

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Zemcelpro is een gecryopreserveerde allogene hematopoëtische stam- en voorloperceltherapie die twee celcomponenten omvat, namelijk een geëxpandeerde component en een niet-geëxpandeerde component, die beide afkomstig zijn van dezelfde patiëntspecifieke navelstrengbloedeenheden (CBU).

De geëxpandeerde component, die wordt aangeduid als dorocubicel en wordt gevormd door de geëxpandeerde CD34⁺-cellen, bestaat uit de *ex vivo* met UM171 geëxpandeerde CD34⁺-fractie.

De niet-geëxpandeerde component, die wordt aangeduid als niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen, bestaat uit de CD34⁻-fractie, waarvan de CD3⁺-cellen de actieve fractie vormen.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Dorocubicel

Elke patiëntspecifieke infuuszak met Zemcelpro bevat een batchafhankelijke concentratie van *ex vivo* met UM171 geëxpandeerde CD34⁺-cellen. Het geneesmiddel is verpakt in maximaal 4 infuuszakken met een dispersie voor infusie van ten minste $0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml, gesuspenderd in een dimethylsulfoxideoplossing (DMSO-oplossing).

Elke infuuszak bevat 20 ml dispersie voor infusie.

Niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen

Elke patiëntspecifieke infuuszak bevat een batchafhankelijke concentratie van niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen. Het geneesmiddel is verpakt in 4 infuuszakken met een dispersie voor infusie van ten minste $0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml, gesuspenderd in een DMSO-oplossing.

Elke infuuszak bevat 20 ml dispersie voor infusie.

Kwantitatieve informatie

De kwantitatieve informatie voor elke celcomponent van het geneesmiddel, waaronder de batchafhankelijke celconcentratie en het aantal toe te dienen infuuszakken, wordt weergegeven in het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) dat bij het geneesmiddel gevoegd is. Er is één RfIC voor beide celcomponenten (zie rubriek 6).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat maximaal 477 mg natrium, 50 mg kalium en 10 % v/v DMSO per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Dorocubice

Kleurloze tot enigszins gele celdispersie voor infusie.

Niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen

Roodachtige celdispersie voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zemcelpro is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met hematologische maligniteiten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie na myeloablatieve conditionering nodig hebben en voor wie geen andere geschikte donorcellen beschikbaar zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zemcelpro moet in een gekwalificeerd transplantatiecentrum met expertise in hematopoëtische stamceltransplantatie worden toegediend door een arts met ervaring met de behandeling van hematologische maligniteiten.

Dosering

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie voor infusie met geëxpandeerde CD34⁺-cellen in 1 tot 4 infuuszakken en niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen in 4 infuuszakken bevat.

De streefdosering is $0,4$ tot $7,5 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/kg voor de geëxpandeerde CD34⁺-celcomponent (dorocubice) en $\geq 0,52 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/kg voor de niet-geëxpandeerde CD34⁺-celcomponent.

Zie het begeleidende vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) voor aanvullende informatie over de dosering.

Selectie van de navelstrengbloedeheid

De van erythrocyten ontdane navelstrengbloedeheid (CBU) voor expansie moet door de voorschrijvende arts worden geselecteerd, met inachtneming van de minimale vereiste voor een humane leukocytenantigenen-match (HLA-match) en de celdosis (d.w.z. vóór het invriezen is het aantal CD34-cellen $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg en het totaalgehalte kernhoudende cellen (*total nucleated cell count*, TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Matching voor ten minste 4 van de 6 HLA's (HLA-A-antigenen, HLA-B-antigenen en HLA-DRB1-allelen) wordt aanbevolen, met een streefwaarde van een HLA-matchgraad van 6 op 8 (hogeresolutietypering). De HLA-typering en het gehalte kernhoudende cellen voor elke afzonderlijke CBU die als uitgangsmateriaal voor de productie van Zemcelpro wordt gebruikt, zijn in het begeleidende RfIC vastgesteld.

Voorbehandeling door myeloablatieve conditionering (lymfodepletie-chemotherapie)

Er dient passende myeloablatieve conditionering te worden gegeven volgens institutionele richtsnoeren. Het geselecteerde conditioneringsschema dient een hoge of gemiddelde intensiteit te hebben, d.w.z. met een TCI-score (*transplant conditioning intensity*) van 2,5 of hoger. De conditionering mag niet worden gestart voordat de beschikbaarheid van patiëntspecifiek Zemcelpro in het transplantatiecentrum is bevestigd.

Het gebruik van antithymocytenoglobuline (ATG) als onderdeel van het conditioneringsschema wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Profylactische en ondersteunende therapie ter preventie van complicaties na transplantatie

Profylactische en ondersteunende therapieën ter preventie van complicaties na transplantatie (bijv. graft-versus-hostziekte (GvHD), infectie) moeten volgens de institutionele richtsnoeren worden toegediend. De geprefereerde GvHD-profylaxe bestaat uit een combinatie van tacrolimus en mycofenolaatmofetil.

In de periode onmiddellijk na transplantatie wordt toediening van granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) aanbevolen om het risico op neutropenie en infectie tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.4).

Premedicatie

Het wordt aanbevolen om 30-60 minuten vóór de infusie van beide Zemcelpro-fracties premedicatie met antipyretica, histamineantagonisten en anti-emetica toe te dienen, volgens lokale institutionele richtsnoeren, om de kans op een infusiereactie te verkleinen. Bovendien wordt premedicatie met corticosteroiden vóór de toediening van de niet-geëxpandeerde CD34⁺-component van Zemcelpro aanbevolen om de kans op een infusiereactie te verkleinen in geval van hoge HLA-histocompatibiliteit.

Bijzondere populaties

Ouderen

De veiligheid en de werkzaamheid van Zemcelpro bij ouderen (≥ 65 jaar) zijn niet vastgesteld.

Nierinsufficiëntie

Zemcelpro is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op nierinsufficiëntie om vast te stellen of ze in aanmerking komen voor transplantatie.

Leverinsufficiëntie

Zemcelpro is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op leverinsufficiëntie om te bepalen of ze in aanmerking komen voor transplantatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Zemcelpro bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Het voorgeschreven aantal zakken dorocubicel (1 tot 4 zakken) en niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen (altijd 4 zakken) moet worden geïnfundeerd om een enkelvoudige dosis Zemcelpro te voltooien. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet worden gecontroleerd en moet overeenkomen met de patiëntspecifieke informatie op het RfIC.

Eerst wordt dorocubicel geïnfundeerd, gevolgd door de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen. Het wordt aanbevolen om de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen op dezelfde dag als dorocubicel door middel van infusie toe te dienen, en zeker niet later dan de volgende dag.

Als dorocubicel niet wordt toegediend, mogen de niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen ook niet worden geïnfundeerd, om ongunstige immunoreacties te vermijden.

In geval van een infusiereactie wordt aanbevolen om zo nodig de infusie te onderbreken en ondersteunende zorg te verlenen (zie rubriek 4.4).

Zemcelpro vóór infusie niet verdunnen, wassen of bemonsteren.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik. Voor de infusie van Zemcelpro wordt centrale veneuze toegang aanbevolen.

- Maak het infusiemateriaal gereed. Er moeten latexvrije slangen met een standaardinfusiefilter (170-260 µm) worden gebruikt. Gebruik GEEN leukocytenverwijderingsfilter.
- Controleer i) of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de zak en ii) of de specificatie van de celcomponent (dorocubicel of niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen) klopt.
- Verwijder de wikkel en inspecteer de inhoud van de ontdooide infuuszak op zichtbare celaggregaten. Indien er zichtbare celaggregaten zijn, meng dan voorzichtig de inhoud van de zak. Kleine aggregaten van cellulair materiaal zouden dankzij voorzichtig handmatig mengen uiteen moeten vallen. Overgebleven aggregaten worden effectief verwijderd door filtratie vóór infusie.
- De ontdooide en geïnspecteerde zak moet onmiddellijk worden toegediend via infusie onder invloed van zwaartekracht met een loopsnelheid van ongeveer 10 tot 20 ml per minuut. Zemcelpro is tussen 15 °C en 30 °C stabiel gedurende maximaal 1 uur na voltooiing van het ontdooien.
 - Prime de slang vóór de infusie met natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infundeer de volledige inhoud van de infuuszak (20 ml per zak).
 - Spoel de infuuszak tweemaal met 10 ml tot 30 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %) door terugspoeling, om ervoor te zorgen dat alle cellen via de infusie aan de patiënt zijn toegediend.
- Herhaal de infusieprocedure voor de andere zakken. Wacht met het ontdooien en infunderen van de volgende zak totdat is vastgesteld dat de vorige zak veilig is toegediend.

Infundeer Zemcelpro niet als de infuuszak beschadigd is, lekt of anderszins niet in orde lijkt te zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Contra-indicaties van de myeloablatieve chemotherapie moeten in aanmerking worden genomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen op basis van cellen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, moeten de productnaam, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt tot 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het product worden bewaard.

Overdracht van een infectieus agens

Er bestaat een risico op overdracht van infectieuze agentia. De virustests die worden uitgevoerd op navelstrengbloedenheden zijn tests op humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) en 2 (hiv-2), hepatitis B en hepatitis C, humaan T-celmyelotroop virus type 1 (HTLV-1) en 2 (HTLV-2), syfilis en cytomegalovirus (CMV). Specifieke virussen van de moeder kunnen worden gedocumenteerd in het kader van de medische voorgeschiedenis, zoals overdraagbare spongiforme encefalopathie (TSE), het

Epstein-Barr-virus (EBV), toxoplasma, hepatitis E (HEV) en malaria. Navelstrengbanken tekenen ook op of de zuigeling vrij is van bevindingen die wijzen op een ziekte die mogelijk kan worden overgedragen door toediening van een navelstrengbloedeenheden.

De testresultaten zijn te vinden in de begeleidende productdocumentatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zemcelpro toedienen, moeten patiënten na behandeling daarom controleren op tekenen en symptomen van infecties en zo nodig op passende wijze behandelen.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met Zemcelpro zijn behandeld, mogen geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen het gevolg zijn van de bestanddelen in Zemcelpro, bijvoorbeeld DMSO. Reacties moeten overeenkomstig de institutionele richtsnoeren op passende wijze worden behandeld.

Infecties

Er zijn bij patiënten ernstige infecties opgetreden na infusie met Zemcelpro, waaronder levensbedreigende of fatale infecties (zie rubriek 4.8). De mediane aanvang was 109 dagen na transplantatie, met enkele late voorvallen (bereik: 0 tot 945 dagen). Patiënten moeten worden geïnformeerd over het belang van een snelle melding van tekenen van infectie bij hun behandelend arts. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie met behulp van geschikte diagnostische tests, en op passende wijze worden behandeld overeenkomstig de institutionele richtsnoeren. Indien van toepassing dienen profylactische antibiotica te worden toegediend en dienen vóór en na de behandeling met Zemcelpro controletests te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

Graft-versus-hostziekte

Er zijn fatale en levensbedreigende voorvallen van acute en chronische graft-versus-hostziekte (GvHD) opgetreden na behandeling met Zemcelpro (zie rubriek 4.8). GvHD na behandeling met Zemcelpro verschilt niet van GvHD na een standaard allogene stamceltransplantatie, met een mediane aanvang 40 dagen na transplantatie. 93 % van de gevallen van GvHD werd opgelost binnen een mediane periode van 18 dagen. Het wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van GvHD en op passende wijze te behandelen overeenkomstig de institutionele richtsnoeren. Na behandeling met Zemcelpro dient profylactische en ondersteunende zorg te worden overwogen. De geprefereerde GvHD-profylaxe bestaat uit een combinatie van tacrolimus en mycofenolaatmofetil (zie rubriek 4.2).

Engraftmentsyndroom

Tijdens klinische onderzoeken met Zemcelpro zijn levensbedreigende gevallen van het engraftmentsyndroom gemeld (zie rubriek 4.8), die optraden na een mediane tijd van 13 dagen na transplantatie. Er moet worden gewaakt voor het optreden van onverklaarde koorts, huiduitslag, hypoxemie, gewichtstoename en longinfiltraten in de peri-engraftmentperiode. Patiënten dienen, zodra het engraftmentsyndroom wordt opgemerkt, overeenkomstig de institutionele richtsnoeren met corticosteroïden te worden behandeld om de symptomen te verlichten. Als het engraftmentsyndroom niet wordt behandeld, kan het leiden tot multiorgaanfalen en overlijden.

Transplantaatfalen

Tijdens klinische onderzoeken met Zemcelpro zijn levensbedreigende gevallen van transplantaatfalen gemeld, gedefinieerd als het niet bereiken van een absoluut aantal neutrofielen van meer dan 500 per microliter bloed op dag 42 na transplantatie (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op laboratoriumbewijs van hematopoëtisch herstel.

Omdat ATG invloed kan hebben op het aanslaan (*engraftment*) van navelstrengcellen, wordt het gebruik ervan als onderdeel van het conditioneringsschema en voorafgaand aan de transplantatie niet aanbevolen. Granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) dient te worden toegediend om het risico op neutropenie en infectie zo klein mogelijk te houden, en wel 5 µg/kg/dag, te beginnen 1-3 dagen na transplantatie, totdat het aantal neutrofielen 1 000 per microliter bloed heeft bereikt (zie rubriek 4.2).

Pulmonale alveolaire hemorrhagie (PAH)

PAH is een goed gedocumenteerde bijwerking bij patiënten die een behandeling met Zemcelpro ondergaan. Er zijn gevallen van PAH gemeld die optraden na een mediane tijd van 22 dagen na transplantatie, inclusief fatale voorvallen (zie rubriek 4.8). Kenmerkend voor PAH is de ontwikkeling van dyspneu, koorts, soms hemoptoë, multifocale infiltraten op thoraxfoto's en snelle progressie naar respiratoir falen. Het wordt aanbevolen om patiënten te controleren op aanwijzingen voor PAH en op passende wijze te behandelen overeenkomstig de institutionele richtsnoeren.

Pneumonitis

Pneumonitis, zoals het idiopathisch pneumoniesyndroom (IPS) of cryptogene organiserende pneumonie (COP), is een goed gedocumenteerde bijwerking na behandeling met Zemcelpro. In de klinische onderzoeken met Zemcelpro werden gevallen van pneumonitis gemeld, waaronder fatale voorvallen (zie rubriek 4.8). Zowel IPS als COP uiteten zich doorgaans in kortademigheid, hoesten en soms koorts. Terwijl IPS meestal gemiddeld vanaf dag 22 na transplantatie optreedt, deels verband houdend met de conditionering voorafgaand aan de transplantatie, treedt COP meestal 3-6 maanden na transplantatie op. Het wordt aanbevolen om patiënten te controleren op aanwijzingen voor pneumonitis en op passende wijze te behandelen overeenkomstig de institutionele richtsnoeren.

Lymfoproliferatieve aandoening na transplantatie (PTLD)

Lymfoproliferatieve aandoening na transplantatie (PTLD) vormt een bijwerking die wordt waargenomen bij patiënten na behandeling met Zemcelpro. Er zijn gevallen van PTLD gemeld bij patiënten die in de klinische onderzoeken een Zemcelpro-transplantatie kregen (zie rubriek 4.8). PTLD is een van de meest voorkomende maligniteiten na transplantatie en gaat in de meeste gevallen samen met een infectie van de B-cellen met het Epstein-Barr-virus (EBV), hetzij als gevolg van reactivering van het virus na transplantatie, hetzij als gevolg van een primaire EBV-infectie. Seriële controle van het bloed op EBV-DNA kan gerechtvaardigd zijn bij patiënten met aanhoudende cytopenieën. PTLD moet op passende wijze worden behandeld overeenkomstig de institutionele richtsnoeren.

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Na infusie met Zemcelpro kunnen infusiegerelateerde reacties optreden. Deze reacties treden voornamelijk op tijdens de eerste infusie(s) en kunnen worden gekenmerkt door blozen, huiduitslag, koorts, koortsrillingen, koude rillingen, dyspneu, lichte en/of ernstige hypotensie met (of zonder) bronchospasmen, hartfunctiestoornissen en/of anafylaxie.

Premedicatie met antipyretica, histamineantagonisten, anti-emetica en corticosteroïden kan de incidentie en intensiteit van infusiereacties verminderen. Controleer de patiënten op tekenen en symptomen van infusiereacties tijdens en na de toediening van Zemcelpro. Als er een IRR optreedt, moet de infusie worden onderbroken en moet waar nodig ondersteunende zorg worden verleend (zie rubriek 4.2). Hervatting van de infusie moet plaatsvinden overeenkomstig de aanbevelingen in de institutionele richtsnoeren.

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie is een goed gedocumenteerde bijwerking die is gemeld na behandeling met Zemcelpro en die in verband kan worden gebracht met verminderde overleving. Er is melding van gemaakt bij 19 % van de patiënten die een transplantatie met Zemcelpro ondergingen (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om patiënten te controleren op laboratoriumaanwijzingen voor hypogammaglobulinemie en op passende wijze te behandelen overeenkomstig de institutionele richtsnoeren.

Veno-occlusieve ziekte

Veno-occlusieve ziekte (VOD) is een goed gedocumenteerde bijwerking die soms wordt gemeld na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Er zijn zeldzame gevallen van VOD gemeld in de klinische onderzoeken met Zemcelpro (zie rubriek 4.8, tabel 1), waaronder één fataal voorval. Hoewel er geen verschil is met een gewone HSCT, wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van VOD en op passende wijze te behandelen overeenkomstig de institutionele richtsnoeren.

Hemolytisch-uremisch syndroom

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een goed gedocumenteerde bijwerking die soms wordt gemeld na HSCT. In de klinische onderzoeken met Zemcelpro zijn zeldzame gevallen van HUS gemeld (zie rubriek 4.8, tabel 1). Hoewel er geen verschil is met een gewone HSCT, wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van HUS en op passende wijze te behandelen overeenkomstig de institutionele richtsnoeren.

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 477 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met 24 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

Kalium

Dit geneesmiddel bevat kalium, in een hoeveelheid van minder dan 1,3 mmol (50 mg) per dosis.

Dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit geneesmiddel bevat 17,6 g DMSO per dosis. Voor een volwassene van 70 kg komt de via infusie toegediende DMSO-hoeveelheid overeen met 25 % van de dagelijkse maximale aanbevolen dosis van 1 g DMSO/kg.

Van deze hulpstof is bekend dat deze mogelijk een anafylactische reactie veroorzaakt na parenterale toediening. Alle patiënten moeten tijdens de infusieperiode nauwlettend worden geobserveerd.

Theoretische risico's verband houdend met de donor

Hoewel dit niet door de klinische ervaring wordt ondersteund, kunnen zich na behandeling met Zemcelpro klonale hematopoëse en risico's verband houdend met de donor (bijv. maligniteiten of erfelijke genetische aandoeningen) voordoen. Patiënten dienen op passende wijze te worden gemonitord overeenkomstig de institutionele richtsnoeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende vaccins tijdens of na behandeling met Zemcelpro is niet onderzocht. Vaccinatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste zes weken

vóór aanvang van de conditionering en tot herstel van het immuunsysteem na behandeling met Zemcelpro.

Antithymocytenglobuline (ATG)

Het gebruik van ATG wordt niet aanbevolen als onderdeel van het conditioneringsschema en voorafgaand aan transplantatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor risico's die verband houden met de myeloablatieve conditioneringstherapie die nodig is vóór gebruik van Zemcelpro, en het bijbehorende advies, dient de productinformatie van de myeloablatieve conditioneringstherapie te worden geraadpleegd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten binnen 30 dagen voorafgaand aan de behandeling met Zemcelpro een serumzwangerschapstest ondergaan die negatief moet zijn en zij moeten bereid zijn om een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Er zijn onvoldoende gegevens over de blootstelling om een aanbeveling te kunnen doen over de duur van het gebruik van anticonceptie na behandeling met Zemcelpro. Mannen en vrouwen met voortplantingsvermogen die Zemcelpro hebben gekregen, moeten effectieve anticonceptiemethoden toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dorocubicel bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek met dorocubicel uitgevoerd om te beoordelen of het middel schade aan de foetus kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3). Zemcelpro mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptiemethode toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dorocubicel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik van Zemcelpro wordt niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot mensen of dieren beschikbaar over het effect van dorocubicel op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het is niet bekend of Zemcelpro van invloed is op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien de conditionerende, profylactische en ondersteunende behandeling in combinatie met Zemcelpro vermoeidheid kan veroorzaken en het mentale vermogen kan veranderen, wordt patiënten aangeraden om tijdens de eerste periode niet te rijden en geen gevaarlijke beroepen of activiteiten uit te oefenen, zoals het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger waren lymfopenie (46,6 %), infecties (44,8 %), anemie (44,0 %), neutropenie (35,3 %), trombocytopenie (31,9 %), leukopenie (20,3 %), hypogammaglobulinemie (18,1 %), febrile neutropenie (15,5 %), hypertensie (12,9 %), het engraftmentsyndroom (11,2 %) en pneumonie (11,2 %). Volgens de NIH-criteria werd bij 60,0 % van de patiënten acute GvHD gemeld en bij 16,0 % chronische GvHD.

Fatale bijwerkingen traden op bij 7,8 % van de met Zemcelpro behandelde patiënten, waaronder infecties (2,6 %), inclusief sepsis (0,9 %), enterokokkeninfectie (0,9 %), pneumonie (0,9 %), acute GvHD (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) en pulmonale hypertensie (0,9 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De in tabel 1 opgenomen frequenties van bijwerkingen van Zemcelpro zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van vijf onderzoeken (001, 002, 003, 004 en 007) onder 116 patiënten die een dosis Zemcelpro kregen en gedurende een mediane periode van 24 maanden werden gevolgd. De frequenties van de bijwerkingen uit klinische onderzoeken zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen met alle oorzaken, waarbij een deel van de voorvallen van een bijwerking andere oorzaken kan hebben.

De bijwerkingen van graad 3 of hoger volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) en de ongebruikelijke bijwerkingen van graad 1-2 worden hieronder weergegeven. De bijwerkingen worden weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, van meest naar minst voorkomend, waarbij de volgende conventie wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 CTCAE-bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken met Zemcelpro, weergegeven per systeem/orgaanklasse

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Lymfopenie Anemie Neutropenie Trombocytopenie Leukopenie Febriele neutropenie
Soms	Auto-immune hemolytische anemie Cytopenie Trombotische microangiopathie
Hartaandoeningen	
Soms	Angina pectoris Atriumfibrillatie Atriumflutter Pericarditis Rechterventrikeldisfunctie
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	
Soms	Aplasie Cytogenetische afwijking
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Gehoorverlies
Endocriene aandoeningen	
Soms	Bijnierinsufficiëntie
Maagdstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree Misselijkheid Stomatitis

	Buikpijn
Soms	Anale stenose Colitis Enterocolitis Jejunumperforatie Malabsorptie Pneumatoses intestinalis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pyrexie Vermoeidheid
Soms	Gegeneraliseerd oedeem Malaise Slijmvliesontsteking
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Veno-occlusieve leverziekte
Soms	Hyperbilirubinemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer vaak	Acute GvHD (graad 2-3)* Hypogammaglobulinemie Engraftmentsyndroom Chronische GvHD**
Infecties en parasitaire aandoeningen***	
Zeer vaak	Bacteriële infecties (waaronder pneumoniecën) Virale infecties
Vaak	Schimmelinfecties Niet-gespecificeerde infecties
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak	Transplantaatfalen
Onderzoeken	
Vaak	CD4-lymfocyten verlaagd Alanineaminotransferase verhoogd Immunoglobulinen verlaagd Aspartaataminotransferase verhoogd
Soms	Bloedbilirubine verhoogd Bloedbilirubine verlaagd Diffusiecapaciteit voor koolmonoxide verminderd CMV-test positief Elektrocardiogram QT verlengd Hemoglobine verlaagd Aantal neutrofielen verlaagd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Verminderde eetlust Hypokaliëmie Hyperglykemie Hypofosfatemie
Soms	Dehydratie Hyponatriëmie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Botpijn Spierzwakte
Soms	Necrose van de weke delen
Neoplasmata, benigne, maligne en ongespecificeerd	
Vaak	Lymfoproliferatieve aandoening na transplantatie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn

Soms	Cerebrovasculaire voorvallen Encefalopathie
Psychische stoornissen	
Soms	Delirium Obsessieve-compulsieve stoornis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) Acuut nierletsel Hemorragische cystitis
Soms	Tot de nieren beperkte trombotische microangiopathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Cryptogene organiserende pneumonie Epistaxis <u>Pulmonale alveolaire hemorragie</u> Pulmonale hypertensie Longembolie
Soms	Idiopathisch pneumoniesyndroom (pneumonitis) Longinfiltratie Pneumothorax
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Maculopapulaire huiduitslag
Soms	Acneïforme dermatitis Eczeem Pruritus
Chirurgische en medische procedures	
Soms	Colectomie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Microangiopathie
Soms	Verlaagde bloeddruk en niet-specifieke bloeddrukstoornissen Hematoom Hypotensie Orthostatische hypotensie

* Volgens de NIH-criteria (45,7 % graad 2, 10,3 % graad 3 en 0,9 % graad 4 aGvHD 100 dagen na transplantatie).

** Volgens de NIH-criteria (7,8 % matige en 5,2 % matig-ernstige tot ernstige cGvHD 1 jaar na transplantatie).

*** De gepresenteerde infecties en infestaties komen overeen met hogere groepstermen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

Na infusie met Zemcelpro zijn er ernstige infecties opgetreden, waaronder levensbedreigende en fatale infecties. De totale incidentie van infecties van CTCAE-graad ≥ 3 na transplantatie bedroeg 75,0 % (62,1 % ernstig, 6,0 % levensbedreigend en 6,9 % fataal). De infecties waren van bacteriële (52,6 %, met sepsis en pneumonie als vaakst voorkomende vormen), virale (45,7 %, met Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, coronavirus en adenovirus als vaakst voorkomende vormen), fungale (9,5 %) of niet-gespecificeerde (8,6 %) oorsprong. Het tijdstip van aanvang liep sterk uiteen, met een mediaan van 109 dagen na transplantatie. De meeste infecties verdwenen na een mediane duur van 13 dagen. Fatale infecties waren onder andere sepsis, septische shock en pneumonie. Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen om deze bijwerkingen te beheersen.

Engraftmentsyndroom

Engraftmentsyndroom werd gemeld bij 11,2 % (13/116) van de met Zemcelpro getransplanteerde patiënten, met een incidentie van 8,6 % zonder ernstige gevallen bij degenen die behandeld waren met tacrolimus/mycophenolaatmofetil als GvHD-profylaxe. De mediane aanvang was 13 dagen na transplantatie (spreiding: 8-25). Alle gevallen herstelden na behandeling met corticosteroïden met een mediane duur van 5 dagen (spreiding: 1-18). Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen om deze bijwerkingen te beheersen.

Pulmonale alveolaire hemorrhagie

Pulmonale alveolaire hemorrhagie werd gemeld bij 3 patiënten (2,6 %) die een Zemcelprotransplantatie hadden ondergaan, met een mediane aanvang van 22 dagen na transplantatie (bereik: 20-355). Terwijl één patiënt na 9 dagen herstelde, overleden twee patiënten ondanks passende behandeling. Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen om deze bijwerkingen te beheersen.

Pneumonitis

Pneumonitis werd gemeld bij 8 patiënten (6,9 %) die werden getransplanteerd met Zemcelpro, met een mediane aanvang van 157 dagen na transplantatie (bereik: 7-283). Het ging om 3 gevallen van idiopathisch pneumoniesyndroom (IPS) (2,6 %), 4 gevallen van cryptogene organiserende pneumonie (COP) (3,4 %) en 1 geval van niet-gespecificeerde pneumonitis (0,9 %). In 66,7 % van de gevallen werd herstel bereikt, na een mediane duur van 29 dagen (spreiding: 9-201). 2 patiënten (1,7 %) (1 met IPS en 1 met COP) bezweken aan de aandoening. Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen om deze bijwerkingen te beheersen.

Lymfoproliferatieve aandoening na transplantatie

Lymfoproliferatieve aandoening na transplantatie werd gemeld bij 3 patiënten (2,6 %) die een Zemcelpro-transplantatie hadden ondergaan, met een mediane aanvang van 90 dagen na transplantatie (bereik: 70-112). Alle patiënten herstelden na behandeling met rituximab, na een mediane duur van 39 dagen (bereik: 33-157). Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen om deze bijwerkingen te beheersen.

Graft-versus-hostziekte

Over het geheel genomen was de incidentie van acute en chronische GvHD respectievelijk 66,4 % en 14,7 %. 100 dagen na transplantatie werd acute GvHD van graad 2, 3 en 4 gemeld bij respectievelijk 52,0 %, 11,8 % en 1,0 % van de patiënten. Evenzo werden lichte en matig-ernstige gevallen van chronische GvHD 1 jaar na transplantatie gemeld bij respectievelijk 12,9 % en 8,6 % van de patiënten. De meeste gevallen konden worden beheerst met een op corticosteroïden gebaseerde behandeling met een mediane duur van 18 (0-321) dagen, maar 2 patiënten (1,7 %) overleden aan GvHD-gerelateerde infecties. De behandeling van GvHD moet worden uitgevoerd volgens de lokale institutionele richtsnoeren (zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen om deze bijwerking te beheersen).

Transplantaatfalen

Transplantaatfalen werd gemeld bij 5,2 % van de patiënten die met Zemcelpro werden getransplanteerd, met een mediane aanvang van 26,5 dagen na transplantatie (spreiding: 7-28). Reddingstherapie kon worden uitgevoerd, met een mediane duur van 23 dagen (spreiding: 7-32), bij alle patiënten op één persoon na, die overleed aan een niet-gerelateerd, niet-recidiefgebonden dodelijk voorval voordat redding kon plaatsvinden.

Langdurige cytopenieën

Langdurige cytopenieën, waaronder neutropenie (64,7 %), trombocytopenie (63,8 %), leukopenie (62,9 %), lymfopenie (61,2 %) en anemie (56,9 %), komen zeer vaak voor na myeloablatieve conditionering. Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen om deze bijwerkingen te beheersen.

Pediatrische patiënten

Hoewel de gegevens beperkt zijn, is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het profiel voor volwassenen (bijwerkingen met een frequentie van ≥ 20 %: anemie, verminderde eetlust, febrile neutropenie, misselijkheid, stomatitis en epistaxis). De mediane follow-up tijd van 7 maanden maakt verdere interpretaties van de klinische uitkomsten onmogelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Het risico op overdosering is beperkt. Er waren geen gevallen van overdosering tijdens de klinische onderzoeken.

Elk van de 4 zakken van de niet-geëxpandeerde CD34⁻-celcomponent uit de productie van Zemcelpro wordt altijd via infusie toegediend. Alleen in zeer zeldzame omstandigheden schrijft het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC) voor dat niet alle 4 zakken van de geëxpandeerde CD34⁺-celcomponent (dorocubicel) uit de productie van Zemcelpro mogen worden toegediend. Als deze instructie niet strikt wordt opgevolgd, dan kan de resulterende overdosering van dorocubicel in verband worden gebracht met een verhoogd risico op infusiereacties en het engraftmentsyndroom. Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op het optreden van dergelijke voorvallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedsupplementen en perfusieoplossingen, overige bloedproducten.
ATC-code: B05AX04

Werkingsmechanisme

Dorocubicel is een gecryopreserveerde, met UM171 ((1R,4R)-N1-(2-benzyl-7-(2-methyl-2H-tetrazool-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indool-4-yl)cyclohexaan-1,4-diaminedihydrobromide) geëxpandeerde allogene hematopoëtische voorloperceltherapie, afgeleid van één enkele navelstrengbloedeenheden en gebruikt als een allogene donorbron van stamcellen.

Het primaire werkingsmechanisme van dorocubicel schuilt in de bevordering van hematopoëtisch herstel en immuunrestitutie door middel van de activiteit van geëxpandeerde hematopoëtische CD34⁺-stamcellen.

De niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen, die voornamelijk bestaan uit CD3⁺-T-cellen, spelen een complementaire rol door de immuunrestitutie te ondersteunen en graft-versus-leukemie-effecten (GVL-effecten) na transplantatie te leveren.

Hematopoëtische stam-/voorlopercellen in Zemcelpro migreren naar het beenmerg, waar zij zich delen, rijpen en differentiëren tot alle hematologische cellijnen. De rijpe cellen komen vrij in de bloedbaan, waar sommige circuleren en andere naar weefsellocaties migreren, waarbij het bloedbeeld en de functie, met inbegrip van de immuunfunctie, van door bloed overgedragen cellen van beenmergoorsprong gedeeltelijk of volledig worden hersteld.

Farmacodynamische effecten

Transplantatie met Zemcelpro resulteerde in hematologische reconstitutie, met volledig donorchimerisme in alle hematopoëtische stamcellijnen. T-celrestitutie vond ook snel plaats, met diversiteit in de T-celreceptor (TCR) bij 6 en 12 maanden na transplantatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van behandeling met Zemcelpro bij patiënten met hematologische maligniteiten die een hematopoëtische stamceltransplantatie nodig hadden, zijn geëvalueerd in twee eenarmige open-labelonderzoeken zonder controlegroep, zonder vergelijking met andere soorten donorcellen, onder patiënten met hoogrisico leukemie en -myelodysplasie (ECT-001-CB.002 [002], n = 30, en ECT-001-CB.004 [004], n = 30).

De veiligheid van Zemcelpro werd ook beoordeeld in drie aanvullende eenarmige open-labelonderzoeken zonder controlegroep en zonder vergelijking met andere soorten donorcellen; één (1) onderzoek onder patiënten met een bloedkanker zonder standaard HLA-gematchte familiale of

niet-verwante donoren (ECT-001-CB.001 [001]); één (1) onderzoek onder patiënten met multipel myeloom met hoog risico (ECT-001-CB.003 [003], n = 18), en één (1) onderzoek onder pediatrische patiënten met myeloïde maligniteiten met hoog risico (ECT-001-CB.007 [007], n = 12). Zie rubriek 4.8.

Om de werkzaamheid van Zemcelpro te beoordelen in een representatieve populatie van volwassen patiënten met hematologische maligniteiten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie nodig hebben en voor wie niet gemakkelijk een geschikte donor te vinden is, werden gepoolde gegevens uit de onderzoeken 002 en 004 geanalyseerd, waarbij de nadruk lag op een centrale populatie van 25 patiënten die gecryopreserveerd, uit een kleine CBU vervaardigd Zemcelpro toegediend kregen na myeloablatieve conditionering met hoge of gemiddelde doses. Zie tabel 2 voor de kenmerken van de patiënten. Een kleine CBU wordt gedefinieerd als onder de minimale celdoseringscriteria van *Be The Match & National Marrow Donor Program/American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (NMDP/ASTCT) voor een enkelvoudige navelstrengbloedtransplantatie, d.w.z. met een TNC- en CD34-celgehalte voorafgaand aan cryopreservatie van respectievelijk minder dan $2,5 \times 10^7$ TNC/kg en $1,5 \times 10^5$ CD34-cellen/kg.

Tabel 2 Gepoolde demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline voor patiënten in onderzoeken met Zemcelpro (op 15 maart 2024)

Categorie	Opgenomen in onderzoek met gecryopreserveerd Zemcelpro uit kleine CBU's (intention-to-treat, n = 25)
Leeftijd (jaar) Mediaan (IQR) Min-max	47 (40, 53) 24-64
Geslacht – n (%) Mannen Vrouwen	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Ras Wit Zwart Aziatisch Overig	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Ziektecategorie Acute myeloïde leukemie (AML) Acute lymfatische leukemie Myelodysplastisch syndroom (MDS) Chronische myeloïde leukemie (blastaire crisis) Hodgkinlymfoom Non-hodgkinlymfoom, agressief lymfoom Volwassen T-celleukemie/-lymfoom Chronische lymfatische leukemie en transformatie in hodgkinlymfoom	11 (44,0 %) 3 (12,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)
Eerdere HSCT	7 (28,0 %)

Van de 25 patiënten in de centrale populatie kregen er 24 infusies met Zemcelpro. De werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van de eindpunten voor neutrofielen- en trombocyten-engraftment (tabel 3). Op de afsluitingsdatum voor gegevens waren de onderzoeken 002 en 004 nog gaande.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten bij volwassen patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met gecryopreserveerd Zemcelpro uit een kleine CBU (n = 25), met 13,3 maanden mediane follow-up

Eindpunten	Opgenomen in onderzoek met gecryopreserveerd Zemcelpro uit kleine CBU's (intention-to-treat, n = 25 ³)
Mediane tijd tot engraftment van neutrofielen* (ANC $\geq$ 500/ μ l): mediaan (IQR) [bereik] ¹ mediaan (IQR) [bereik] ² (worstcasescenario)	20 dagen (17-29) [10-39] 25 dagen (17-30) [10-42]
Incidentie van engraftment van neutrofielen ANC $\geq$ 500/ μ l op dag 42 – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Mediane tijd tot engraftment van trombocyten* ($\geq$ 20 000/ μ l) mediaan (IQR) [bereik] mediaan (IQR) [bereik] ² (worstcasescenario)	40 dagen (37-62) [29-175] 48 dagen (38-100) [29-175]
Incidentie van engraftment van trombocyten ($\geq$ 20 000/ μ l) op dag 100 – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Mediane (IQR) follow-up (maanden)**	13,3 (0,9-38,2)

* Alle perioden werden gerapporteerd als “tijd na infusie”. De mediane duur van deelname aan het onderzoek tot de datum van beschikbaarheid van Zemcelpro op de klinische locatie was 31 dagen (IQR: 22-41 dagen) en de mediane duur van deelname aan het onderzoek tot de datum van infusie met Zemcelpro was 42 dagen (IQR: 35-56 dagen).

** Tijd vanaf infusie tot de datum van voltooiing of stopzetting van de follow-up voorafgaand aan de afsluitingsdatum voor gegevens.

ANC: absoluut neutrofielenaantal; IQR: interkwartielafstand.

¹ Granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) werd toegediend in de periode onmiddellijk na de transplantatie (5 μ g/kg/dag) om het risico op neutropenie en infectie te minimaliseren.

² In intention-to-treatpopulaties werd in een worstcasescenarioanalyse geconcludeerd dat de behandeling van patiënten bij wie de neutrofielen op dag 42 of de trombocyten op dag 100 na transplantatie niet waren aangeslagen, met inbegrip van de patiënten die geen transplantatie hadden ondergaan of die om welke reden dan ook geen engraftment vertoonden (NRM of recidief voorafgaand aan engraftment), op respectievelijk dag 42 of dag 100 was gefaald.

³ Omvat 1 patiënt die geen transplantatie onderging als gevolg van een mislukte verzending.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zemcelpro in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hematologische maligniteiten bij hematopoëtische stamceltransplantaties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Op het moment van goedkeuring bij volwassenen waren de pediatrische gegevens beperkt tot 9/12 personen jonger dan 18 jaar, die in onderzoek 007 werden getransplanteerd met Zemcelpro voor myeloïde maligniteiten met een hoog risico (6 met AML, 3 met MDS). Zemcelpro resulteerde in respectievelijk 88,9 % en 77,8 % engraftment van neutrofielen en trombocyten na een mediane tijd van respectievelijk 21,5 en 48 dagen.

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In klinische onderzoeken leidde Zemcelpro bij alle patiënten tot volledig donorchimerisme (gedefinieerd als $\geq$ 95 % cellen van donoroorsprong) in myeloïde cellen, en wel al 0,5 maand na

transplantatie. Alleen patiënten met recidiverende ziekte vertoonden daardoor op latere tijdstippen een donorchimerisme van < 95 %. Overeenkomstig de langere tijd die nodig is voor T-celrestitutie na transplantatie, werd volledig donorchimerisme in de T-celsubgroep iets later bereikt: 63 % en 88 % van de patiënten bereikten respectievelijk 0,5 en 1 maand na transplantatie volledig donorchimerisme in de T-celpopulatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Engraftment van de met UM171 geëxpandeerde CD34⁺-cellen na primaire of secundaire transplantatie en hematologische reconstitutie gedurende maximaal 28 weken bij immuungecompromitteerde NSG-muizen die werden getransplanteerd met maximaal 5 000 000 cellen (overeenkomend met maximaal $2,5 \times 10^8$ cellen/kg bij de mens, wat hoger is dan de dosis voor mensen) leidde niet tot ongewenste toxiciteit.

Er zijn geen onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening uitgevoerd.

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

In vitro verrichte cytogenetische analyse van de geëxpandeerde CD34⁺-cellen liet geen abnormale chromosomale veranderingen in de geëxpandeerde cellen zien.

Gezien de aard van het middel werden geen niet-klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid, reproductie en ontwikkeling uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dimethylsulfoxide
Humaanalbumineoplossing
Magnesiumchloride (E 511)
Kaliumchloride (E 508)
Natriumacetaat (E 262)
Natriumchloride
Natriumgluconaat (E 576)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Gecryopreserveerd: 1 jaar.

Na ontdooiing: 1 uur bij 15 °C-30 °C.
Ontdooid geneesmiddel niet opnieuw invriezen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Zemcelpro moet worden bewaard en vervoerd in de dampfase van vloeibare stikstof (≤ -150 °C) en moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling, om ervoor te zorgen dat er levensvatbare cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Zemcelpro is verpakt in een infuuszak (50 ml) van ethyleenvinylacetaat (EVA) met twee poorten en met 20 ml celdispersie.

Elke infuuszak is in een wikkel geplaatst. Deze secundaire verpakkingsslaag, gemaakt van EVO-copolymeer, is tweemaal verzegeld. Elke infuuszak wordt, in zijn verzegelde wikkel, in een metalen cassette geplaatst. De cassettes worden vervolgens in een geëtiketteerde ModPak-houder in een standaard, gecontroleerde cryoshipper geplaatst.

Eén individuele behandelingsdosis omvat maximaal acht (8) infuuszakken van elk 20 ml, maximaal vier (4) zakken dorocubicel en vier (4) zakken niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen.

Zemcelpro wordt ook geleverd met een cryoflacon met daarin het monster van de oorspronkelijke navelstrengbloede eenheid voor chimerismecontrole.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Zemcelpro moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Zemcelpro moet worden vervoerd in een houder die het product onder -150 °C houdt en moet worden gehanteerd met geschikte beschermende kleding en handschoenen.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zemcelpro hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Zemcelpro bestaat uit twee (2) allogene hematopoëtische celcomponenten:

- dorocubicel (geëxpandeerde CD34⁺-cellen),
- niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen.

Het aantal zakken dorocubicel (1 tot 4 zakken) en het aantal zakken niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen (altijd 4 zakken) die via infusie moeten worden toegediend, moet worden bevestigd op basis van het voorschrift in het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC). Het RfIC heeft betrekking op beide componenten.

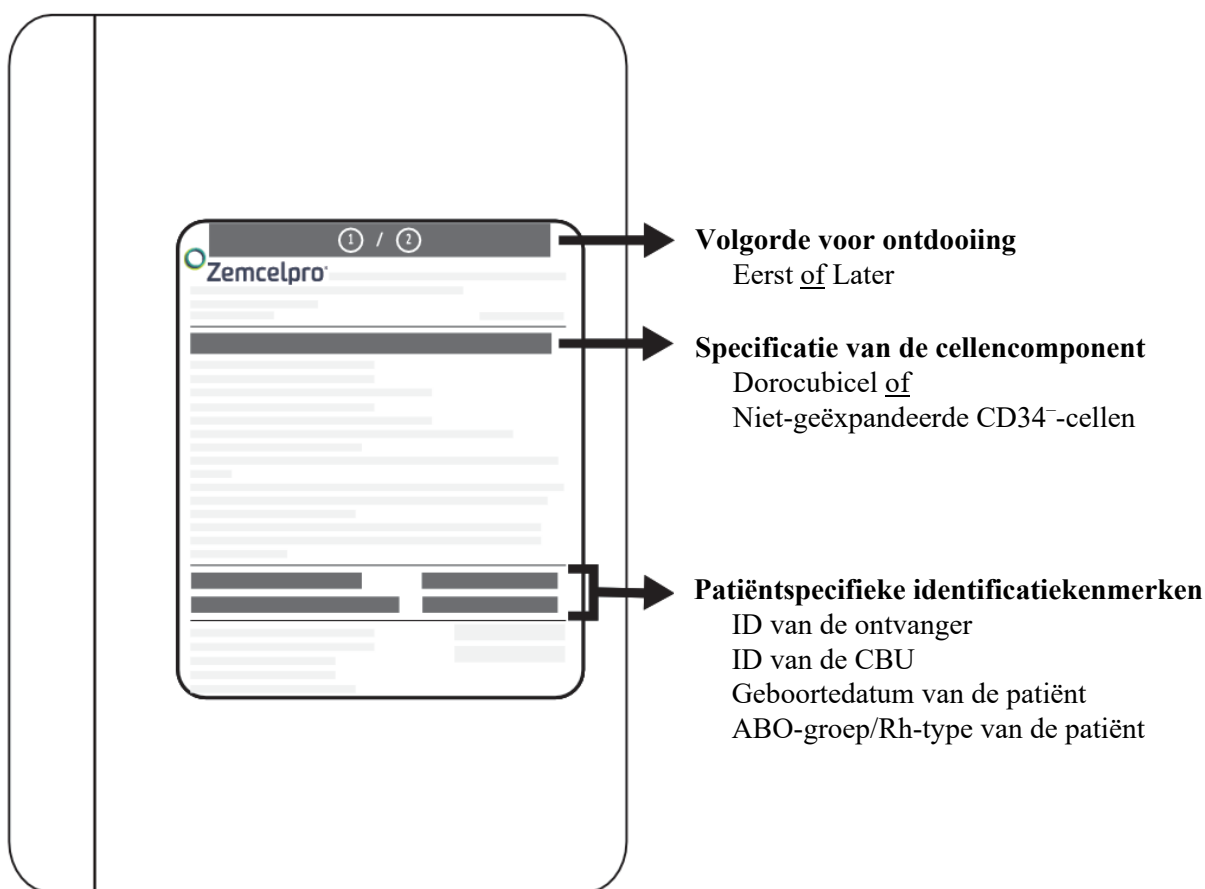
Eerst wordt dorocubicel geïnfundeerd, gevolgd door de niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen. Het wordt aanbevolen om de niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen op dezelfde dag als dorocubicel door middel van infusie toe te dienen, en zeker niet later dan de volgende dag.

Coördineer het ontdooien en infunderen van Zemcelpro in de tijd door vooraf te controleren of de patiënt gereed is voor de infusie, en pas de begintijd van het ontdooien van Zemcelpro zo aan dat het middel beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt daar klaar voor is.

Ontdooien

Controleer voorafgaand aan het ontdooien van Zemcelpro of de identiteit van de patiënt en het aantal via infusie toe te dienen zakken overeenkomen met de informatie op het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC). Ontdooi alle voorgeschreven zakken dorocubicel vóór de zakken met niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen. Ontdooi één (1) zak tegelijk. Wacht met het ontdooien van de volgende zak totdat is vastgesteld dat de vorige zak veilig is toegediend.

Figuur 1. Bewaarcassette voor Zemcelpro



- Haal de bewaarcassette uit de cryoshipper. Controleer i) of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de cassette en ii) of de specificatie van de celcomponent (dorocubice of niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen) klopt (figuur 1).
- Haal de infuuszak onmiddellijk uit de cassette nadat de cassette is geverifieerd. Controleer i) of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de infuuszak en ii) of de specificatie van de celcomponent (dorocubice of niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen) klopt (figuur 2).
- Inspecteer de infuuszak(ken) vóór het ontdooien op breuken of scheuren. Als een zak beschadigd is, mag de inhoud ervan niet worden geïnfundeerd.
- Plaats de infuuszak in zijn verzegelde wikkel onmiddellijk in een waterbad van 37 °C. Wanneer de inhoud een halfvloeibare consistentie heeft gekregen, kneed de zak dan voorzichtig tot er geen ijskristallen meer in zitten. Volledige ontdooiing duurt ongeveer 2-5 minuten per zak.
- Haal de infuuszak met de wikkel uit het waterbad. Zodra de infuuszak is ontdooid, moet de inhoud zo snel mogelijk via infusie worden toegediend. Er is aangetoond dat Zemcelpro tussen 15 °C en 30 °C gedurende maximaal 1 uur stabiel is. Zemcelpro vóór infusie niet verdunnen, wassen of bemonsteren.
- Tenzij het middel aan het bed van de patiënt wordt voorbereid, moet het bij kamertemperatuur in een gesloten doos/zak naar het bed worden vervoerd om het middel tijdens de verplaatsing te beschermen.

Infundeer Zemcelpro niet als de infuuszak beschadigd is, lekt of anderszins niet in orde lijkt te zijn.

Toediening

Het voorgeschreven aantal zakken dorocubice (1 tot 4 zakken) en niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen (altijd 4 zakken) moet worden geïnfundeerd om een enkelvoudige dosis Zemcelpro te voltooien. Het

totale aantal toe te dienen infuuszakken moet worden gecontroleerd en moet overeenkomen met de patiëntspecifieke informatie op het RfIC.

Eerst wordt dorocubicel geïnfundeerd, gevolgd door de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen. Het wordt aanbevolen om de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen op dezelfde dag als dorocubicel door middel van infusie toe te dienen, en zeker niet later dan de volgende dag.

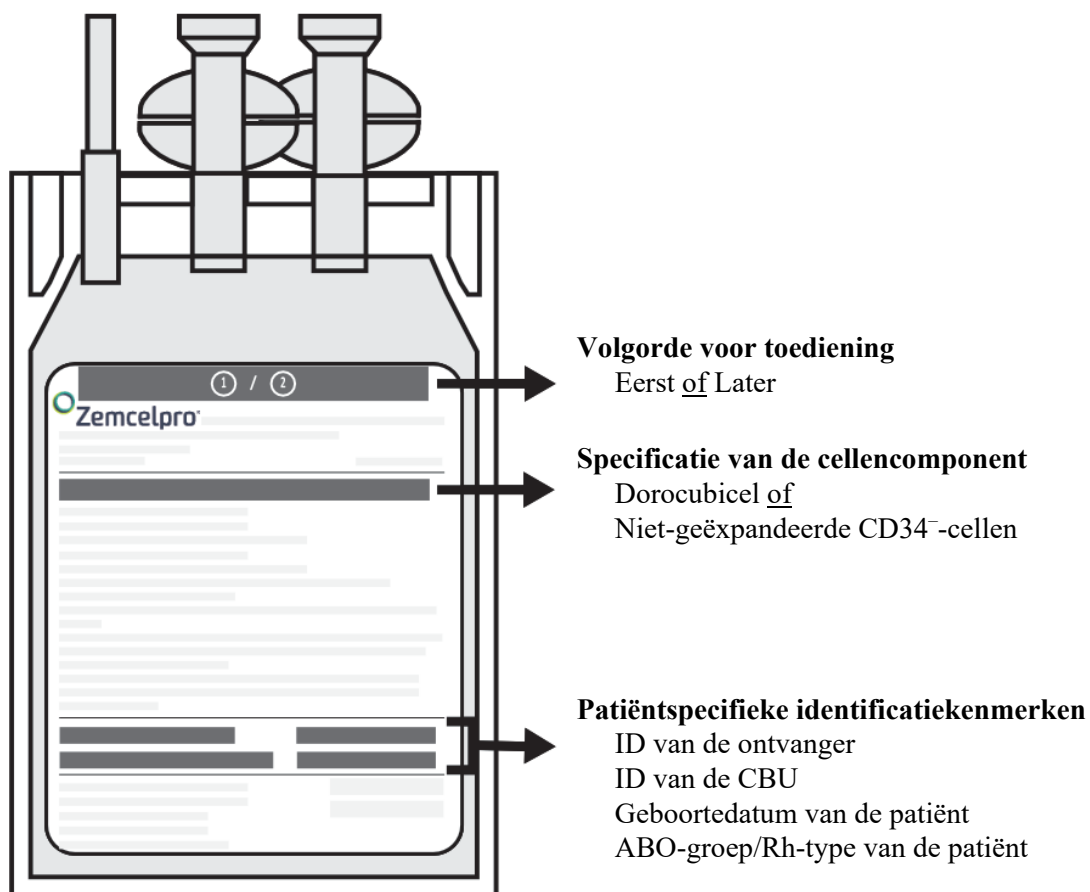
Als dorocubicel niet wordt toegediend, mogen de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen ook niet worden geïnfundeerd, om ongunstige immunoreacties te vermijden.

In geval van een infusiereactie wordt aanbevolen om zo nodig de infusie te onderbreken en ondersteunende zorg te verlenen (zie rubriek 4.4).

Zemcelpro vóór infusie niet verdunnen, wassen of bemonsteren.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik. Voor de infusie van Zemcelpro wordt centrale veneuze toegang aanbevolen.

Figuur 2. Infuuszak met Zemcelpro



- Maak het infusiemateriaal gereed. Er moeten latexvrije slangen met een standaardinfusiefilter (170-260 µm) worden gebruikt. Gebruik GEEN leukocytenverwijderingsfilter.
- Controleer i) of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de zak en ii) of de specificatie van de celcomponent (dorocubicel of niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen) klopt (figuur 2).
- Verwijder de wikkel en inspecteer de inhoud van de ontdooide infuuszak op zichtbare celaggregaten. Indien er zichtbare celaggregaten zijn, meng dan voorzichtig de inhoud van de zak. Kleine aggregaten van cellulair materiaal zouden dankzij voorzichtig handmatig mengen

uiteen moeten vallen. Overgebleven aggregaten worden effectief verwijderd door filtratie vóór infusie.

- De ontdooide en geïnspecteerde zak moet onmiddellijk worden toegediend via infusie onder invloed van zwaartekracht met een loopsnelheid van ongeveer 10 tot 20 ml per minuut. Zemcelpro is tussen 15 °C en 30 °C stabiel gedurende maximaal 1 uur na voltooiing van het ontdooien.
 - Prime de slang vóór de infusie met natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infundeer de volledige inhoud van de infuuszak (20 ml per zak).
 - Spoel de infuuszak tweemaal met 10 ml tot 30 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %) door terugspoeling, om ervoor te zorgen dat alle cellen via de infusie aan de patiënt zijn toegediend.
- Herhaal de infusieprocedure voor de andere zakken. Wacht met infunderen van de volgende zak totdat is vastgesteld dat de vorige zak veilig is toegediend.

Infundeer Zemcelpro niet als de infuuszak beschadigd is, lekt of anderszins niet in orde lijkt te zijn.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Zemcelpro, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Zemcelpro (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Ierland
Tel. 353 1 905 3140
E-mailadres: info@cordexbio.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1960/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in artikel 9 van Verordening (EG) nr. 507/2006. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient derhalve om de zes maanden periodieke veiligheidsverslagen in.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-bis van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van Zemcelpro te bevestigen bij volwassen patiënten met hematologische maligniteiten die na myeloablatieve conditionering een allogene HSCT nodig hebben en voor wie geen andere geschikte donorcellen beschikbaar zijn, moet de vergunninghouder de definitieve resultaten overleggen van onderzoek ECT-001-CB.002: een fase 2-onderzoek met open-labelopzet naar de transplantatie van met ECT-001 geëxpandeerd navelstrengbloed bij patiënten met acute leukemie/myelodysplasie met een hoog risico.	28 februari 2026
Om de werkzaamheid en veiligheid van Zemcelpro te bevestigen bij volwassen patiënten met hematologische maligniteiten die na myeloablatieve conditionering een allogene HSCT nodig hebben en voor wie geen andere geschikte donorcellen beschikbaar zijn, moet de vergunninghouder de definitieve resultaten overleggen van onderzoek ECT-001-CB.004: een fase 2-onderzoek met open-labelopzet naar de transplantatie van met ECT-001 geëxpandeerd navelstrengbloed bij patiënten met acute leukemie/myelodysplasie met een hoog of zeer hoog risico.	31 augustus 2026
Om de werkzaamheid en veiligheid van Zemcelpro te bevestigen bij patiënten in de leeftijd van 18-21 jaar met hematologische maligniteiten die na myeloablatieve conditionering een allogene HSCT nodig hebben en voor wie geen andere geschikte donorcellen beschikbaar zijn, moet de vergunninghouder een subgroepanalyse uitvoeren en de resultaten daarvan indienen met betrekking tot de patiënten van 18-21 jaar in onderzoek ECT-001-CB.010: een prospectief gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar allogene SCT met transplantatie van met ECT-001 geëxpandeerd navelstrengbloed zonder serotherapie versus andere stamcelbronnen bij pediatrische patiënten met hoogrisico-/refractaire/gerecidiveerde acute myeloïde leukemie, volgens een overeengekomen protocol.	30 juni 2030
Om de werkzaamheid en veiligheid van Zemcelpro te bevestigen en de dosisparameters die worden gehanteerd bij volwassen patiënten met acute leukemie/MDS met hoog en zeer hoog risico verder te beoordelen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van onderzoek ECT-001-CB.011: een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd fase 3-onderzoek met open-labelopzet naar de transplantatie van met ECT-001 geëxpandeerd navelstrengbloed versus allogene stamceltransplantatie met stamcellen van de beste alternatieve bron (Haplo, MMUD) bij patiënten met acute leukemie/myelodysplasie met hoog risico, volgens een overeengekomen protocol.	30 juni 2030
Om de werkzaamheid en veiligheid van Zemcelpro te bevestigen bij volwassen patiënten met hematologische maligniteiten die na myeloablatieve conditionering een allogene HSCT nodig hebben en voor wie geen andere geschikte donorcellen beschikbaar zijn, moet de vergunninghouder op basis van gegevens uit een register een prospectief, niet-interventioneel onderzoek uitvoeren en de resultaten daarvan indienen, en moet hij de dosisparameters beoordelen die zijn verzameld voor de partij Zemcelpro die voor elke in het onderzoek opgenomen patiënt werd geproduceerd, volgens een overeengekomen protocol.	30 juni 2031

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE MODPAK-HOUDER VOOR BEIDE CELCOMPONENTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong die uit gedoneerd navelstrengbloed zijn afgenomen. Het geneesmiddel omvat twee celcomponenten:

- 1) dorocubice (geëxpandeerde CD34⁺-cellen) bevat $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml dispersie voor infusie,
- 2) de niet-geëxpandeerde CD34⁺-celcomponent bevat $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml dispersie voor infusie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: humaanalbumineoplossing, dimethylsulfoxide, natriumchloride, kaliumchloride (E 508), natriumgluconaat (E 576), natriumacetaat (E 262) en magnesiumchloride (E 511). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

Combinatieverpakking van maximaal vier zakken geëxpandeerde CD34⁺-cellen en vier zakken niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen.

Inhoud: 20 ml per zak.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik via centrale veneuze katheter

Toedienen als intraveneuze infusie onder invloed van zwaartekracht.

Gebruik geen leukocytenverwijderingsfilter.

Sluit de infuuszak aan op de latexvrije slang met een standaardinfusiefilter (170-260 µm).

Controleer vóór de infusie of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiekenmerken op de infuuszak.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Dien eerst alle zakken dorocubice toe

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIET TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na ontdooiing 1 uur houdbaar tussen 15 °C en 30 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren en vervoeren onder -150 °C. Het product niet ontdooien tot gebruik. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Ierland
Tel. 353 1 905 3140
E-mailadres: info@cordexbio.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1960/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

ID van de ontvanger:

Geboortedatum:

ID van de CBU:

ABO/Rh:

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
(METALEN CASSETTE)**

DOROCUBICEL (GEËXPANDEERDE CD34⁺-CELLEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dorocubicel (geëxpandeerde CD34⁺-cellen) bevat $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: humaanalbumineoplossing, dimethylsulfoxide, natriumchloride, kaliumchloride (E 508),
natriumgluconaat (E 576), natriumacetaat (E 262) en magnesiumchloride (E 511). Zie de bijsluiter voor
meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

Zak X/4 met geëxpandeerde CD34⁺-cellen

Inhoud: 20 ml per zak.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik via centrale veneuze katheter

Toedienen als intraveneuze infusie onder invloed van zwaartekracht.

Gebruik geen leukocytenverwijderingsfilter.

Sluit de infuuszak aan op de latexvrije slang met een standaardinfusiefilter (170-260 μ m).

Controleer vóór infusie dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiekenmerken op
de infuuszak.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

ALS EERSTE toedienen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na ontdooiing 1 uur houdbaar tussen 15 °C en 30 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren en vervoeren onder -150 °C. Het product niet ontdooien tot gebruik. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Ierland
Tel. 353 1 905 3140
E-mailadres: info@cordexbio.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1960/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

ID van de ontvanger:	Geboortedatum:
ID van de CBU:	ABO/Rh:
Partij:	

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
(METALEN CASSETTE)**

NIET-GEËXPANDEERDE CD34-CELCOMPONENT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De niet-geëxpandeerde CD34⁻-celcomponent bevat $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: humaanalbumineoplossing, dimethylsulfoxide, natriumchloride, kaliumchloride (E 508),
natriumgluconaat (E 576), natriumacetaat (E 262) en magnesiumchloride (E 511). Zie de bijsluiter voor
meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

Zak X/4 met niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen

Inhoud: 20 ml per zak.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik via centrale veneuze katheter

Toedienen als intraveneuze infusie onder invloed van zwaartekracht.

Gebruik geen leukocytenverwijderingsfilter.

Sluit de infuuszak aan op de latexvrije slang met een standaardinfusiefilter (170-260 µm).

Controleer vóór infusie dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiekenmerken op
de infuuszak.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Toedienen NA voltooiing van de toediening van alle zakken dorocubicel.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na ontdooiing 1 uur houdbaar tussen 15 °C en 30 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren en vervoeren onder -150 °C. Het product niet ontdooien tot gebruik. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Ierland
Tel. 353 1 905 3140
E-mailadres: info@cordexbio.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1960/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

ID van de ontvanger:	Geboortedatum:
ID van de CBU:	ABO/Rh:
Partij:	

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE INFUUSZAK – DOROCUBICEL (GEËXPANDEERDE CD34⁺-CELLEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dorocubichel (geëxpandeerde CD34⁺-cellen) bevat $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: humaanalbumineoplossing, dimethylsulfoxide, natriumchloride, kaliumchloride (E 508),
natriumgluconaat (E 576), natriumacetaat (E 262) en magnesiumchloride (E 511). Zie de bijsluiter voor
meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

1 zak van de 4 zakken dorocubichel
20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik via centrale veneuze katheter. Toedienen als intraveneuze infusie onder invloed
van zwaartekracht.

Gebruik geen leukocytenverwijderingsfilter.

Sluit de infuuszak aan op de latexvrije slang met een standaardinfusiefilter (170-260 μ m).

Controleer vóór infusie dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiekenmerken op
de infuuszak.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Als eerste toedienen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na ontdooiing 1 uur houdbaar tussen 15 °C en 30 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren en vervoeren onder -150 °C. Het product niet ontdooien tot gebruik. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Ierland
Tel. 353 1 905 3140
E-mailadres: info@cordexbio.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1960/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

ID van de ontvanger:	Geboortedatum:
ID van de CBU:	ABO/Rh:
Partij:	

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE INFUUSZAK – NIET-GEËXPANDEERDE CD34⁻-CELCOMPONENT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De niet-geëxpandeerde CD34⁻-celcomponent bevat $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml
dispersie voor infusie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: humaanalbumineoplossing, dimethylsulfoxide, natriumchloride, kaliumchloride (E 508),
natriumgluconaat (E 576), natriumacetaat (E 262) en magnesiumchloride (E 511). Zie de bijsluiters voor
meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

1 zak van de 4 zakken niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen
20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik via centrale veneuze katheter

Toedienen als intraveneuze infusie onder invloed van zwaartekracht.

Gebruik geen leukocytenverwijderingsfilter.

Sluit de infuuszak aan op de latexvrije slang met een standaardinfusiefilter (170-260 µm).

Controleer vóór infusie dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiekenmerken op
de infuuszak.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Toedienen NA voltooiing van de toediening van alle zakken dorocubicel.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na ontdooiing 1 uur houdbaar tussen 15 °C en 30 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren en vervoeren onder -150 °C. Het product niet ontdooien tot gebruik. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cortex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Ierland
Tel. 353 1 905 3140
E-mailadres: info@cortexbio.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1960/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

ID van de ontvanger:	Geboortedatum:
ID van de CBU:	ABO/Rh:
Partij:	

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml dispersie voor infusie
dorocubicel/niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hierbij helpen door het te melden als u een bijwerking ervaart. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zemcelpro en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zemcelpro en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Zemcelpro is een celtherapie op basis van bloed. Dit medicijn wordt speciaal voor u gemaakt uit menselijke bloedstamcellen (cellen in uw bloed die kunnen ontwikkelen tot andere soorten bloedcellen) die uit gedoneerd navelstrengbloed worden gehaald. Het medicijn bevat zowel de werkzame stof dorocubicel als onveranderde donorcellen (CD34⁺-cellen genoemd).

Zemcelpro wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met bloedkanker die na chemotherapie een bloedstamceltransplantatie nodig hebben en voor wie geen geschikte donor beschikbaar is.

Hoe werkt Zemcelpro?

De bloedstamcellen in dit medicijn zijn in het laboratorium veranderd en vermenigvuldigd. Daardoor zullen ze goed werken om u te behandelen. Voordat u dit medicijn toegediend krijgt, zult u chemotherapie krijgen om de kankercellen in uw bloed kapot te maken. Wanneer u vervolgens Zemcelpro krijgt toegediend, vervangen de nieuwe stamcellen in dit medicijn uw eigen stamcellen. Dit helpt uw immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van uw lichaam) u te beschermen tegen bloedkanker of de bloedkanker dood te maken.

Wilt u weten hoe Zemcelpro werkt of waarom Zemcelpro aan u is voorgeschreven? Vraag het aan uw arts.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

- U verdraagt geen goede chemotherapiebehandeling voordat u Zemcelpro krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Zemcelpro is speciaal voor u gemaakt op basis van donorbloedcellen. Zemcelpro mag alleen aan u worden toegediend.

Neem contact op met uw arts voordat dit medicijn aan u wordt toegediend:

- als u merkt dat de klachten van uw kanker erger worden (zoals koorts, een zwak gevoel, bloedend tandvlees of blauwe plekken);
- als u klachten van een infectie krijgt (zoals koorts, hoest, koude rillingen, keelpijn).

Uw arts zal uw longen, hart, bloeddruk en bloed controleren om uw algemene gezondheidstoestand vast te stellen en te bepalen of uw leukemie (bloedkanker) erger wordt.

Tijdens of na de toediening van Zemcelpro

Neem meteen contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

- Een beklemd gevoel op de borst, hoesten, slikproblemen, duizelig zijn, een snelle hartslag, zwelling, huiduitslag, jeuk of moeite met ademen tijdens of na het gebruik van dit medicijn. Dit kunnen tekenen zijn van een erge allergische of infusiegerelateerde reactie. De behandeling moet dan misschien worden onderbroken of gestopt (zie rubriek 3, “Hoe wordt dit medicijn toegediend?”).
- Koorts, wat een klacht van een infectie kan zijn. Meet 2 keer per dag uw temperatuur gedurende 3 tot 4 weken na de behandeling met Zemcelpro. Als uw temperatuur verhoogd is, neem dan meteen contact op met uw arts. Sommige infecties kunnen levensbedreigend zijn.
- Diarree, koorts, huiduitslag, onverklaarde gewichtstoename of gele ogen (geelzucht). Dit kunnen tekenen zijn van erge ziekten: graft-versus-hostziekte (GvHD) of het engraftmentsyndroom. Deze bijwerkingen kunnen levensbedreigend zijn en u heeft mogelijk extra behandeling nodig.
- Algemeen ziek gevoel, opgezwollen klieren, gewichtsverlies of een gele huid en gele ogen. Dit kunnen tekenen zijn van secundaire kanker, zoals lymfoproliferatieve ziekte na transplantatie. Uw arts kan extra onderzoeken uitvoeren.
- Kortademig zijn, pijn op de borst, koorts en bloed in het opgehoeste slijm kunnen tekenen zijn van een pulmonale alveolaire bloeding (PAH). PAH kan levensbedreigend zijn en aanvullende behandeling is nodig.
- Kortademig zijn, hoesten en koorts kunnen tekenen zijn van pneumonitis (longontsteking). Pneumonitis, waaronder cryptogene organiserende pneumonie (COP) en idiopathisch pneumoniesyndroom (IPS), kan levensbedreigend zijn en extra behandeling kan nodig zijn.
- Terugkerende infecties kunnen wijzen op hypogammaglobulinemie waarvoor mogelijk extra behandeling nodig is.
- Geelzucht, gevoeligheid van de lever (onder de rechterribben), vocht in de buik en plotselinge gewichtstoename kunnen een teken zijn van veno-occlusieve ziekte, waarvoor specifieke behandeling nodig kan zijn.
- Overgeven, bloederige diarree, maagpijn, koorts, koude rillingen en hoofdpijn kunnen tekenen zijn van het hemolytisch uremisch syndroom (HUS).
- Erge of frequente bloedingen of infecties kunnen een teken zijn van transplantaatfalen. Dit is een levensbedreigende ziekte die specifieke aandacht nodig heeft.

Zemcelpro wordt gemaakt uit menselijk donorbloed. Sommige menselijke bloedproducten hebben bepaalde virussen overgedragen aan de ontvanger ervan (zoals hiv, hepatitis B of C) of kunnen in verband worden gebracht met theoretische risico's die met de donor te maken hebben (bijvoorbeeld kwaadaardige of genetische ziekten). Het risico daarop is laag. Zowel menselijke donoren als donorbloed worden getest op virussen om het risico op overdracht laag te houden. Neem contact op met uw arts als u zich zorgen maakt over dit risico.

Uw arts zal regelmatig uw bloedbeeld controleren nadat u Zemcelpro toegediend heeft gekregen, omdat u minder bloedcellen en minder andere onderdelen van bloed kunt hebben.

Neem contact op met uw arts voordat u overweegt om bloed, organen, weefsels of cellen te doneren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zemcelpro wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er is beperkte ervaring in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Zemcelpro nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan aan uw arts voordat u Zemcelpro toegediend krijgt. Dit geldt ook voor levende vaccins en medicijnen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft. Andere medicijnen kunnen invloed hebben op de werking van Zemcelpro.

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van Zemcelpro wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit medicijn aan u wordt toegediend.

De effecten van Zemcelpro tijdens de zwangerschap zijn niet bekend. Dit medicijn kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind of voor uw pasgeboren baby/zuigeling.

- Als u zwanger wordt of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn na behandeling met dit medicijn, neem dan meteen contact op met uw arts.
- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, krijgt u vóór het begin van de behandeling een zwangerschapstest. Zemcelpro mag alleen worden toegediend als uit het resultaat blijkt dat u niet zwanger bent.

Het is niet bekend of dit medicijn in de moedermelk komt. Dit medicijn kan schadelijk zijn voor uw kind dat borstvoeding krijgt.

Voorbehoedsmiddelen

Mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die Zemcelpro hebben gekregen, moeten voorbehoedsmiddelen gebruiken die goed werken. Praat met uw arts over goede voorbehoedsmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of Zemcelpro invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Medicijnen die samen met Zemcelpro worden gebruikt, kunnen zorgen voor moe of minder alert zijn. In het begin van de behandeling mag u niet autorijden of andere gevaarlijke beroepen of activiteiten uitoefenen, zoals het bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines.

Zemcelpro bevat natrium, kalium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit medicijn bevat 477 mg natrium per dosis. Dit is gelijk aan 24 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene. U moet tijdens de infusieperiode goed in de gaten worden gehouden.

Dit medicijn bevat minder dan 1,3 mmol (50 mg) kalium per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen “kaliumvrij” is.

Dit medicijn bevat ook DMSO. Dit kan zorgen voor erge overgevoeligheidsreacties.

3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?

Zemcelpro wordt aan u toegediend door een arts in een goedgekeurd transplantatiecentrum.

Zemcelpro is een eenmalige behandeling. Voordat u Zemcelpro krijgt toegediend, zal uw arts u een behandeling geven die “conditionering” wordt genoemd. Dit is om uw lichaam voor te bereiden op de stamceltransplantatie.

Gedurende 30 tot 60 minuten voor infusie met Zemcelpro kunt u andere medicijnen krijgen. Dit is om te zorgen dat u geen infusiereacties en koorts krijgt (zie rubriek 2, “Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”). Deze andere medicijnen kunnen bijvoorbeeld antipyretica (tegen koorts), histamineantagonisten (tegen allergische reacties) en antiemetica (tegen misselijk zijn en overgeven) zijn. Het kunnen ook corticosteroïden zijn, om de kans op een infusiereactie te verkleinen.

Hoe krijgt u Zemcelpro toegediend?

- Uw arts zal controleren of de individuele patiëntidentificatiekenmerken op de infuuszakken met Zemcelpro gelijk zijn aan uw gegevens.
- Uw arts zal u dit medicijn geven via infusie (indruppeling) via een slangetje in een ader.
- U krijgt 1 tot 4 zakken met de werkzame stof (dorocubicel, samengesteld uit cellen die in het laboratorium zijn gekweekt en vermenigvuldigd. Dit is het geëxpandeerde onderdeel). Daarna krijgt u 4 zakken met onveranderde donorcellen (dit is het niet-geëxpandeerde onderdeel). De infusieduur verschilt. Meestal wordt elke zak in minder dan 15 minuten toegediend.
- Tijdens de infusie zal uw arts controleren of u moeite hebt met ademen of last hebt van duizelig zijn (mogelijke tekenen van een allergische reactie) (zie rubriek 2, “Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”). In sommige gevallen kan de infusie met Zemcelpro worden gepauzeerd.

Nadat Zemcelpro bij u is toegediend

Als onderdeel van de transplantatie krijgt u een medicijn om het risico op graft-versus-hostziekte (GvHD) kleiner te maken. Dit is een probleem dat optreedt wanneer de navelstrengbloedstamcellen het lichaam van de patiënt als vreemd herkennen en het aanvallen. Het medicijn kan eerst worden toegediend via een centrale veneuze katheter (een dun slangetje in een grote ader, ook wel een centrale lijn genoemd), en vervolgens worden vervangen door een pil wanneer u medicijnen via de mond kunt innemen.

Ook krijgt u een medicijn om uw bloedcellen zo snel mogelijk te laten herstellen en het beenmerg aan te moedigen om witte bloedcellen aan te maken. Witte bloedcellen zijn nodig om infecties aan te vallen en te voorkomen. Dit medicijn krijgt u via de centrale lijn of als een injectie onder de huid op de dag nadat u Zemcelpro hebt gekregen. U zult dit medicijn elke dag blijven krijgen totdat de hoeveelheid witte bloedcellen in uw bloed is hersteld.

Vóór en na de toediening van Zemcelpro

Uw arts zal aanraden om de week voor de infusie als patiënt in het ziekenhuis te verblijven, zodat u de conditioneringsbehandeling kunt krijgen. Uw arts zal ook aanraden om 3 tot 4 weken in het ziekenhuis te blijven nadat u Zemcelpro hebt gekregen. Na uw ziekenhuisverblijf zal uw arts u vragen om regelmatig langs te komen voor vervolgccontroles. Zo kan uw arts controleren of uw behandeling werkt en helpen als u bijwerkingen krijgt.

Als u een afspraak mist, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of het ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken. Voordat u met de behandeling begint, zal uw arts de risico's van het gebruik van dit medicijn met u bespreken.

Neem meteen contact op met uw arts als u na de infusie met Zemcelpro een van de volgende erge bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Abnormaal weinig lymfocyten, een type witte bloedcel (lymfopenie). Dit kan uw risico op infectie verhogen.
- Weinig rode bloedcellen (anemie). Teken hiervan zijn onder andere een bleke huid, zwakte en kortademig zijn.
- Abnormaal weinig neutrofielen, een type witte bloedcel (neutropenie). Dit kan uw risico op infectie verhogen.
- Weinig bloedplaatjes, bestanddelen die het bloed helpen stollen (trombocytopenie). Teken hiervan zijn onder andere veel of lang bloeden en blauwe plekken krijgen.
- Weinig witte bloedcellen (leukopenie).
- Abnormaal weinig neutrofielen met koorts (febriele neutropenie).
- Graft-versus-hostziekte (een ziekte waarbij getransplanteerde cellen de eigen cellen van uw lichaam aanvallen). De teken hiervan zijn onder andere huiduitslag, misselijk zijn, overgeven en diarree, waaronder bloederige ontlasting.
- Frequent en aanhoudende infecties door minder antilichamen in uw bloed (hypogammaglobulinemie).
- Engraftmentsyndroom (een probleem van stamceltransplantaties). Teken hiervan zijn onder andere hoesten, koorts, kortademig zijn, huiduitslag.
- Infecties veroorzaakt door bacteriën.
- Infecties veroorzaakt door virussen.
- Pneumonie (longinfectie). Dit zorgt voor kortademig zijn, pijn op de borst, koorts en hoesten.
- Hoge bloeddruk (hypertensie).

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen worden hieronder vermeld. Neem meteen contact op met uw arts als deze bijwerkingen heftig of erg worden.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree.
- Misselijk zijn.
- Zere mond, bloeden in de mond, ontsteking van het tandvlees (stomatitis).
- Buikpijn.
- Koorts (pyrexie).
- Vermoeidheid.
- Een leverziekte die bloedvaten blokkeert (veno-occlusieve leverziekte). Teken hiervan zijn onder andere geelzucht, gevoeligheid van de lever (onder de rechterribben), vocht in de buik, gewichtstoename.
- Infecties veroorzaakt door een schimmel.
- Afwijkende resultaten van bloedonderzoeken (weinig CD34-lymfocyten – CD4-lymfocyten verlaagd, weinig immunoglobulinen – immunoglobulinen verlaagd).
- Hoge concentraties leverenzymen in het bloed (alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd). Dit zijn tekenen die erop wijzen dat uw lever mogelijk niet normaal werkt.
- Minder zin in eten.
- Hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie).
- Weinig kalium (hypokaliëmie) en fosfor (hypofosfatemie) in het bloed. Dit zijn tekenen die erop wijzen dat de nieren mogelijk niet normaal werken.
- Botpijn.
- Spierzwakte.

- Ongecontroleerd veel witte bloedcellen (lymfoproliferatieve aandoening na transplantatie). Mogelijke tekenen hiervan zijn gezwollen lymfeklieren, koorts, 's nachts zweten, gewichtsverlies, moe zijn, een algemeen ongemakkelijk gevoel.
- Hoofdpijn.
- Plotselinge beschadiging aan uw nieren. Teken dat uw nieren niet goed werken, zijn onder andere weinig of niet plassen, gezwollen benen en voeten, moe zijn, kortademig zijn, in de war zijn, misselijk zijn.
- Ontsteking van de blaas die tot bloedingen leidt (hemorragische cystitis). Teken hiervan zijn onder andere bloed in de plas, bloedproppen in de plas, pijn bij het plassen, koorts, de hele tijd het gevoel hebben te moeten plassen of niet kunnen plassen.
- Ontsteking van uw longen (cryptogene organiserende pneumonie (pneumonitis) – COP). Teken hiervan zijn onder andere kortademig zijn, droge hoest, koorts, moe zijn, minder zin in eten.
- Neusbloedingen (epistaxis).
- Bloeding in uw longen (pulmonale alveolaire bloeding – PAH). Teken hiervan zijn onder andere hoesten, koorts, pijn op de borst, ophoesten van bloed.
- Verstopping van de bloedsomloop in uw longen (longembolie). Teken zijn onder andere plotselinge kortademig zijn, pijn op de borst, angstgevoel, koorts, hoesten.
- Huiduitslag (maculopapulaire huiduitslag).
- Schade aan de kleinste bloedvaten (microangiopathie). Teken hiervan zijn onder andere pijn op de borst, ongemak, kortademig zijn, moe zijn.
- Mislukken van de transplantatie (transplantaatfalen). De tekenen hiervan zijn onder andere erge of frequente bloedingen of infecties.
- Overgeven, bloederige diarree, maagpijn, koorts, koude rillingen en hoofdpijn kunnen tekenen zijn van het hemolytisch uremisch syndroom (HUS).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Moe zijn of zwakte, een bleke huid en snel blauwe plekken krijgen of bloeden kunnen tekenen zijn van weinig bloedcellen of kleine bloedpropjes (auto-immune hemolytische anemie, cytopenie, trombotische microangiopathie).
- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag, hartontsteking of zwakte en kortademig zijn (angina pectoris, atriumfibrillatie, atriumflutter, pericarditis, rechterventrikeldisfunctie).
- Vaak infecties krijgen, moe zijn en snel blauwe plekken krijgen of bloeden kan wijzen op beenmergfalen of afwijkende celgenen (aplasie, cytogenetische afwijking).
- Gehoorverlies (hypoacusie).
- Moe zijn of zwakte en veel zin in zout kunnen tekenen zijn van weinig hormoon dat door de klier boven de nier wordt gemaakt (bijnierinsufficiëntie).
- Buikpijn of buikkrampen, diarree of verstopping, gewichtsverlies of niet veel zin in eten kunnen tekenen van darmproblemen zijn (anale stenose, colitis, enterocolitis, jejunale perforatie, malabsorptie, pneumatosis intestinalis).
- Zwelling, moe zijn en pijnlijk mondslijmvlies en darmslijmvlies (gegeneraliseerd oedeem, malaise, slijmvliesontsteking).
- Gele ogen (geelzucht) en donkere plas kunnen tekenen zijn van hyperbilirubinemie.
- Veranderingen in resultaten van bloedonderzoeken of in onderzoeken van de longfunctie of hartfunctie (meer bilirubine in het bloed, minder bilirubine in het bloed, minder koolmonoxidediffusiecapaciteit, positieve CMV-test, verlengd QT-interval op hartfilmpje, minder hemoglobine, minder neutrofielen).
- Dorst of een droge mond, duizelig zijn of in de war zijn, hoofdpijn of misselijk zijn kunnen wijzen op weinig lichaamsvloeistoffen of weinig zout in bloed (dehydratie, hyponatriëmie).
- Afstervende huid of spieren (necrose van de weke delen).
- Plotselinge zwakte of gevoelloosheid, moeite met spreken of begrijpen en in de war zijn kunnen wijzen op een beroerte of problemen met de werking van de hersenen (cerebrovasculair accident, encefalopathie).

- In de war zijn, desoriëntatie of herhaalde gedachten/gedragingen (delirium, obsessieve compulsieve stoornis).
- Zwelling, minder plassen en een hoge bloeddruk kunnen tekenen zijn van kleine propjes die de nieren beschadigen (trombotische microangiopathie die alleen in de nieren voorkomt)
- Kortademig zijn, pijn op de borst of hoesten kunnen wijzen op longontsteking, vocht of flauwvallen (idiopathisch pneumoniesyndroom (pneumonitis), longinfiltratie, pneumothorax).
- Een rode, ontstoken huid, jeuk of een branderig gevoel en eruptie kunnen tekenen zijn van eczeem, acneïforme dermatitis, pruritus.
- Operatieve verwijdering van de hele dikke darm of een deel van de dikke darm (colectomie).
- Duizelig zijn, moe zijn, wazig zien en plaatselijke zwellingen, knobbels of blauwe plekken kunnen tekenen zijn van een lage bloeddruk en niet-specifieke bloeddrukstoornissen, hematoom, hypotensie, orthostatische hypotensie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen en apothekers.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de infuuszak na EXP.

Bewaren en vervoeren onder -150 °C. Het middel niet ontdooien totdat het klaar is voor gebruik. Binnen 1 uur na ontdooien gebruiken. Na ontdooiing mag het niet opnieuw worden ingevroren.

Gebruik dit medicijn niet als de infuuszakken beschadigd zijn of lekken.

Dit medicijn bevat menselijke bloedcellen. Voor gebruikte medicijnen of afvalmaterialen moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van biologisch afval worden gevolgd.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

Zemcelpro is een gecryopreserveerde allogene hematopoëtische stamceltherapie en voorloperceltherapie die twee celonderdelen omvat, namelijk een geëxpandeerd onderdeel en een niet-geëxpandeerd onderdeel. Beide komen van dezelfde patiëntspecifieke navelstrengbloedeenschap (CBU).

- Het geëxpandeerde onderdeel, dat wordt aangeduid als dorocubicel en wordt gevormd door de geëxpandeerde CD34⁺-cellen, bestaat uit de *ex vivo* met UM171 geëxpandeerde CD34⁺-groep. Dit onderdeel is verpakt in maximaal 4 zakken met minimaal $0,23 \times 10^6$ levensvatbare CD34⁺-cellen/ml, gesuspenderd in een dimethylsulfoxideoplossing (DMSO-oplossing).
- Het niet-geëxpandeerde onderdeel, dat wordt aangeduid als niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen, bestaat uit de CD34⁻-groep, waarvan de CD3⁺-cellen de actieve groep vormen. Dit onderdeel is verpakt in 4 zakken met minimaal $0,53 \times 10^6$ levensvatbare CD3⁺-cellen/ml, gesuspenderd in een DMSO-oplossing.

De andere stoffen in dit medicijn zijn humaan serumalbumineoplossing, dimethylsulfoxide, natriumchloride, kaliumchloride (E 508), natriumgluconaat (E 576), natriumacetaat (E 262) en magnesiumchloride (E 511). Zie rubriek 2, “Zemcelpro bevat natrium, kalium en dimethylsulfoxide (DMSO)”.

Hoe ziet Zemcelpro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zemcelpro is een celdispersie voor intraveneuze infusie.

Het onderdeel met de geëxpandeerde CD34⁺-cellen is een kleurloze tot licht gele dispersie van cellen.

Het onderdeel met de niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen is een roodachtige dispersie van cellen.

Zemcelpro wordt geleverd als 1 individuele behandelingsdosis. Zemcelpro bestaat uit maximaal 8 infuuszakken van elk 20 ml; 4 zakken niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen en maximaal 4 zakken dorocubicel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Ierland

Tel. 353 1 905 3140

E-mailadres: info@cordexbio.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit medicijn is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit medicijn. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het medicijn beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Zemcelpro moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

Zemcelpro moet worden vervoerd in een houder die het product onder -150 °C houdt en moet worden gehanteerd met geschikte beschermende kleding en handschoenen.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zemcelpro hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Zemcelpro bestaat uit twee (2) allogene hematopoëtische celcomponenten:

- dorocubicel (geëxpandeerde CD34⁺-cellen),
- niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen.

Het aantal zakken dorocubicel (1 tot 4 zakken) en het aantal zakken niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen (altijd 4 zakken) die via infusie moeten worden toegediend, moet worden bevestigd op basis van het voorschrift in het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC). Het RfIC heeft betrekking op beide componenten.

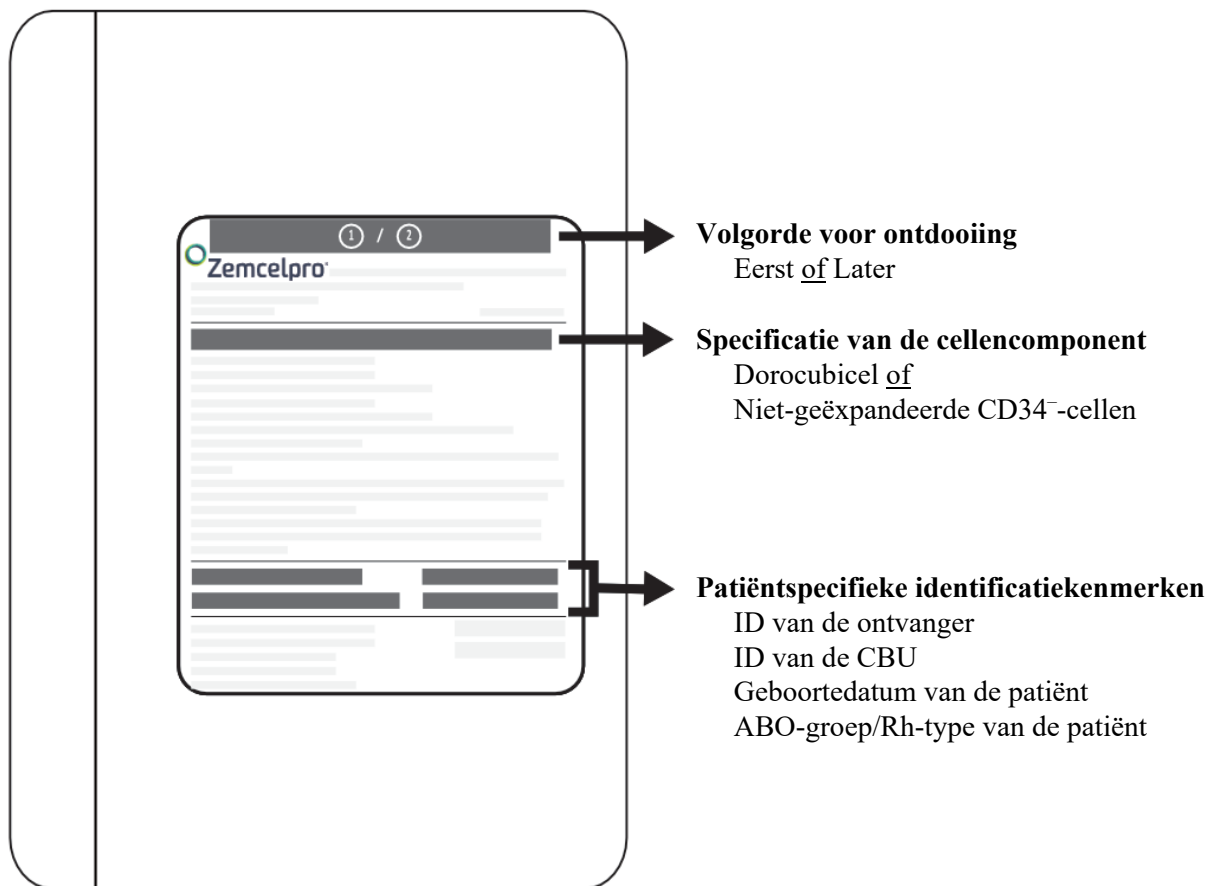
Eerst wordt dorocubicel geïnfundeerd, gevolgd door de niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen. Het wordt aanbevolen om de niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen op dezelfde dag als dorocubicel door middel van infusie toe te dienen, en zeker niet later dan de volgende dag.

Coördineer het ontdooien en infunderen van Zemcelpro in de tijd door vooraf te controleren of de patiënt gereed is voor de infusie, en pas de begintijd van het ontdooien van Zemcelpro zo aan dat het middel beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt daar klaar voor is.

Ontdooien

Controleer voorafgaand aan het ontdooien van Zemcelpro of de identiteit van de patiënt en het aantal via infusie toe te dienen zakken overeenkomen met de informatie op het vrijgiftecertificaat voor infusie (RfIC). Ontdooi alle voorgeschreven zakken dorocubicel vóór de zakken met niet-geëxpandeerde CD34⁻-cellen. Ontdooi één (1) zak tegelijk. Wacht met het ontdooien van de volgende zak totdat is vastgesteld dat de vorige zak veilig is toegediend.

Figuur 1. Bewaarcassette voor Zemcelpro



- Haal de bewaarcassette uit de cryoshipper. Controleer i) of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de cassette en ii) of de specificatie van de celcomponent (dorocubicel of niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen) klopt (figuur 1).
- Haal de infuuszak onmiddellijk uit de cassette nadat de cassette is geverifieerd. Controleer i) of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de infuuszak en ii) of de specificatie van de celcomponent (dorocubicel of niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen) klopt (figuur 2).
- Inspecteer de infuuszak(ken) vóór het ontdooien op breuken of scheuren. Als een zak beschadigd is, mag de inhoud ervan niet worden geïnfundeed.
- Plaats de infuuszak in zijn verzegelde wikkel onmiddellijk in een waterbad van 37 °C. Wanneer de inhoud een halfvloeibare consistentie heeft gekregen, kneed de zak dan voorzichtig tot er geen ijskristallen meer in zitten. Volledige ontdooiing duurt ongeveer 2-5 minuten per zak.
- Haal de zak uit het waterbad. Zodra de infuuszak is ontdooid, moet de inhoud zo snel mogelijk via infusie worden toegediend. Er is aangetoond dat Zemcelpro tussen 15 °C en 30 °C gedurende maximaal 1 uur stabiel is. Zemcelpro vóór infusie niet verdunnen, wassen of bemonsteren.
- Tenzij het middel aan het bed van de patiënt wordt voorbereid, moet het bij kamertemperatuur in een gesloten doos/zak naar het bed worden vervoerd om het middel tijdens de verplaatsing te beschermen.

Infundeer Zemcelpro niet als de infuuszak beschadigd is, lekt of anderszins niet in orde lijkt te zijn.

Toediening

Het voorgeschreven aantal zakken dorocubicel (1 tot 4 zakken) en niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen (altijd 4 zakken) moet worden geïnfundeerd om een enkelvoudige dosis Zemcelpro te voltooien. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet worden gecontroleerd en moet overeenkomen met de patiëntspecifieke informatie op het RfIC.

Eerst wordt dorocubicel geïnfundeerd, gevolgd door de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen. Het wordt aanbevolen om de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen op dezelfde dag als dorocubicel door middel van infusie toe te dienen, en zeker niet later dan de volgende dag.

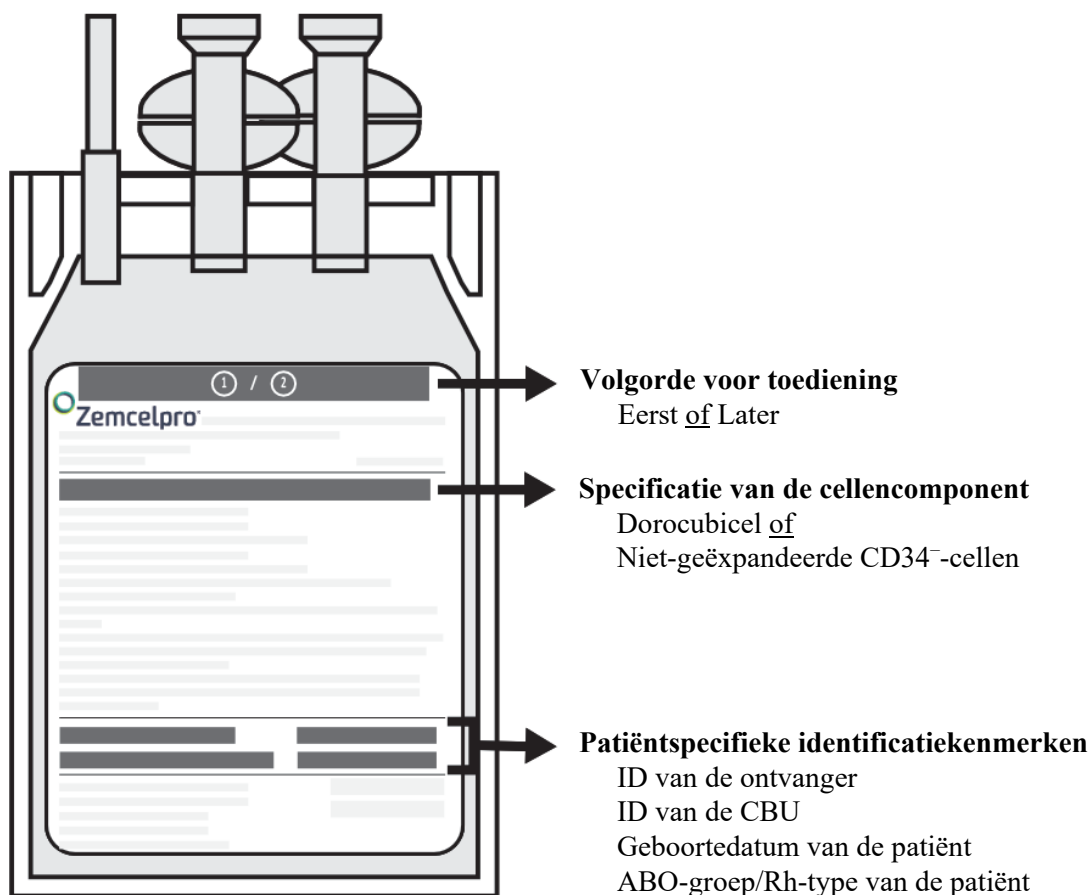
Als dorocubicel niet wordt toegediend, mogen de niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen ook niet worden geïnfundeerd, om ongunstige immunoreacties te vermijden.

In geval van een infusiereactie wordt aanbevolen om zo nodig de infusie te onderbreken en ondersteunende zorg te verlenen (zie rubriek 4.4).

Zemcelpro vóór infusie niet verdunnen, wassen of bemonsteren.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik. Voor de infusie van Zemcelpro wordt centrale veneuze toegang aanbevolen.

Figuur 2. Infuuszak met Zemcelpro



- Maak het infusiemateriaal gereed. Er moeten latexvrije slangen met een standaardinfusiefilter (170-260 µm) worden gebruikt. Gebruik GEEN leukocytenverwijderingsfilter.

- Controleer i) of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de identificatiegegevens van de patiënt op de zak en ii) of de specificatie van de celcomponent (dorocubicel of niet-geëxpandeerde CD34⁺-cellen) klopt (figuur 2).
- Verwijder de wikkel en inspecteer de inhoud van de ontdooide infuuszak op zichtbare celaggregaten. Indien er zichtbare celaggregaten zijn, meng dan voorzichtig de inhoud van de zak. Kleine aggregaten van cellulair materiaal zouden dankzij voorzichtig handmatig mengen uiteen moeten vallen. Overgebleven aggregaten worden effectief verwijderd door filtratie vóór infusie.
- De ontdooide en geïnspecteerde zak moet onmiddellijk worden toegediend via infusie onder invloed van zwaartekracht met een loopsnelheid van ongeveer 10 tot 20 ml per minuut. Zemcelpro is tussen 15 °C en 30 °C stabiel gedurende maximaal 1 uur na voltooiing van het ontdooien.
 - Prime de slang vóór de infusie met natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infundeer de volledige inhoud van de infuuszak (20 ml per zak).
 - Spoel de infuuszak tweemaal met 10 tot 30 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %) door terugspoeling, om ervoor te zorgen dat alle cellen via de infusie aan de patiënt zijn toegediend.
- Herhaal de infusieprocedure voor de andere zakken. Wacht met het ontdooien en infunderen van de volgende zak totdat is vastgesteld dat de vorige zak veilig is toegediend.

Infundeer Zemcelpro niet als de infuuszak beschadigd is, lekt of anderszins niet in orde lijkt te zijn.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Zemcelpro, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Zemcelpro (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT HET VERLENEN VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten-risicobalans gunstig is en dat een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.