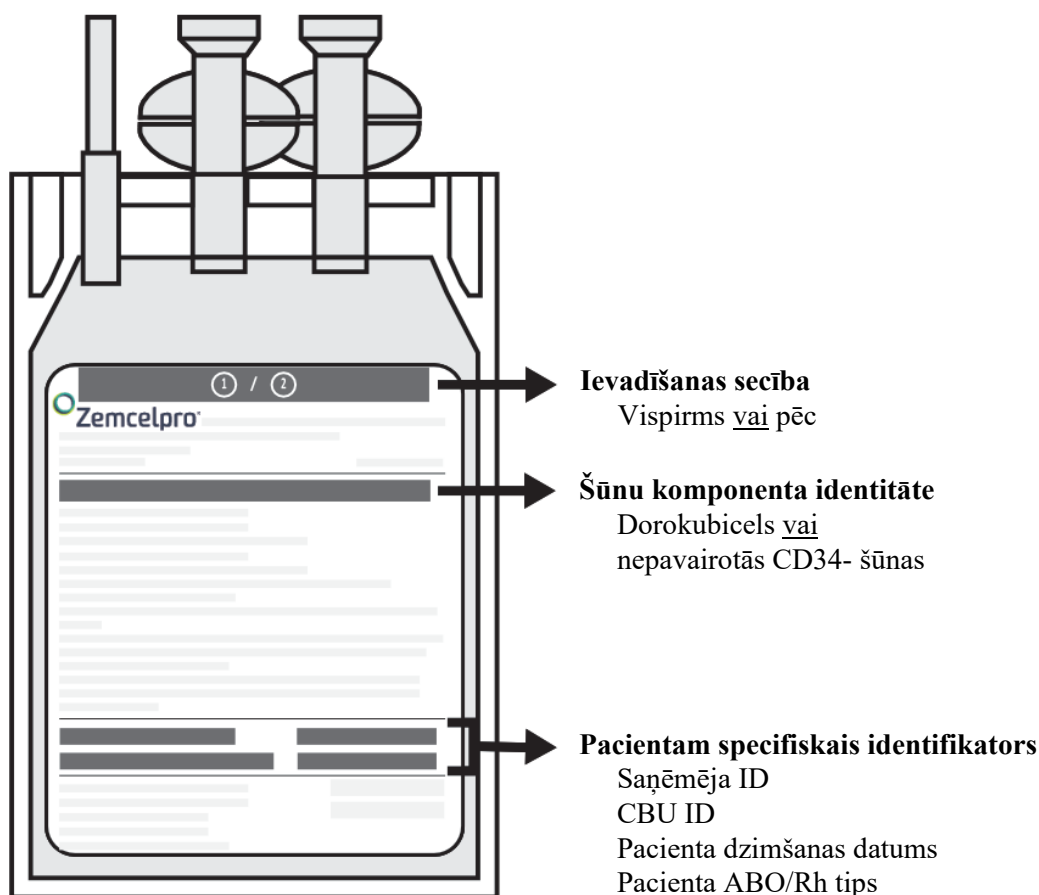
Ja dorokubicels netiek ievadīts, nepavairotās CD34- šūnas nedrīkst ievadīt ar infūziju, lai izvairītos no nevēlamas imūnās reakcijas.

Ja rodas reakcija uz infūziju, pēc vajadzības ieteicams pārtraukt infūziju un uzsākt atbalstošu aprūpi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms infūzijas *Zemcelpro* nedrīkst atšķaidīt, mazgāt vai ņemt paraugu.

Tikai intravenozai lietošanai. *Zemcelpro* infūzijai ieteicams izmantot centrālo venozo pieeju.

## 2. attēls. *Zemcelpro* infūzijas maiss



- Sagatavo infūzijas materiālu. Jāizmanto bezlateksa caurulīte ar standarta infūzijas filtru (170–260 µm). **NELIETOJIET** leukocītus noārdošu filtru.
- Apstiprina i) pacienta identitāti ar pacienta identifikatoriem uz maisa un ii) šūnu komponenta identitāti (dorokubicels vai nepavairotās CD34- šūnas) (2. attēls).
- Noņem iepakojuma apvalku un pārbauda atkausētā infūzijas maisa saturu, lai noteiktu, vai tajā nav redzamu šūnu agregātu. Ja ir redzami šūnu agregāti, uzmanīgi samaisa maisa saturu, nelieliem šūnu materiāla agregātiem pēc saudzīgas manuālas samaisīšanas ir jādisperģējas. Atlikušie agregāti tiek efektīvi izvadīti, veicot filtrāciju pirms infūzijas.
- Atkausētais un pārbaudītais maiss ir nekavējoties jāievada, aptuveni 10–20 ml minūtē, ar gravitācijas plūsmu. *Zemcelpro* ir stabils 15–30 °C temperatūrā līdz vienai stundai pēc atkausēšanas beigām.
  - Pirms infūzijas piepilda caurulīti ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.



- Ievada visu infūzijas maisa saturu (20 ml vienā maisā).
- Divreiz izskalo infūzijas maisu ar 10–30 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, uzpildot to atpakaļ, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts viss šūnu kopums.
- Infūzijas procedūra jāatkārto ar citiem maisiem. Nogaidiet ar nākamā maisā atkausēšanu un infūziju, kamēr tiek noteikts, ka iepriekšējais maiss ir droši ievadīts.

Neievadiet Zemcelpro, ja infūzijas maiss ir bojāts vai tam ir sūce, vai arī tas kā citādi šķiet bojāts.

#### Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Zemcelpro, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

#### Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Zemcelpro (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

#### **IV PIELIKUMS**

**SECINĀJUMI, KO SNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA, PAR  
REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS AR NOSACĪJUMIEM IZSNIEGŠANU**

**Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:**

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.