

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Zemcelpro er en kryokonservert allogen hematopoietisk stamcelle- og progenitorcelleterapi som inneholder to cellekomponenter, nemlig de ekspanderte og ikke-ekspanderte komponentene, begge avledet fra den samme pasientspesifikke navlestrengsblodenheten (CBU).

Den ekspanderte komponenten, kalt dorocubice, som er de ekspanderte CD34+-cellene, består av CD34+-fraksjonen ekspandert *ex vivo* i nærvær av UM171.

Den ikke-ekspanderte komponenten, kalt ikke-ekspanderte CD34--celler, består av CD34--fraksjonen der CD3+-cellene er den aktive fraksjonen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Dorocubice

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Zemcelpro inneholder en batchavhengig konsentrasjon av en populasjon beriket med *ex vivo* UM171-ekspanderte CD34+-celler. Legemidlet er pakket i opptil fire infusjonsposer som inneholder en infusjonsvæske, dispersjon, med minst $0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml suspendert i en dimetylsulfoksid (DMSO)-løsning.

Hver infusjonspose inneholder 20 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Ikke-ekspanderte CD34--celler

Hver pasientspesifikke infusjonspose inneholder en batchavhengig konsentrasjon av ikke-ekspanderte CD34--celler. Legemidlet er emballert i fire infusjonsposer som inneholder en infusjonsvæske, dispersjon, med minst $0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml suspendert i en dimetylsulfoksid (DMSO)-løsning.

Hver infusjonspose inneholder 20 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Kvantitativ informasjon

Den kvantitative informasjonen for hver cellekomponent i legemidlet, herunder den batchavhengige cellekonsentrasjonen og antallet infusjonsposer som skal administreres, angitt i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) som følger med legemidlet for behandling. Det er ett RfIC for begge cellekomponentene (se pkt. 6).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder maksimalt 477 mg natrium, 50 mg kalium og 10 volumprosent DMSO per dose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Dorocubice

Fargeløs til svakt gul celleinfusjonsvæske, dispersjon.

Ikke-ekspanderte CD34⁺-celler

Rødlig celleinfusjonsvæske, dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Zemcelpro er indisert for behandling av voksne pasienter med hematologiske maligniteter som krever en allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon etter myeloablativ kondisjonering, når ingen andre typer egnede giverceller er tilgjengelige.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zemcelpro skal administreres ved et kvalifisert transplantasjonssenter med ekspertise innen hematopoietisk stamcelletransplantasjon, av en lege med erfaring i behandling av hematologiske maligniteter.

Dosering

Behandlingen består av en enkelt dose for infusjon som inneholder en infusjonsvæske, dispersjon, med ekspanderte CD34⁺-celler i 1 til 4 infusjonsposer og ikke-ekspanderte CD34⁺-celler i 4 infusjonsposer.

Måldosen er $0,4 \text{ til } 7,5 \times 10^6$ levedyktige CD34⁺-celler/kg for komponenten med ekspanderte CD34⁺-celler (dorocubice) og $\geq 0,52 \times 10^6$ levedyktige CD3⁺-celler/kg for komponenten med ikke-ekspanderte CD34⁺-celler.

Mer informasjon om dosering finnes i det medfølgende sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).

Valg av navlestrengsblodenhet

Erytrodepletet navlestrengsblodenhet (CBU) for ekspansjon skal velges av rekvirenten samtidig som minstekrav til HLA-matching (HLA – humane leukocytt antigener) og celledose overholdes (dvs. CD34-celletal $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg før frysing og totalt antall kjerneholdige celler (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Det anbefales å matche for minst 4 av 6 HLA (HLA-A-antigener, HLA-B-antigener og HLA-DRB1-alleler) med et mål om å matche for 6 av 8 HLA (typing med høy oppløselighetsgrad). HLA-typingen og innholdet av kjerneholdige celler for hver enkelt CBU som brukes som startmateriale i produksjonen av Zemcelpro, er angitt i det medfølgende RfIC-et.

Myeloablativ kondisjonering før behandling (lymfodepleterende kjemoterapi)

Et egnet myeloablativt kondisjoneringsregime må administreres i henhold til institusjonens retningslinjer. Det valgte regimet skal være av høy eller middels intensitet, dvs. med en intensitetsscore for transplantatkondisjonering (TCI-score) på 2,5 og over. Kondisjoneringsregimet skal ikke initieres før det er bekreftet at den pasientspesifikke Zemcelpro er tilgjengelig ved transplantasjonssenteret. Inkorporeringen av antitymocytglobulin (ATG) anbefales ikke som en del av kondisjoneringsregimet (se pkt. 4.5).

Profylaktisk og støttende terapi for forebygging av transplantasjonskomplikasjoner

Profylaktiske og støttende terapier for forebygging av transplantasjonskomplikasjoner (f.eks. transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD), infeksjon) må administreres i henhold til institusjonens retningslinjer. Kombinasjonen av takrolimus og mykofenolatmofetil er den foretrukne GvHD-profylaksen.

I den umiddelbare perioden etter transplantasjon anbefales det å administrere granulocytstимуlerende faktor (G-CSF) for å minimere risikoen for nøytropeni og infeksjon (se pkt. 4.4).

Premedisinering

Det anbefales å premedisinere med antipyretika, histaminantagonister og antiemetika, administreres 30–60 minutter før infusjonen av begge fraksjoner av Zemcelpro i henhold til institusjonens lokale retningslinjer for å minske risikoen for en infusjonsreaksjon. Videre anbefales premedisinering med kortikosteroider også før administrering av den ikke-ekspanderte CD34–komponenten av Zemcelpro for å redusere muligheten for en infusjonsreaksjon i tilfelle større HLA-histokompatibilitet.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av Zemcelpro hos den eldre populasjonen (≥ 65 år eller eldre) har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Zemcelpro har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter skal vurderes med henblikk på nedsatt nyrefunksjon for å avgjøre hvorvidt de er egnet for transplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Zemcelpro har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter skal vurderes med henblikk på nedsatt leverfunksjon for å avgjøre hvorvidt de er egnet for transplantasjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zemcelpro hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Foreskrevet antall posere med dorocubicel (1 til 4 posere) og med ikke-ekspanderte CD34–celler (alltid 4 posere) må infunderes for å fullføre en enkeltdose av Zemcelpro. Samlet antall infusjonsposere som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på RfIC-et.

Dorocubicel infunderes først, etterfulgt av de ikke-ekspanderte CD34–cellene. Det anbefales å infundere de ikke-ekspanderte CD34–cellene samme dag som dorocubicel, men ikke senere enn neste dag.

Hvis dorocubicel ikke administreres, skal de ikke-ekspanderte CD34--cellene ikke infunderes for å unngå en eventuell uheldig immunreaksjon.

Dersom en infusjonsreaksjon oppstår anbefales det å sette infusjonen på pause og innlede støttende behandling etter behov (se pkt. 4.4).

Ikke fortynn, vask eller ta prøve av Zemcelpro før infusjon.

Kun til intravenøs bruk. Sentralvenøs tilgang anbefales for infusjon av Zemcelpro.

- Klargjør infusjonsmaterialet. En lateksfri slange med et standard infusjonsfilter (170–260 mikrom) må brukes. IKKE bruk et leukocytdepleterende filter.
- Bekreft i) pasientens identitet med pasientidentifikatorene på posen og ii) cellekomponentidentiteten (dorocubicel eller ikke-ekspanderte CD34--celler).
- Fjern ytteremballasjen, og inspiser innholdet i den tinte infusjonsposen med henblikk på eventuelle synlige celleaggregater. Hvis det finnes synlige celleaggregater, blander du innholdet forsiktig i posen. Små aggregater av cellemateriale skal spres ved å blande forsiktig for hånd. Gjenværende aggregater fjernes effektivt via filtrering før infusjon.
- Den tinte og inspiserte posen må infunderes raskt omtrent 10 til 20 ml per minutt ved hjelp av tyngdekraften. Zemcelpro er stabil mellom 15 og 30 °C i opptil 1 time etter tining.
 - Fyll slangen før infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
 - Infunder alt innholdet i infusjonsposen (20 ml per pose).
 - Skyll infusjonsposen to ganger med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved å fylle den på nytt med den primære løsningen for å sikre at alle cellene infunderes i pasienten.
- Prosedyren for infusjon må gjentas for de andre posene. Vent med å tine opp og infundere neste pose til det er fastslått at den forrige posen er trygt administrert.

Ikke infunder Zemcelpro hvis infusjonsposen er skadet eller lekker eller ser ut til å være kompromittert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kontraindikasjoner for den myeloablative kjemoterapien må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avanserte terapier skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, batchnummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Overføring av et smittestoff

Det finnes en risiko for overføring av smittestoffer. Virustesting utført på navlestrengsblodenheter er humant immunsviktvirus (hiv) 1 og hiv 2, hepatitt B og hepatitt C, humant T-cellelymfotroft virus (HTLV) I og HTLV II, syfilis og cytomegalovirus (CMV). Spesifikke virus fra moren kan ha blitt dokumentert som en del av sykehistorien, slik som overførbare spongiform encefalopati (TSE), Epstein-Barr-virus (EBV), toksoplasma, hepatitt E (HEV) og malaria. Navlestrengsbanker dokumenterer også om spedbarnet er fritt for eventuelle funn som kan tyde på sykdom som potensielt kan overføres gjennom administrering av en navlestrengsblodenheter.

Testresultater finnes i den medfølgende produktdokumentasjonen.

Helsepersonell som administrerer Zemcelpro, skal derfor overvåke pasienter med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Zemcelpro skal ikke gi blod, organer, vev eller celler.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes innholdsstoffene i Zemcelpro, f.eks. DMSO. Reaksjoner skal behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende eller dødelige infeksjoner, forekom hos pasienter etter Zemcelpro-infusjon (se pkt. 4.8). Median debut var 109 dager etter transplantasjon, med noen senere hendelser (fra 0–945). Pasienter skal informeres om viktigheten av å varsle behandlende lege umiddelbart om tegn på infeksjon. Pasienter skal overvåkes med henblikk på tegn og symptomer på infeksjon ved bruk av egnede diagnostiske tester, og skal behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer. Ved behov skal profylaktiske antibiotika administreres og overvåkningstesting utføres før og etter behandling med Zemcelpro (se pkt. 4.2).

Transplantat-mot-vert-sykdom

Det har oppstått dødelige og livstruende hendelser med akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) etter behandling med Zemcelpro (se pkt. 4.8). Med en median debut 40 dager etter transplantasjon skiller GvHD etter behandling med Zemcelpro seg ikke fra standard allogene stamcelletransplantasjon, og 93 % opphører innen en median på 18 dager. Det anbefales at pasientene overvåkes med henblikk på tegn på GvHD og behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer. Profylaktisk og støttende behandling skal vurderes etter behandling med Zemcelpro. Kombinasjonen av takrolimus og mykofenolatmofetil er den foretrukne GvHD-profylaksen (se pkt. 4.2).

Engraftmentsyndrom

Livstruende tilfeller av engraftmentsyndrom har blitt rapportert under kliniske studier med Zemcelpro (se pkt. 4.8), og forekommer ved en median tid på 13 dager etter transplantasjon. Forekomst av uforklarlig feber, utslett, hypoksemi, vektøkning og lungeinfiltrater i peri-engraftmentperioden skal overvåkes. Pasienter skal behandles i henhold til institusjonens retningslinjer med kortikosteroider så snart engraftmentsyndrom oppdages, for å lindre symptomer. Hvis engraftmentsyndrom ikke behandles, kan det progrediere til multiorgansvikt og død.

Transplantatsvikt

Livstruende tilfeller av transplantatsvikt, definert som manglende evne til å oppnå et absolutt nøytrofiltall større enn 500 per mikroliter blod innen dag 42 etter transplantasjon, har blitt rapportert under kliniske studier med Zemcelpro (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes med henblikk på laboratoriebevis på hematopoietisk bedring.

Siden ATG kan forstyrre engraftment av navlestrengsblodceller, anbefales det ikke å bruke dette som en del av kondisjonierungsregimet og før engraftment. Granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) skal administreres for å minimere risikoen for nøytropeni og infeksjon, 5 mikrog/kg/dag med oppstart 1–3 dager etter transplantasjon til nøytrofiltallet når 1000 per mikroliter blod (se pkt. 4.2).

Alveolær lungeblødning (PAH)

PAH er en veldokumentert bivirkning hos pasienter som behandles med Zemcelpro. Tilfeller av PAH ble rapportert, og oppsto ved en median tid på 22 dager etter transplantasjon, inkludert dødelige hendelser (se pkt. 4.8). Det kjennetegnes av utviklingen av dyspné, feber, noen ganger hemoptyse, multifokale infiltrater på brystrontgen og rask progresjon til respirasjonssvikt. Det anbefales at pasientene overvåkes med henblikk på tegn på PAH og behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

Pneumonitt

Pneumonitt, som idiopatisk pneumonisyndrom (IPS) eller kryptogen organiserende pneumoni (COP), er en veldokumentert hendelse etter behandling med Zemcelpro. Tilfeller av pneumonitt ble rapportert i de kliniske studiene av Zemcelpro, inkludert dødelige hendelser (se pkt. 4.8). Både IPS og COP manifesterer seg vanligvis med kortpustethet, hoste og noen ganger feber. Selv om IPS i gjennomsnitt vanligvis forekommer på dag +22 etter transplantasjon, delvis relatert til kondisjoneringsregime før transplantasjon, forekommer COP vanligvis 3–6 måneder etter transplantasjon. Det anbefales at pasientene overvåkes med henblikk på tegn på pneumonitt og behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

Lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom (PTLD)

Lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom (PTLD) er en bivirkning observert hos pasienter etter behandling med Zemcelpro. Tilfeller av PTLD har blitt rapportert blant pasienter som fikk transplantasjon med Zemcelpro i de kliniske studiene (se pkt. 4.8). PTLD er en av de vanligste malignitetene etter transplantasjon og er i de fleste tilfeller forbundet med Epstein-Barr-virus (EBV)-infeksjon i B-celler, enten som en konsekvens av reaktivering av viruset etter transplantasjon eller fra primær EBV-infeksjon. Seriell overvåking av blod med henblikk på EBV DNA kan være nødvendig hos pasienter med vedvarende cytopenier. PTLD må behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Infusjonsrelaterte reaksjoner kan forekomme etter infusjon med Zemcelpro. Disse reaksjonene oppstår hovedsakelig under den/de innledende infusjonen(e) og kan være kjennetegnet av rødme, utslett, feber, stivhet, frysninger, dyspné, mild og/eller alvorlig hypotensjon med/uten bronkospasmer, nedsatt hjertefunksjon og/eller anafylaksi.

Premedisinering med antipyretika, histaminantagonister, antiemetika og kortikosteroider kan redusere forekomsten og intensiteten av infusjonsreaksjoner. Overvåk pasienter med henblikk på tegn og symptomer på infusjonsreaksjoner under og etter Zemcelpro-administrasjon. Når en IRR oppstår, sett infusjonen på pause og iverksett støttende behandling etter behov (se pkt. 4.2). Gjenoppta infusjonen ved å følge institusjonens retningslinjer.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi er en veldokumentert hendelse som har blitt rapportert etter behandling med Zemcelpro, og som kan være forbundet med redusert overlevelse. Det har blitt rapportert hos 19 % av pasientene som har fått transplantasjon med Zemcelpro (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasientene overvåkes med henblikk på laboratoriebevis på hypogammaglobulinemi og behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

Venookklusiv sykdom

Venookklusiv sykdom (VOD) er en veldokumentert hendelse som noen ganger er rapportert etter HSCT. Sjeldne tilfeller av VOD ble rapportert i de kliniske studiene av Zemcelpro (se pkt. 4.8, tabell 1), inkludert én dødelig hendelse. Selv om det ikke er forskjellig fra en vanlig HSCT, anbefales det at pasientene overvåkes med henblikk på tegn på VOD og behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

Hemolytiskuremisk syndrom

Hemolytisk uremisk syndrom (HUS) er en veldokumentert hendelse som noen ganger er rapportert etter HSCT. Sjeldne tilfeller av HUS ble rapportert i de kliniske studiene av Zemcelpro (se pkt. 4.8, tabell 1). Selv om det ikke er forskjellig fra en vanlig HSCT, anbefales det at pasienter overvåkes med henblikk på tegn på HUS og behandles på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

Hjelpstoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder 477 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 24 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium for en voksen person.

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1,3 mmol (50 mg) per dose.

Dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder 17,6 g DMSO per dose. For en voksen person på 70 kg representerer det infunderte DMSO-et 25 % av den maksimale anbefalte daglige dosen på 1 g DMSO/kg.

Det er kjent at dette hjelpestoffet kan forårsake anafylaktisk reaksjon etter parenteral administrering. Alle pasienter skal observeres nøye under infusjonsperioden.

Teoretisk risiko forbundet med giveren

Selv om det ikke understøttes av den kliniske erfaringen, er klonal hematopoiese og risikoer forbundet med giveren (f.eks. maligniteter eller arvelige, genetiske sykdommer) kan forekomme etter behandling med Zemcelpro. Pasientene skal overvåkes på riktig måte i henhold til institusjonens retningslinjer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende vaksiner under eller etter behandling med Zemcelpro er trygt. Vaksinasjon med levende vaksiner anbefales ikke i minst 6 uker før start av kondisjonering/forbehandling, og inntil immunisering etter behandling med Zemcelpro.

Antitymocyttglobulin (ATG)

Bruk av ATG anbefales ikke som en del av kondisjoneringsregimet og før engraftment.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

For risikoer relatert til myeloablativ kondisjoneringsterapi som trengs før bruk av Zemcelpro, og samtidige råd, skal produktinformasjonen for den myeloablativ kondisjoneringsterapien konsulteres.

Fertile kvinner

Kvinnelige pasienter i fertil alder må ha en negativ serumgravitetstest innen 30 dager før behandling med Zemcelpro og må være villige til å bruke en sikker prevensjonsmetode.

Prevensjon hos menn og kvinner

Det finnes utilstrekkelige eksponeringsdata til å gi en anbefaling om prevensjonsvarighet etter behandling med Zemcelpro. Sikre prevensjonsmetoder bør brukes hos fertile menn og kvinner om har fått Zemcelpro.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dorocubicele hos gravide kvinner. Ingen dyrestudier har blitt utført med dorocubicele for å vurdere om det kan forårsake fosterskade når det administreres hos en gravid kvinne (se pkt. 5.3). Zemcelpro skal ikke brukes under graviditet eller av fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om dorocubicele blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Bruk av Zemcelpro anbefales ikke under amming.

Fertilitet

Det er ingen data fra mennesker eller dyr om effekten av dorocubicele på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ukjent om Zemcelpro påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden kondisjonerende, profylaktisk og støttende terapi administrert sammen med Zemcelpro kan resultere i tretthet og endret mental evne, anbefales pasienter å avstå fra å kjøre og arbeide i farlige yrker eller utføre farlige aktiviteter, som å bruke tunge eller potensielt farlige maskiner, i løpet av denne innledende perioden.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkningene av grad 3 eller høyere var lymfopeni (46,6 %), infeksjoner (44,8 %), anemi (44,00 %), nøyttropeni (35,3 %), trombocytopeni (31,9 %), leukopeni (20,3 %), hypogammaglobulinemi (18,1 %), febril nøyttropeni (15,5 %), hypertensjon (12,9 %), engraftmentsyndrom (11,2 %) og pneumoni (11,2 %). I henhold til NIH-kriterier ble akutt GvHD rapportert hos 60,0 % av pasientene, og kronisk GvHD ble rapportert hos 16,0 % av pasientene.

Dødelige bivirkninger forekom hos 7,8 % av pasientene som ble behandlet med Zemcelpro, inkludert infeksjoner (2,6 %) inkludert sepsis (0,9 %), enterokokkinfeksjon (0,9 %), pneumoni (0,9 %), akutt GvHD (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) og pulmonal hypertensjon (0,9 %).

Bivirkningstabell

Frekvensene av bivirkninger med Zemcelpro inkludert i tabell 1 er basert på poolede data fra 5 studier (001, 002, 003, 004 og 007) hos 116 pasienter som mottok en dose av Zemcelpro og ble fulgt opp i en median varighet på 24 måneder. Bivirkningsfrekvenser fra kliniske studier er basert på frekvenser av bivirkninger uansett årsak, der en andel av hendelsene for en bivirkning kan ha andre årsaker.

Bivirkninger gradert som grad 3 eller høyere i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), samt uvanlige bivirkninger av grad 1-2, vises nedenfor. Disse bivirkningene presenteres etter MedDRA-systemorganklasse og etter frekvens. Innenfor hver systemorganklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste reaksjonene først, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 CTCAE-bivirkninger observert i kliniske studier med Zemcelpro presentert etter systemorganklasse

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Lymfopeni Anemi Nøytropeni Trombocytopeni Leukopeni Febril nøytropeni
Mindre vanlige	Autoimmun hemolytisk anemi Cytopeni Trombotisk mikroangiopati
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Angina pectoris Atrieflimmer Atrieflutter Perikarditt Høyre ventrikel-dysfunksjon
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	
Mindre vanlige	Aplasi Kromosomavvik
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Hypakusi (nedsatt hørsel)
Endokrine sykdommer	
Mindre vanlige	Binyrebarksvikt
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Diaré Kvalme Stomatitt Magesmerter
Mindre vanlige	Anal stenose Kolitt Enterokolitt Perforasjon av jejunum Malabsorpsjon Pneumosis intestinalis (luft i tarmveggen)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Pyreksi Tretthet
Mindre vanlige	Generelle ødemer Malaise (sykdomsfølelse) Mukosal inflammasjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Venoookklusiv leversykdom
Mindre vanlige	Hyperbilirubinemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært vanlige	Akutt GvHD (grad II–III)* Hypogammaglobulinemi

	Engraftmentsyndrom Kronisk GvHD**
Infeksiøse og parasittære sykdommer***	
Svært vanlige	Bakterieinfeksjoner (inkludert pneumonier) Virusinfeksjoner
Vanlige	Soppinfeksjoner Uspesifiserte infeksjoner
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige	Transplantatsvikt
Undersøkelser	
Vanlige	Reduksjon i CD4-lymfocytter Økning i alaninaminotransferase Reduksjon i immunglobuliner Økning i aspartataminotransferase
Mindre vanlige	Økning i blodbilirubin Reduksjon i blodbilirubin Redusert diffusjonskapasitet for karbonmonoksid Positiv CMV-test Forlenget QT-tid i elektrokardiogram Reduksjon i hemoglobin Reduksjon i neutrofiltall
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Redusert matlyst Hypokalemi Hyperglykemi Hypofosfatemi
Mindre vanlige	Dehydrering Hyponatremi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Smerter i skjelettet Muskelsvakhhet
Mindre vanlige	Bløtvevsnekrose
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	
Vanlige	Lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine
Mindre vanlige	Hjerneslag Encefalopati
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Delirium Tvangslidelse
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) Akutt nyreskade Hemoragisk cystitt
Mindre vanlige	Nyrebegrenset trombotisk mikroangiopati
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Kryptogen organiserende pneumoni Neseblødning PAH Pulmonal hypertensjon Lungeembolisme
Mindre vanlige	Idiopatisk interstitiell pneumoni (pneumonitt) Lungeinfiltrasjon Pneumothorax

Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Makulopapulært utslett
Mindre vanlige	Dermatitis acneiform Eksem Pruritus
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige	Kolektomi
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	Mikroangiopati
Mindre vanlige	Redusert blodtrykk og uspesifikke blodtrykksforstyrrelser Hematom Hypotensjon Ortostatisk hypotensjon

* i henhold til NIH-kriterier (45,7 % grad II, 10,3 % grad III og 0,9 % grad IV aGvHD 100 dager etter transplantasjon)

** i henhold til NIH-kriterier (7,8 % moderat og 5,2 % moderat–alvorlig cGvHD 1 år etter transplantasjon)

*** infeksjøs og parasittære sykdommer som presenteres, gjenspeiler gruppetermer på høyt nivå

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende og dødelige infeksjoner, forekom etter Zemcelpro-infusjon. Den totale forekomsten av CTCAE grad ≥ 3 infeksjoner etter transplantasjon var 75,0 % (62,1 % alvorlige, 6,0 % livstruende og 6,9 % dødelige). De skyldtes bakteriell (52,6 %, der sepsis og pneumoni forekom hyppigst), viral (45,7 %, der Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, koronavirus og adenovirus forekom hyppigst), fungal (9,5 %) eller uspesifisert (8,6 %) opprinnelse. Deres debut er utbredt med en median på 109 dager etter transplantasjon. De fleste opphørte med en median varighet på 13 dager. Dødelige infeksjoner inkluderer sepsis, septisk sjokk og pneumoni. Se pkt. 4.4 for anbefalinger om behandling.

Engraftmentsyndrom

Engraftmentsyndrom ble rapportert hos 11,2 % (13/116) av pasientene som fikk transplantasjon med Zemcelpro, med en forekomst på 8,6 % uten alvorlige tilfeller blant de som ble behandlet med takrolimus/MMF som GvHD-profylakse. Median debut var 13 dager etter transplantasjon (verdiområde: 8–25). Alle kasus opphørte med kortikosteroidbehandling med en median varighet på 5 dager (verdiområde: 1–18.) Se pkt. 4.4 for anbefalinger om behandling.

Alveolær lungeblødning

Alveolær lungeblødning ble rapportert hos 3 (2,6 %) pasienter som fikk transplantasjon med Zemcelpro, med en median debut 22 dager etter transplantasjon (verdiområde: 20–355). Én pasient ble bedre etter 9 dager, men 2 pasienter døde tross egnet behandling. Se pkt. 4.4 for anbefalinger om behandling.

Pneumonitt

Pneumonitt ble rapportert hos 8 (6,9 %) pasienter som fikk transplantasjon med Zemcelpro, med en median debut 157 dager etter transplantasjon (verdiområde: 7–283). Kasusene omfattet 3 idiopatiske pneumonisyndromer (IPS) (2,6 %), 4 kryptogen organiserende pneumoni (3,4 %) (COP) og 1 uspesifisert pneumonitt (0,9 %). Rekonvalesens ble oppnådd hos 66,7 % av kasusene, med en median varighet på 29 dager (verdiområde: 9–201). To pasienter (1,7 %) (én med IPS og én med COP) døde av tilstanden. Se pkt. 4.4 for anbefalinger om behandling.

Lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom

Lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom ble rapportert hos 3 (2,6 %) pasienter som fikk transplantasjon med Zemcelpro, med en median debut 90 dager etter transplantasjon (verdiområde: 70–112). Alle ble bedre med rituksimab-terapi med en median varighet på 39 dager (verdiområde: 33–157). Se pkt. 4.4 for anbefalinger om behandling.

Transplantat-mot-vert-sykdom

Samlet var forekomsten av akutt og kronisk GvHD henholdsvis 66,4 % og 14,7 %. 100 dager etter transplantasjon ble akutt GvHD grad II, III og IV rapportert hos henholdsvis 52,0 %, 11,8 % og 1,0 %. Tilsvarende ble milde og moderate–alvorlige tilfeller av kronisk GvHD rapportert 1 år etter transplantasjon hos henholdsvis 12,9 % og 8,6 %. Flesteparten av kasusene kunne kontrolleres med en kortikosteroid-basert terapi med en median varighet på 18 (0–321) dager, men 2 (1,7 %) pasienter døde av GvHD-tilknyttede infeksjoner. GvHD-behandling skal følge institusjonens lokale retningslinjer (se pkt. 4.4 for anbefalinger om behandling).

Transplantatsvikt

Transplantatsvikt ble rapportert hos 5,2 % av pasientene som fikk transplantasjon med Zemcelpro, med en median debut 26,5 dager etter transplantasjon (verdiområde: 7–28). Redningsterapi kunne implementeres med en median varighet på 23 dager (verdiområde: 7–32) hos alle unntatt én pasient, som døde grunnet en ikke-relatert, ikke-tilbakefallsrelatert dødshendelse før redning.

Forlengede cytopenier

Forlengede cytopenier, inkludert nøytropeni (64,7 %), trombocytopeni (63,8 %), leukopeni (62,9 %), lymfopeni (61,2 %) og anemi (56,9 %), er svært vanlige etter et regime med myeloablativ kondisjonering. Se pkt. 4.4 for anbefalinger om behandling.

Pediatrisk populasjon

Selv om det finnes begrensede data, ligner sikkerhetsprofilen på den hos voksne (uønskede legemiddelreaksjoner med en frekvens ≥ 20 %: anemi, nedsatt matlyst, febril nøytropeni, kvalme, stomatitt og epistakse). Median oppfølgingstid på 7 måneder tillater ikke ytterligere tolkninger av de kliniske utfallene.

Melding av mistenkte legemiddelbivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Risikoen for overdosering er begrenset. Det var ingen tilfeller av overdosering under kliniske studier.

Alle de 4 posene med komponenten med ikke-ekspanderte CD34⁺-celler som følge av produksjon av Zemcelpro, vil alltid bli infundert. Kun under svært sjeldne omstendigheter vil sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) informere om ikke å administrere alle de 4 posene med komponenten med ekspanderte CD34⁺-celler (dorocubicel) som følge av produksjonen av Zemcelpro. Hvis dette ikke følges strengt, kan den resulterende overdoseringen av dorocubicel være forbundet med en økt risiko for infusjonsreaksjoner og engraftmentsyndrom. Pasientene må overvåkes med henblikk på slike hendelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bloderstatninger og perfusjonsløsninger. ATC-kode: B05AX04

Virkningsmekanisme

Dorocubicel er en kryokonservert UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzyl-7-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yl)sykloheksan-1,4-diamin dihydrobromid)-ekspandert allogen hematopoietisk progenitorcellebehandling avledet fra en enkelt navlestrengsblodenhet og brukt som en stamcellegiverkilde.

Den primære virkningsmekanismen til dorocubicel ligger i å fremme hematopoietisk rekonstitusjon og immunrekonstitusjon gjennom aktiviteten av ekspanderte hematopoietiske CD34+-stamceller.

De ikke-ekspanderte CD34--cellene, som primært består av CD3+ T-celler, spiller en komplementær rolle ved å støtte immunrekonstitusjon og ved å gi transplantat-versus-leukemi (GVL)-virkninger etter transplantasjon.

Hematopoietiske stamcelle-/progenitorceller fra Zemcelpro migrerer til benmargen, der de deles, modnes og differensieres i alle hematologiske cellelinjer. De modne cellene frigjøres i blodstrømmen, der noen sirkulerer og andre migrerer til vevsteder og delvis eller fullstendig gjenoppretter blodtelling og -funksjon, inkludert immunfunksjon, av blodbårne celler av margopprinnelse.

Farmakodynamiske effekter

Transplantasjon av Zemcelpro resulterte i hematologisk rekonstitusjon, med full giverkimerisme i alle hematopoietiske stamcellelinjer. T-cellererekonstitusjon skjedde også raskt, med T-cellereseptor (TCR)-mangfold 6 og 12 måneder etter transplantasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Zemcelpro-behandlingens sikkerhet og effekt hos pasienter med hematologiske maligniteter som trenger en hematopoietisk stamcelletransplantasjon, har blitt evaluert i to åpne, ukontrollerte enarmede studier uten sammenligning med andre typer giverceller; hos pasienter med høyrisikoleukemi og myelodysplasi (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 og ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Sikkerheten til Zemcelpro ble også evaluert i ytterligere 3 åpne, ukontrollerte, enarmede studier uten sammenligning med andre typer giverceller; én (1) studie hos pasienter med blodkreft med mangel på standard HLA-matchedede beslektede eller ikke-beslektede givere (ECT-001-CB.001 (001); én (1) studie av pasienter med høyrisikomyelomatose (ECT-001-CB.003 (003); n = 18); én (1) studie hos pediatriske pasienter med høyrisiko myelogene maligniteter (ECT-001-CB.007 (007); n = 12). Se pkt. 4.8.

For å vurdere effekten av Zemcelpro i en representativ populasjon av voksne pasienter med hematologiske maligniteter som trenger en allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon, og som mangler en lett tilgjengelig egnet giver, ble poolede data fra studie 002 og 004 analysert, med fokus på en nøkkelpopulasjon med 25 pasienter som ble innmeldt for å motta kryokonservert Zemcelpro produsert fra en liten CBU, etter et regime med høy eller intermediær myeloablative kondisjonering. Se tabell 2 for pasientegenskaper. Lite CB er definert som under minstekriteriene til Be The Match og National Marrow Donor Program / American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT) for celledose for enkelt CB-transplantat, dvs. TNC- og CD34-celleinnhold før kryokonservering på henholdsvis mindre enn $2,5 \times 10^7$ TNC/kg og $1,5 \times 10^5$ CD34 celler/kg.

Tabell 2 Pooler demografi og baseline-sykdomsegenskaper for pasienter i Zemcelpro-studier (15. mars 2024)

Kategori	Innmeldt med Zemcelpro produsert av lite CB og kryokonservert (intent-to-treat, n = 25)
Alder (år)	
Median (IQR)	47 (40, 53)
Min.–maks.	24–64
Kjønn – n (%)	

Kategori	Innmeldt med Zemcelpro produsert av lite CB og kryokonservert (intent-to-treat, n = 25)
Menn	18 (72,0 %)
Kvinner	7 (28,0 %)
Rase	
Hvit	17 (68,0 %)
Svart	1 (4,0 %)
Asiatisk	1 (4,0 %)
Annet	6 (24,0 %)
Sykdomskategori	
Akutt myelogen leukemi	11 (44,0 %)
Akutt lymfatisk leukemi	3 (12,0 %)
Myelodysplastisk syndrom	0 (0,0 %)
Kronisk myelogen Leukemi (blastkrise)	0 (0,0 %)
Hodgkins lymfom	0 (0,0 %)
Non-Hodgkins lymfom, aggressivt lymfom	0 (0,0 %)
Adult T-celle-leukemi/-lymfom	0 (0,0 %)
Kronisk lymfocyt-leukemi og transformasjon til Hodgkins lymfom	0 (0,0 %)
Tidligere HSCT	7 (28,0 %)

Av de 25 pasientene som ble innmeldt i nøkkelpopulasjonen, mottok 24 pasienter infusjon med Zemcelpro. Effekt ble vurdert gjennom endepunktene nøytrofil- og blodplateengraftment (**Tabell 3**). På datoen for data-cut-off pågår fortsatt studie 002 og 004.

Tabell 3 Effekterresultater hos voksne pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med kryokonservert Zemcelpro avledet fra liten CBU (n = 25), 13,3 måneders median oppfølging

Endepunkter	Innmeldt med Zemcelpro produsert av liten CBU og kryokonservert (intent-to-treat, n = 25 ³)
Median tid til nøytrofilengraftment* (ANC $\geq 500/\mu\text{l}$): median (IQR) (verdiområde) ¹ , median (IQR) (verdiområde) ² (verste fallsscenario)	20 dager (17–29) (10–39) 25 dager (17–30) (10–42)
Forekomst av nøytrofilengraftment ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ på dag 42 – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Median tid til blodplateengraftment* ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) Median (IQR) (verdiområde) median (IQR) (verdiområde) ² (verste fallsscenario)	40 dager (37–62) (29–175) 48 dager (38–100) (29–175)
Forekomst av blodplateengraftment ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) på dag 100 – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Median (IQR) oppfølging (måneder) **	13,3 (0,9–38,2)

* Alle varigheter rapporteres som «tid fra infusjon». Median varighet for studieinnmelding frem til datoen for Zemcelpro-tilgjengelighet på det kliniske studiestedet var 31 dager (IQR: 22–41 dager), og median varighet for studieinnmelding frem til datoen for Zemcelpro-infusjon var 42 dager (IQR: 35–56 dager).

** Tid fra infusjon til datoen for fullføring eller avbrytelse fra oppfølging for data-cut-off.

ANC: absolutt nøytrofilitall; IQR: interkvartilområde

¹ Granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) ble administrert i den umiddelbare perioden etter transplantasjon (5 $\mu\text{g/kg/dag}$) for å minimere risikoen for nøytropeni og infeksjon.

² I intent-to-treat-populasjoner, i en verste fallsscenario-analyse, ble pasienter som ikke nådde nøytrofilengraftment innen dag 42 eller blodplateengraftment innen dag 100 etter transplantasjon, inkludert pasientene som ikke fikk transplantasjon, eller som av en eller annen grunn ikke oppnådde engraftment (henholdsvis NRM eller tilbakefall før engraftment), ble ansett for å ha sviktet på henholdsvis dag 42 eller dag 100.

³ Inkluderer 1 pasient som ikke fikk transplantasjon på grunn av en forsendelsesfeil.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zemcelpro i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved HSCT-er hos pasienter med hematologiske maligniteter (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

På tidspunktet for godkjenning hos voksne er pediatriske data begrenset til 9/12 forsøkspersoner under 18 år transplantert med Zemcelpro for høyrisiko myelogene maligniteter i 007-studien (6 med AML, 3 med MDS). Zemcelpro resulterte i nøytrofil- og blodplateengraftment på henholdsvis 88,9 % og 77,8 % etter en median tid på henholdsvis 21,5 og 48 dager.

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere denne preparatomtalen etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I kliniske studier resulterte Zemcelpro i en full giverkimærisme (definert som ≥ 95 % celler av giverens opprinnelse) i myelogene celler hos alle pasienter, så tidlig som 0,5 måneder etter transplantasjon. Kun pasienter i prosessen med sykdomstilbakefall viste senere giverkimærisme < 95 % på senere tidspunkter. Siden T-cellerekonstitusjon etter transplantasjon tar lengre tid, ble full giverkimærisme i T-celledelsettet oppnådd noe senere: 63 % og 88 % av pasientene oppnådde full giverkimærisme i T-cellepopulasjonen 0,5 og 1 måned etter transplantasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Engraftment av UM171-ekspanderte CD34⁺-celler etter primær eller sekundær transplantasjon og hematologisk rekonstitusjon i opptil 28 uker hos immunkompromitterte NSG-mus transplantert med opptil 5 000 000 celler (tilsvarende opptil $2,5 \times 10^8$ celler/kg hos mennesker som derfor overskred den humane dosen), resulterte ikke i negativ toksisitet.

Ingen gjentatte dosetoksisitetsstudier ble utført.

Ingen karsinogenisitetsstudier ble utført.

In vitro-cytogenetisk analyse av de ekspanderte CD34⁺-cellene viste ingen unormale kromosomendringer i de ekspanderte cellene.

Ikke-kliniske studier av fertilitet, reproduksjon og utvikling ble ikke utført, gitt produktets natur.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dimetylsulfoksid
Human albuminløsning
Magnesiumklorid (E511)
Kaliumklorid (E508)
Natriumacetat (E262)
Natriumklorid
Natriumglukonat (E576)

6.2 Uforlikeligheter

Zemcelpro skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Kryokonservert: 1 år.

Etter opptining: 1 time ved 15–30 °C.

Ikke frys opptint legemiddel på nytt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Zemcelpro skal oppbevares og transporteres i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C) og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrasjon eller implantasjon

Zemcelpro er pakket i en etylenvinylacetat (EVA)-infusjonspose (50 ml) med to porter som inneholder 20 ml celledispersjon.

Hver infusjonspose er plassert i en ytteremballasje. Dette sekundære emballasjelaget laget av EVO-kopolymer er forseglet to ganger. Hver infusjonspose i forseglet ytteremballasje er plassert i en metallkassett. Kassetten plasseres deretter i en merket modpak i en standard, kontrollert kryoforsendelsesbeholder.

En individuell behandlingsdose består av opptil åtte (8) infusjonsposer på 20 ml hver, opptil fire (4) poser med dorocubicel og fire (4) poser med ikke-ekspanderte CD34⁻-celler.

Det følger også med et kryorør med Zemcelpro. Det inneholder prøven av den originale navlestrengsblodenheten for kimærismeovervåking.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Zemcelpro skal transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Zemcelpro må transporteres i en beholder som holder produktet under -150 °C, og skal håndteres med egnet beskyttelsesfrakk og egnede hansker.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Zemcelpro, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Klargjøring før administrasjon

Zemcelpro består av to (2) komponenter med allogene hematopoietiske celler:

- dorocubicel (ekspanderte CD34⁺-celler)
- ikke-ekspanderte CD34⁻-celler

Bekreftelse av antallet dorocubice-posers (1 til 4 posers) og antallet posers for ikke-ekspanderte CD34--celler (alltid 4 posers) som skal infunderes, må gjøres basert på sertifikat for frigivelse til infusjon (RfIC)-ordinasjon. RfIC-et inkluderer begge komponentene.

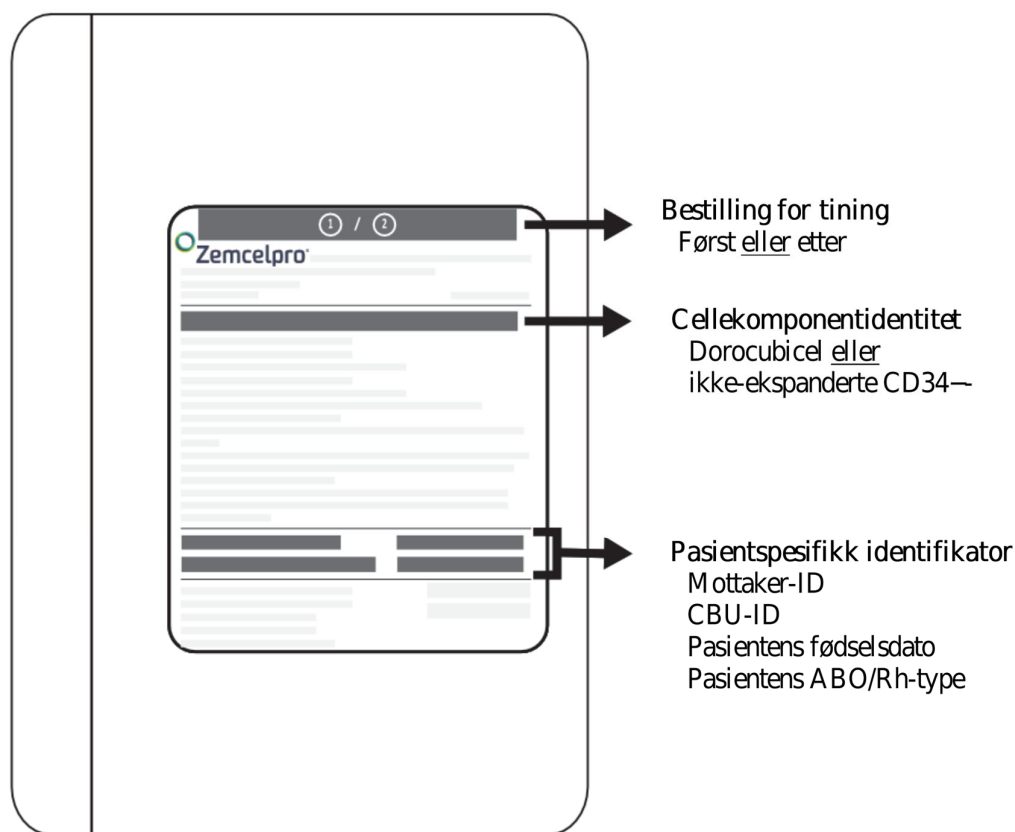
Dorocubice infunderes først, etterfulgt av de ikke-ekspanderte CD34--cellene. Det anbefales å infundere de ikke-ekspanderte CD34--cellene samme dag som dorocubice, men ikke senere enn neste dag.

Koordiner tidspunktet for Zemcelpro-tinging og -infusjon på følgende måte: Bekreft at pasienten er klar til infusjonen på forhånd, og juster starttiden for Zemcelpro-tinging slik at den vil være tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar.

Tining

Før tining av Zemcelpro, bekreft pasientens identitet og antall posers som skal infunderes, i henhold til infusjonssertifikatet (RfIC). Tin alle rekvirerte posers med dorocubice før posene fra ikke-ekspanderte CD34--celler. Tin én (1) pose om gangen. Vent med å tine neste pose til det er fastslått at den forrige posen er trygt administrert.

Figur 1. Zemcelpro-oppbevaringskasset



- Finn frem oppbevaringskassetten fra kryoforsendelsesbeholderen. Bekreft i) pasientens identitet med pasientidentifikatorene på kassetten og ii) cellekomponentidentiteten (dorocubice eller ikke-ekspanderte CD34--celler) (figur 1). Ta infusjonsposen ut av kassetten umiddelbart etter at kassetten er verifisert. Bekreft i) pasientens identitet med pasientidentifikatorene på infusjonsposen og ii) cellekomponentidentiteten (dorocubice eller ikke-ekspanderte CD34--celler) (figur 2).

- Kontroller infusjonsposen(e) med henblikk på eventuelle brudd eller sprekker før tining. Ikke infunder innholdet hvis posen er kompromittert.
- Legg umiddelbart infusjonsposen i den forseglede ytteremballasjen i et 37 °C vannbad. Når halvflytende konsistens er oppnådd, begynn å kna posen forsiktig til det ikke er noen iskrystaller igjen. Den fullstendige tinevarigheten er ca. 2–5 minutter per pose.
- Fjern posen med ytteremballasjen fra vannbadet. Når infusjonsposen er tint, skal den infunderes så raskt som mulig. Zemcelpro har vist seg å være stabil mellom 15 og 30 °C i opptil 1 time. Ikke fortynn, vask eller ta prøve av Zemcelpro før infusjon.
- Med mindre produktet klargjøres ved pasientens sengekant, skal det transporteres til sengekanten i romtemperatur i en lukket boks/pose for å beskytte produktet under transport.

Ikke infunder Zemcelpro hvis infusjonsposen er skadet eller lekker eller ser ut til å være kompromittert.

Administrasjon

Foreskrevet antall poser med dorocubicel (1 til 4 poser) og med ikke-ekspanderte CD34--celler (alltid 4 poser) må infunderes for å fullføre en enkeltdose av Zemcelpro. Det totale antallet infusjonsposer som skal administreres, må bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på RfIC-et.

Dorocubicel infunderes først, etterfulgt av de ikke-ekspanderte CD34--cellene. Det anbefales å infundere de ikke-ekspanderte CD34--cellene samme dag som dorocubicel, men ikke senere enn neste dag.

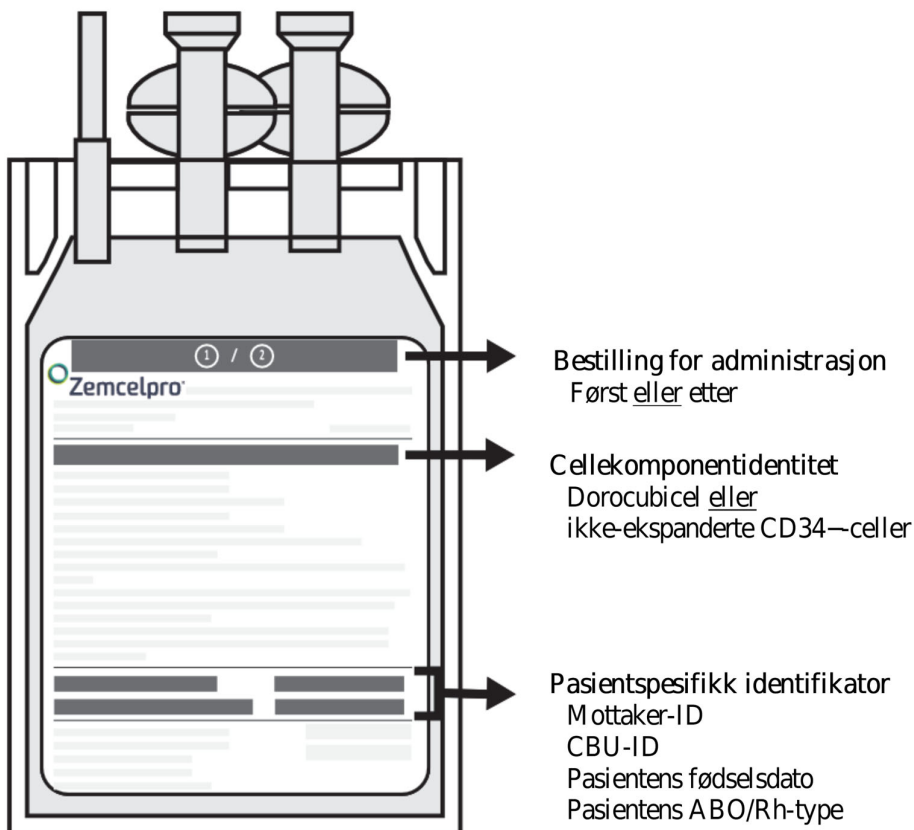
Hvis dorocubicel ikke administreres, skal de ikke-ekspanderte CD34--cellene ikke infunderes for å unngå en eventuell uheldig immunreaksjon.

I tilfelle en infusjonsreaksjon anbefales det å sette infusjonen på pause og innlede støttende behandling etter behov (se pkt. 4.4).

Ikke fortynn, vask eller ta prøve av Zemcelpro før infusjon.

Kun til intravenøs bruk. Sentralvenøs tilgang anbefales for infusjon av Zemcelpro.

Figur 2. Zemcelpro-infusjonspose



- Klargjør infusjonsmaterialet. En lateksfri slange med et standard infusjonsfilter (170–260 µm) må brukes. IKKE bruk et leukocytdepleterende filter.
- Bekreft i) pasientens identitet med pasientidentifikatorene på posen og ii) cellekomponentidentiteten (dorocubicele eller ikke-ekspanderte CD34-celler) (figur 2).
- Fjern ytteremballasjen, og inspisér innholdet i den tinte infusjonsposen med henblikk på eventuelle synlige celleaggregater. Hvis det finnes synlige celleaggregater, blander du innholdet forsiktig i posen. Små aggregater av cellemateriale skal spres ved å blande forsiktig for hånd. Gjenværende aggregater fjernes effektivt via filtrering før infusjon.
- Den tinte og inspiserte posen må infunderes raskt omtrent 10 til 20 ml per minutt ved hjelp av tyngdekraften. Zemcelpro er stabil mellom 15 og 30 °C i opptil 1 time etter tining.
 - Fyll slangen før infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
 - Infunder alt innholdet i infusjonsposen (20 ml per pose).
 - Skyll infusjonsposen to ganger med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved å fylle den på nytt med den primære løsningen for å sikre at alle cellene infunderes i pasienten.
- Prosedyren for infusjon må gjentas for de andre posene. Vent med å infundere neste pose til det er fastslått at den forrige posen er trygt administrert.

Ikke infunder Zemcelpro hvis infusjonsposen er skadet eller lekker eller ser ut til å være kompromittert.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Følg lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale i tilfelle utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Zemcelpro, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler for avhending av legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Zemcelpro (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1960/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten av Zemcelpro hos voksne pasienter med hematologiske maligniteter som trenger en allogen HCST etter myeloablative kondisjonering, og for hvem ingen annen type egnede donorceller er tilgjengelig, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge endelige oppfølgingsresultater fra studie ECT-001-CB.002: Fase II åpen studie av ECT-001-utvidet navlestrengsblodtransplantasjon hos pasienter med høyrisiko akutt leukemi/myelodysplasi.	28. februar 2026
For å bekrefte effekten og sikkerheten av Zemcelpro hos voksne pasienter med hematologiske maligniteter som trenger en allogen HCST etter myeloablative kondisjonering, og for hvem ingen annen type egnede donorceller er tilgjengelig, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge endelige oppfølgingsresultater fra studie ECT-001-CB.004: Fase II åpen studie av ECT-001-utvidet navlestrengsblodtransplantasjon hos pasienter med høyrisiko akutt leukemi/myelodysplasi.	31. august 2026
For å bekrefte effekten og sikkerheten av Zemcelpro hos pasienter i alderen 18–21 år med hematologiske maligniteter som krever allogen HSCT etter myeloblative kondisjonering, og som ingen annen type egnede donorceller er tilgjengelige for, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og fremlegge resultatene av undergruppeanalysen hos pasienter i alderen 18–21 år fra studien ECT-001-CB.010: En prospektiv randomisert fase II-studie av allogen SCT med ECT-001-CB utvidet navlestrengsblodtransplantasjon uten seroterapi versus annen stamcellekilde hos pediatriske pasienter med høyrisiko/refraktær/tilbakefallende akutt myelogen leukemi, i henhold til en avtalt protokoll.	30. juni 2030
For å bekrefte effekten og sikkerheten av Zemcelpro, og for å videre evaluere doseringsparametrene som brukes hos voksne pasienter med høyrisiko og svært høyrisiko akutt leukemi/MDS, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fremlegge resultatene fra studien ECT-001-CB.01: Multisenter, prospektiv, randomisert, åpen fase III-studie av ECT-001-CB (ECT-001-ekspandert navlestrengsblod)-transplantasjon versus beste alternative allogene stamcelletransplantasjon (Haplo, MMUD) hos pasienter med høyrisiko akutt leukemi/myelodysplasi, som utføres i henhold til en avtalt protokoll.	30. juni 2030
For å bekrefte effekten og sikkerheten av Zemcelpro hos voksne pasienter med hematologiske maligniteter som trenger en allogen HSCT etter myeloablative kondisjonering, hvor ingen andre typer egnede giverceller er tilgjengelige, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre og fremlegge resultatene av en prospektiv, ikke-intervensjonell studie basert på sekundær bruk av data fra et register og vurdere doseparametre som er innhentet for Zemcelpro-lot produsert for hver pasient som er innmeldt i studien, i henhold til en avtalt protokoll.	30. juni 2031

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ MODPAK SOM DEKKER BEGGE CELLEKOMPONENTENE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker og som er tatt fra donert navlestrengsblod. Legemidlet inneholder to cellekomponenter:

- 1) dorocubice (ekspanderte CD34+-celler) som inneholder $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
- 2) komponent med ikke-ekspanderte CD34--celler som inneholder $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også human albuminløsning, dimetylsulfoksid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumklorid (E511). Se vedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon.

Kombinasjonspakke med opptil 4 poser med ekspanderte CD34+-celler og 4 poser med ikke-ekspanderte CD34--celler.

Innhold: 20 ml per pose.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk via sentralt venekateter.

Administreres som intravenøs infusjon ved hjelp av tyngdekraften.

Ikke bruk et leukocytdepleterende filter.

Koble infusjonsposen til den lateksfrie slangen med et standard infusjonsfilter (170–260 μ m).

Bekreft at pasientens identitet stemmer overens med infusjonsposen før infusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Administrer alle posene med dorocubice først.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter opptining er holdbarheten 1 time mellom 15 og 30 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares og transporteres under –150 °C. Ikke tin produktet før bruk. Ikke frys igjen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Mottaker-ID:	Fødselsdato:
CBU-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMEMBALLASJE (METALLKASSETT)
– DOROCUBICEL (EKSPANDERTE CD34+-CELLER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Dorocubicel (ekspanderte CD34+-celler) inneholder $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34-celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også human albuminløsning, dimetylsulfoksid, natriumklorid, kaliumklorid (E508),
natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumklorid (E511). Se vedlegget for
ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

Pose X/4 med ekspanderte CD34+-celler

Innhold: 20 ml per pose.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk via sentralt venekateter.

Administreres som intravenøs infusjon ved hjelp av tyngdekraften.

Ikke bruk et leukocytdepleterende filter.

Koble infusjonsposen til den lateksfrie slangen med et standard infusjonsfilter (170–260 μ m).

Bekreft at pasientens identitet samsvarer med infusjonsposen før infusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Administrer FØRST.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter opptining er holdbarheten 1 time mellom 15 og 30 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares og transporteres under –150 °C. Ikke tin produktet før bruk. Ikke frys igjen.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Mottaker-ID:	Fødselsdato:
CBU-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMEMBALLASJE (METALLKASSETT)
– KOMPONENT MED IKKE-EKSPANDERTE CD34--CELLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Komponent med ikke-ekspanderte CD34--celler inneholder $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også human albuminløsning, dimetylsulfoksid, natriumklorid, kaliumklorid (E508),
natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumklorid (E511). Se vedlegget for
ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon.

Pose X/4 med ikke-ekspanderte CD34--celler.

Innhold: 20 ml per pose.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk via sentralt venekateter.

Administreres som intravenøs infusjon ved hjelp av tyngdekraften.

Ikke bruk et leukocytdepleterende filter.

Koble infusjonsposen til den lateksfrie slangen med et standard infusjonsfilter (170–260 μ m).

Bekreft at pasientens identitet samsvarer med infusjonsposen før infusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Administrer ETTER at administrasjon av alle posene med dorocubicel er fullført.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter opptining er holdbarheten 1 time mellom 15 og 30 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares og transporteres under –150 °C. Ikke tin produktet før bruk. Ikke frys igjen.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Mottaker-ID:	Fødselsdato:
CBU-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INFUSJONSPOSEETIKETT – DOROCUBICEL (EKSPANDERTE CD34+-CELLER)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Dorocubicel (ekspanderte CD34+-celler) inneholder $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også human albuminløsning, dimetylsulfoksid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumklorid (E511). Se vedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon.

1–4 av 4 poser dorocubicel
20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk via sentralt venekateter. Administreres som intravenøs infusjon ved hjelp av tyngdekraften.

Ikke bruk et leukocytdepleterende filter.

Koble infusjonsposen til den lateksfrie slangen med et standard infusjonsfilter (170–260 μ m).

Bekreft at pasientens identitet samsvarer med infusjonsposen før infusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Administrer først.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter opptining er holdbarheten 1 time mellom 15 og 30 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares og transporteres under –150 °C. Ikke tin produktet før bruk. Ikke frys igjen.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Mottaker-ID:	Fødselsdato:
CBU-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INFUSJONSPOSEETIKETT – KOMPONENT MED IKKE-EKSPANDERTE CD34--CELLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Komponent med ikke-ekspanderte CD34--celle inneholder $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3-celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også human albuminløsning, dimetylsulfoksid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumklorid (E511). Se vedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon.

1–4 av 4 poser ikke-ekspanderte CD34--celler
20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk via sentralt venekateter.

Administreres som intravenøs infusjon ved hjelp av tyngdekraften.

Ikke bruk et leukocytdepleterende filter.

Koble infusjonsposen til den lateksfrie slangen med et standard infusjonsfilter (170–260 μm).

Bekreft at pasientens identitet samsvarer med infusjonsposen før infusjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Administrer ETTER at administrasjon av alle posene med dorocubicel er fullført.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter opptining er holdbarheten 1 time mellom 15 og 30 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares og transporteres under –150 °C. Ikke tin produktet før bruk. Ikke frys igjen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1960/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Mottaker-ID:	Fødselsdato:
CBU-ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml
infusjonsvæske, dispersjon
dorocubicel / ikke-ekspanderte CD34--celler

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zemcelpro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Zemcelpro
3. Hvordan Zemcelpro gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zemcelpro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zemcelpro er og hva det brukes mot

Zemcelpro er en blodbasert cellerapi. Dette legemidlet er spesiallaget for deg av humane blodstamceller (celler i blodet som kan vokse til andre typer blodceller) som er tatt fra donert navlestrengsblod. Legemidlet inneholder både virkestoffet dorocubicel og uendrede giverceller (kalt CD34--celler).

Zemcelpro brukes til å behandle voksne med blodkreft som trenger en blodstamcelletransplantasjon etter cellegiftbehandling, og som ikke har en tilgjengelig egnet giver.

Hvordan Zemcelpro fungerer

Blodstamcellene i dette legemidlet endres og multipliseres i laboratoriet. Dette sikrer at de vil fungere optimalt for å behandle deg. Før du får dette legemidlet, vil du få cellegiftbehandling for å ødelegge kreftcellene i blodet ditt. Når du deretter får Zemcelpro, vil de nye stamcellene i dette legemidlet erstatte dine egne stamceller. Dette vil hjelpe immunforsvaret ditt (kroppens naturlige forsvar) med å beskytte deg mot eller bekjempe blodkreft.

Spør lege hvis du har spørsmål om hvordan Zemcelpro fungerer eller hvorfor Zemcelpro er foreskrevet for deg.

2. Hva du må vite før du gis Zemcelpro

Du må ikke gis Zemcelpro

- dersom du er allergisk mot noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ikke tåler en egnet cellegiftbehandling før du mottar Zemcelpro.

Advarsler og forsiktighetsregler

Zemcelpro er spesiallaget for deg av giverblodceller og skal kun gis til deg.

Snakk med lege før du får Zemcelpro dersom

- du merker at symptomene på kreften blir verre (som feber, følelse av svakhet, blødning i tannkjøttet eller blåmerker).
- har tegn på infeksjoner (som feber, hoste, frysninger, sår hals).

Legen din vil sjekke lungene, hjertet og blodtrykket, blodet ditt med henblikk på din generelle helsestatus, og om leukemien (blodkreften) er i ferd med å bli verre.

Under eller etter at du har fått Zemcelpro

Informér legen eller sykepleieren umiddelbart hvis du får noe av følgende:

- Tetthet i brystet, hoste, svelgevansker, svimmelhet, rask hjerterytme, hevelse, utslett, kløe, pustevansker, under eller etter bruk av dette legemidlet. Dette kan være symptomer på alvorlige allergiske eller infusjonsrelaterte reaksjoner som kan berettige pause eller opphør i behandlingen (se avsnitt 3 – Hvordan Zemcelpro blir gitt).
- Feber, som kan være et symptom på en infeksjon. Sjekk kroppstemperaturen din to ganger daglig i 3–4 uker etter behandling med Zemcelpro. Hvis kroppstemperaturen din er høy, må du umiddelbart oppsøke legen, da noen infeksjoner kan være livstruende.
- Diaré, feber, utslett, uforklarlig vektøkning eller gule øyne (gulsott). Dette kan være symptomer på alvorlige tilstander som kalles transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) eller engraftmentsyndrom. De kan være livstruende, og ytterligere behandling kan være nødvendig.
- Generell sykdomsfølelse, hovne kjertler, vekttap eller gul hud og gule øyne. Dette kan være tegn på en sekundær kreft, som lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom. Legen din vil kanskje utføre ytterligere tester.
- Kortpustethet, brystmerter, feber og blod i spytt, noe som kan være tegn på en alveolær lungeblødning (PAH). PAH kan være livstruende og kreve ytterligere behandling.
- Kortpustethet, hoste og feber, noe som kan være tegn på pneumonitt (betennelse i lungene). Pneumonitt, inkludert kryptogen organiserende pneumoni (COP) og idiopatisk lungesyndrom (IPS), kan være livstruende, og ytterligere behandling kan være nødvendig.
- Tilbakevendende infeksjoner, noe som kan være tegn på hypogammaglobulinemi som kan kreve ytterligere behandling
- Gulsott, leverømhet (under ribbeina på høyre side), væske i magen og plutselig vektøkning, noe som kan være tegn på venookklusiv sykdom som kan kreve spesifikk behandling
- Oppkast, blodig diaré, magesmerter, feber, frysninger og hodepine, noe som kan være tegn på hemolytisk uremisk syndrom (HUS).
- Alvorlige eller hyppige blødninger eller infeksjoner, noe som kan være tegn på transplantatsvikt, en livstruende tilstand som krever spesifikk oppmerksomhet.

Zemcelpro er laget av donert humant blod. Noen humane blodprodukter har overført visse virus (som hiv, hepatitt B eller C) eller kan være forbundet med teoretiske risikoer knyttet til giveren (f.eks. kreftsykdommer eller genetiske sykdommer) til personer som har fått dem, selv om risikoen er lav. Humane givere og donert blod testes begge for virus for å holde overføringsrisikoen lav. Snakk med legen din hvis du er bekymret for denne risikoen.

Legen vil overvåke blodtallene dine med jevne mellomrom etter at du har fått Zemcelpro, siden det kan oppstå en reduksjon i antall blodceller og andre blodkomponenter.

Snakk med legen din før du vurderer å donere blod, organer, vev eller celler.

Barn og ungdom

Zemcelpro anbefales ikke brukt hos barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi det er begrenset erfaring i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zemcelpro

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert levende vaksiner og reseptfrie legemidler, før du får Zemcelpro. Dette er fordi andre legemidler kan påvirke måten Zemcelpro virker på.

Graviditet og amming

Zemcelpro anbefales ikke under graviditet og amming.

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Effektene av Zemcelpro under graviditet er ikke kjent. Dette legemidlet kan skade ditt ufødte barn eller ditt nyfødte barn / spedbarn.

- Rådfør deg med lege umiddelbart dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid etter behandling med dette legemidlet.
- Hvis du er en kvinne som kan få barn, vil du få utlevert en graviditetstest før behandlingen starter. Zemcelpro skal kun gis hvis resultatet viser at du ikke er gravid.

Det er ikke kjent om dette legemidlet går over i morsmelk. Dette legemidlet kan skade ditt ammende spedbarn.

Prevensjon

Effektive prevensjonsmetoder bør brukes hos menn og kvinner i fertil alder som har fått Zemcelpro. Snakk med legen din om disse.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ukjent om Zemcelpro påvirker din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Legemidler som brukes i forbindelse med Zemcelpro, kan forårsake tretthet eller redusere oppmerksomheten. Unngå å kjøre bil og jobbe i farlige yrker eller utføre farlige aktiviteter, som å bruke tunge eller potensielt farlige maskiner, i løpet av denne innledende perioden.

Zemcelpro inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder 477 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 24 % a den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du skal observeres nøye under infusjonsperioden.

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1,3 mmol (50 mg) per dose, dvs. dvs så godt som "kaliumfritt".

Dette legemidlet inneholder også DMSO, noe som kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

3. Hvordan Zemcelpro gis

Zemcelpro gis til deg av en lege ved et kvalifisert transplantasjonssenter.

Zemcelpro er en engangsbehandling. Før du får Zemcelpro, vil legen gi deg en type behandling som kalles et kondisjoneringsregime, for å forberede kroppen din på stamcelletransplantasjonen.

I løpet av de 30 til 60 minuttene før du får Zemcelpro, kan du få andre legemidler. Dette er for å forhindre infusjonsreaksjoner og feber (se avsnitt 2 – Hva du må vite før du får Zemcelpro). Disse andre legemidlene kan inkludere antipyretika (mot feber), histaminantagonister (mot allergi) og antiemetika (mot kvalme og oppkast). Dette kan også inkludere kortikosteroider for å redusere muligheten for en infusjonsreaksjon.

Hvordan du får Zemcelpro

- Legen din vil sjekke at de individuelle pasientidentifikatorene på Zemcelpro-infusjonsposene stemmer overens med opplysningene dine.
- Legen din vil gi deg dette legemidlet som en infusjon (drypp) gjennom en tube inn i blodåren.

- Du vil motta 1 til 4 poser med virkestoffet (dorocubicel, sammensatt av celler dyrket og multiplisert i laboratoriet. Dette er den ekspanderte komponenten), etterfulgt av 4 poser med de uendrede givercellene (dette er den ikke-ekspanderte komponenten). Infusjonsvarigheten vil variere, men det tar vanligvis mindre enn 15 minutter å infundere hver pose.
- Under infusjonen vil legen din sjekke om du opplever pustevansker eller svimmelhet (mulige symptomer på en allergisk reaksjon) (se avsnitt 2 – Hva du må vite før du får Zemcelpro). I visse tilfeller kan infusjonen med Zemcelpro settes på pause.

Etter at Zemcelpro er gitt

Som en del av transplantasjonsprosedyren vil du få et legemiddel for å redusere risikoen for transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD), en komplikasjon som oppstår når stamcellene fra navlestrengsblodet oppfatter pasientens kropp som fremmed og angriper den. Legemidlet kan i utgangspunktet bli gitt gjennom et sentralt venekateter (en tynn tube inn i en stor vene), og deretter endres til en pilleform når du kan ta legemidlet oralt.

Du vil også bli gitt et legemiddel for å hjelpe blodcellene med å komme seg så raskt som mulig, og som sender signaler til benmargen om å produsere hvite blodceller som er nødvendige for å bekjempe og forebygge infeksjoner. Dette legemidlet vil bli gitt gjennom det sentrale venekateteret eller som en injeksjonsvæske under huden dagen etter at du har fått Zemcelpro. Du vil fortsette å få dette daglig til nivået av de hvite blodcellene dine er normale igjen.

Før og etter at du har fått Zemcelpro

Legen din vil anbefale at du blir værende på sykehuset som innlagt pasient i løpet av uken før infusjonen, slik at du kan få kondisjoneringsregimet, og i 3–4 uker etter at du har fått Zemcelpro. Etter sykehusoppholdet vil legen be deg om å møte opp til oppfølgingsbesøk med jevne mellomrom. Dette gjør at legen kan sjekke om behandlingen fungerer og hjelpe deg dersom du skulle oppleve bivirkninger.

Dersom du glemmer en timeavtale, kontakt legen eller sykehuset så snart som mulig for å bestille en ny time.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Før du starter behandlingen, vil legen drøfte risikoene ved å bruke dette legemidlet.

Rådfør deg med lege umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger etter Zemcelpro-infusjonen.

Svært vanlige: *kan ramme mer enn 1 av 10 personer*

- Unormalt lavt antall lymfocytter (lymfopeni), en type hvite blodceller. Dette kan øke risikoen for infeksjon.
- Lavt antall røde blodceller (anemi). Tegn inkluderer blek hud, svakhet og kortpustethet.
- Unormalt lavt antall nøytrofiler (nøytropeni), en type hvite blodceller. Dette kan øke risikoen for infeksjon.
- Lavt antall blodplater, komponenter som hjelper blodet med å koagulere (trombocytopeni). Tegn inkluderer overdreven eller langvarig blødning og blåmerker.
- Lave nivåer av hvite blodceller (leukopeni).
- Unormalt lave nivåer av nøytrofiler, med feber (febril nøytropeni)
- Transplantat-mot-vert-sykdom (en tilstand der transplanterte celler angriper kroppens egne celler). Symptomer inkluderer utslett, kvalme, oppkast og diaré, inkludert blodig avføring.
- Hyppige og vedvarende infeksjoner på grunn av redusert antall antistoffer i blodet (hypogammaglobulinemi).
- Engraftmentsyndrom (en komplikasjon ved stamcelletransplantasjoner). Symptomer inkluderer hoste, feber, kortpustethet, utslett.

- Infeksjoner forårsaket av bakterier.
- Infeksjoner forårsaket av virus.
- Pneumoni (lungeinfeksjon), som fører til kortpustethet, brystmerter, feber, hoste.
- Høyt blodtrykk (hypertensjon).

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er oppført nedenfor. Hvis disse bivirkningene blir omfattende eller alvorlige, må du straks si fra til legen.

Vanlige: *kan ramme opptil 1 av 10 personer*

- Diaré.
- Kvalme.
- Sår munn, blødning i munnen, betennelse i tannkjøttet (stomatitt).
- Magesmerter.
- Feber (pyreksi).
- Tretthet.
- Levertilstand som blokkerer blodkar (venookklusiv leversykdom). Symptomer inkluderer gulsott, leverømheter (under ribbeina på høyre side), væske i magen, vektøkning.
- Infeksjoner forårsaket av sopp.
- Unormale blodprøveresultater (lavt antall CD34-lymfocytter – redusert antall CD4-lymfocytter, lavt nivå av immunglobuliner – redusert antall immunglobuliner).
- Høye nivåer av leverenzymene i blodet (økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase). Dette er et tegn på at leveren din kanskje ikke fungerer normalt.
- Redusert matlyst.
- Høye nivåer av sukker i blodet (hyperglykemi).
- Lave blodverdier av kalium (hypokalemi) og fosfor (hypofosfatemi). Dette er tegn på at nyrene kanskje ikke fungerer normalt.
- Smerter i skjelettet.
- Muskelsvakhet.
- Ukontrollerte høye nivåer av hvite blodceller (lymfoproliferativ posttransplantasjonssykdom). Mulige tegn er hovne lymfeknuter, feber, nattesvette, vekttap, tretthet, generelt ubehag.
- Hodepine.
- Akutt nyreskade. Tegn på at nyrene dine ikke fungerer som de skal inkluderer lite eller ingen urin, hevelse i bein og føtter, tretthet, kortpustethet, forvirring, kvalme.
- Betennelse i blæren som resulterer i blødning (hemoragisk cystitt). Symptomer inkluderer blod i urinen, blodpropper i urinen, smertefull urinering, feber, trang eller manglende evne til å tisse.
- Betennelse i lungene (kryptogen organiserende pneumoni (pneumonitt) – COP). Symptomer inkluderer kortpustethet, tørrhoste, feber, tretthet, feber, tap av matlyst.
- Blødning fra nesen (epistakse).
- Blødning i lungene (alveolær lungeblødning – PAH). Symptomer inkluderer hoste, feber, brystmerter, opphosting av blod.
- Blokkering i blodsirkulasjonen i lungene (lungeemboli). Tegn inkluderer plutselig kortpustethet, brystmerter, angst, feber, hoste.
- Hudutslett (makulopapulært utslett).
- Skade på de minste blodkarene (mikroangiopati). Symptomer inkluderer brystmerter, ubehag, kortpustethet, tretthet.
- Svikt i transplantatet (transplantatsvikt). Symptomer inkluderer alvorlige eller hyppige blødninger eller infeksjoner.
- Oppkast, blodig diaré, magesmerter, feber, frysninger og hodepine, noe som kan være tegn på hemolytisk uremisk syndrom (HUS).

Mindre vanlige: *kan ramme opptil 1 av 100 personer*

- Tretthet eller svakhet, blek hud og å få lett blåmerker eller blødninger kan være tegn på lave blodceller eller små blodpropper (autoimmun hemolytisk anemi, cytopeni, trombotisk mikroangiopati)

- Brystsmerter, uregelmessig hjerterytme, hjertebetennelse eller svakhet og kortpustethet (ngina pectoris, atrieflimmer, atrieflutter, perikarditt, høyre ventrikkelsvikt)
- Hyppige infeksjoner, tretthet og å få lett blåmerker eller blødninger kan tyde på benmargssvikt eller unormale cellegener (aplasi, kromosomavvik)
- Nedsatt hørsel (hypoakusis)
- Tretthet eller svakhet, saltsug kan være tegn på lave nivåer av hormoner som skilles ut av kjertel over nyrene (binyrebarksvikt)
- Magesmerter eller kramper, diaré eller forstoppelse, vekttap eller dårlig appetitt kan være tegn på tarmproblemer (anal stenose, kolitt, enterokolitt, perforasjon av jejunum, malabsorpsjon, pneumatosis intestinalis)
- Hevelse, tretthet og sår munn-/tarmslimhinne (generalisert ødem, malaise, mukosal inflammasjon)
- Gule øyne (gulsott), mørk urin kan være tegn på hyperbilirubinemi
- Blodprøve eller endringer i lunge- eller hjertefunksjon (økning i blodbilirubin, reduksjon i blodbilirubin, redusert diffusjonskapasitet for karbonmonoksid, positiv CMV-test, forlenget QT-tid i elektrokardiogram, reduksjon i hemoglobin, reduksjon i neutrofiltall)
- Tørste eller munntørrehet, svimmelhet eller forvirring, hodepine eller kvalme kan tyde på lavt kroppsvæskeinnhold eller lavt blodsaltinnhold (dehydrering, hyponatremi)
- Døende hud eller muskler (bløtvevsnekrose)
- Plutselig svakhet eller nummenhet, problemer med å snakke eller forstå, forvirring kan tyde på hjerneslag eller problemer med hjernefunksjonen (hjerneslag, encefalopati)
- Forvirring, desorientering eller repeterende tanker/atferd (delirium, tvangslidelse)
- Hevelse, redusert urinproduksjon, høyt blodtrykk kan være tegn på små blodpropper som skader nyrene (nyrebegrenset trombotisk mikroangiopati)
- Kortpustethet, brystsmerter eller hoste kan tyde på lungebetennelse, væske eller kollaps (idiopatisk interstitiell pneumoni (pneumonitt), lungeinfiltrasjon, pneumothorax)
- Rød, betent hud, kløende eller brennende følelse, utslett kan være tegn på eksem, dermatitis acneiform, pruritus
- Kirurgisk fjerning av hele eller deler av tykktarmen (kolektomi)
- Svimmelhet, tretthet, tåkesyn og lokal hevelse, klump eller blåmerker kan være tegn på redusert blodtrykk og uspesifikke blodtrykksforstyrrelser, hematom, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zemcelpro

Påfølgende informasjon er bare beregnet på leger og farmasøyter.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på infusjonsposen etter EXP.

Skal oppbevares og transporteres under -150°C . Ikke tin legemidlet før det er klart til bruk. Brukes innen 1 time etter tining. Det skal ikke fryses igjen etter tining.

Bruk ikke dette legemidlet hvis infusjonsposene er skadet eller lekket.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall skal følges for brukt legemiddel eller avfall.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zemcelpro

Zemcelpro er en kryokonservert allogen hematopoietisk stamcelle- og progenitorcelleterapi som inneholder to cellekomponenter, nemlig de ekspanderte og ikke-ekspanderte komponentene, begge avledet fra den samme pasientspesifikke navlestrengsblodenheten (CBU).

- Den ekspanderte komponenten, kalt dorocubicel, som er de ekspanderte CD34+-cellene, består av CD34+-fraksjonen ekspandert *ex vivo* i nærvær av UM171. Denne komponenten er pakket i opptil fire poser som inneholder minst $0,23 \times 10^6$ levedyktige CD34+-celler/ml oppløst i en dimetylsulfoksid (DMSO)-løsning.
- Den ikke-ekspanderte komponenten, kalt ikke-ekspanderte CD34--celler, består av CD34--fraksjonen der CD3+-cellene er den aktive fraksjonen. Denne komponenten er pakket i fire poser som inneholder minst $0,53 \times 10^6$ levedyktige CD3+-celler/ml oppløst i en dimetylsulfoksid (DMSO)-løsning.
- De andre innholdsstoffene er human albuminløsning, dimetylsulfoksid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) og magnesiumklorid (E511). Se avsnitt 2, «Zemcelpro inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO)».

Hvordan Zemcelpro ser ut og innholdet i pakningen

Zemcelpro er en celledispersjon for intravenøs infusjon.

Komponenten med ekspanderte CD34+-celler er en fargeløs til svakt gul dispersjon av celler.

Komponenten med ikke-ekspanderte CD34--celler er en rødlig dispersjon av celler.

Zemcelpro leveres som én individuell behandlingsdose og består av opptil åtte (8) infusjonsposer på 20 ml hver, fire (4) poser med ikke-ekspanderte CD34--celler og opptil fire (4) poser med dorocubicel.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irland

Tlf.: 353 1 905 3140

e-post: info@cordexbio.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal Zemcelpro transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Zemcelpro må transporteres i en beholder som holder produktet under $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$, og skal håndteres med egnet beskyttelsesfrakk og egnede hansker.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Zemcelpro, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Klargjøring før administrasjon

Zemcelpro består av to (2) komponenter med allogene hematopoietiske celler:

- dorocubichel (ekspanderte CD34+-celler)
- ikke-ekspanderte CD34--celler

Bekreftelse av antallet dorocubichel-posere (1 til 4 posere) og antallet posere for ikke-ekspanderte CD34--celler (alltid 4 posere) som skal infunderes, må gjøres basert på sertifikat for frigivelse til infusjon (RfIC)-ordinasjon. RfIC-et inkluderer begge komponentene.

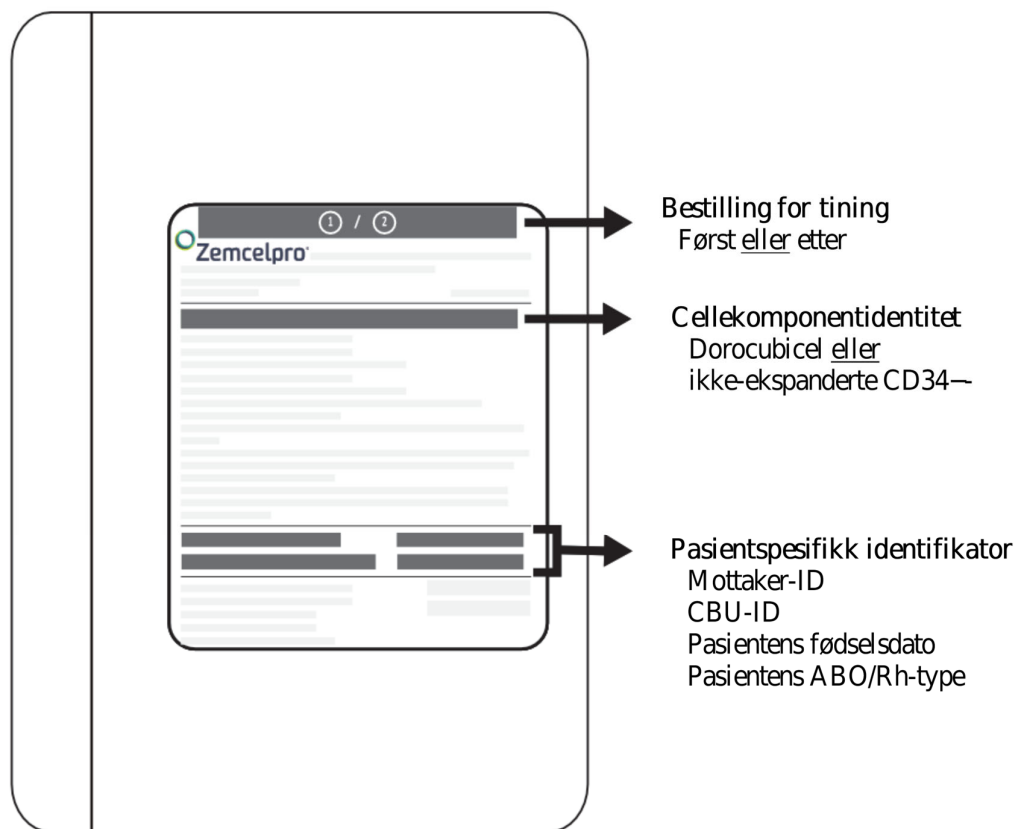
Dorocubichel infunderes først, etterfulgt av de ikke-ekspanderte CD34--cellene. Det anbefales å infundere de ikke-ekspanderte CD34--cellene samme dag som dorocubichel, men ikke senere enn neste dag.

Koordiner tidspunktet for Zemcelpro-tining og -infusjon på følgende måte: Bekreft at pasienten er klar til infusjonen på forhånd, og juster starttiden for Zemcelpro-tining slik at den vil være tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar.

Tining

Før tining av Zemcelpro, bekreft pasientens identitet og antall posere som skal infunderes, i henhold til infusjonssertifikatet (RfIC). Tin alle rekvirerte posere med dorocubichel før posene fra ikke-ekspanderte CD34--celler. Tin én (1) pose om gangen. Vent med å tine neste pose til det er fastslått at den forrige posen er trygt administrert.

Figur 1. Zemcelpro-oppbevaringskassett



- Finn frem oppbevaringskassetten fra kryoforsendelsesbeholderen. Bekreft i) pasientens identitet med pasientidentifikatorene på kassetten og ii) cellekomponentidentiteten (dorocubicel eller ikke-ekspanderte CD34—celler) (figur 1).
- Ta infusjonsposen ut av kassetten umiddelbart etter at kassetten er verifisert. Bekreft i) pasientens identitet med pasientidentifikatorene på infusjonsposen og ii) cellekomponentidentiteten (dorocubicel eller ikke-ekspanderte CD34—celler) (figur 2).
- Kontroller infusjonsposen(e) med henblikk på eventuelle brudd eller sprekker før tining. Ikke infuser innholdet hvis posen er kompromittert.
- Legg umiddelbart infusjonsposen i den forseglede ytteremballasjen i et 37 °C vannbad. Når halvflytende konsistens er oppnådd, begynn å kna posen forsiktig til det ikke er noen iskrystaller igjen. Den fullstendige tinevarigheten er ca. 2–5 minutter per pose.
- Fjern posen fra vannbadet. Når infusjonsposen er tint, skal den infunderes så raskt som mulig. Zemcelpro har vist seg å være stabil mellom 15 og 30 °C i opptil 1 time. Ikke fortynn, vask eller ta prøve av Zemcelpro før infusjon.
- Med mindre produktet klargjøres ved pasientens sengekant, skal det transporteres til sengekanten i romtemperatur i en lukket boks/pose for å beskytte produktet under transport.

Ikke infunder Zemcelpro hvis infusjonsposen er skadet eller lekker eller ser ut til å være kompromittert.

Administrasjon

Foreskrevet antall poser med dorocubicel (1 til 4 poser) og med ikke-ekspanderte CD34—celler (alltid 4 poser) må infunderes for å fullføre en enkeltdose av Zemcelpro. Det totale antallet infusjonsposer som skal administreres, må bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på RfIC-et.

Dorocubigel infunderes først, etterfulgt av de ikke-ekspanderte CD34--cellene. Det anbefales å infundere de ikke-ekspanderte CD34--cellene samme dag som dorocubigel, men ikke senere enn neste dag.

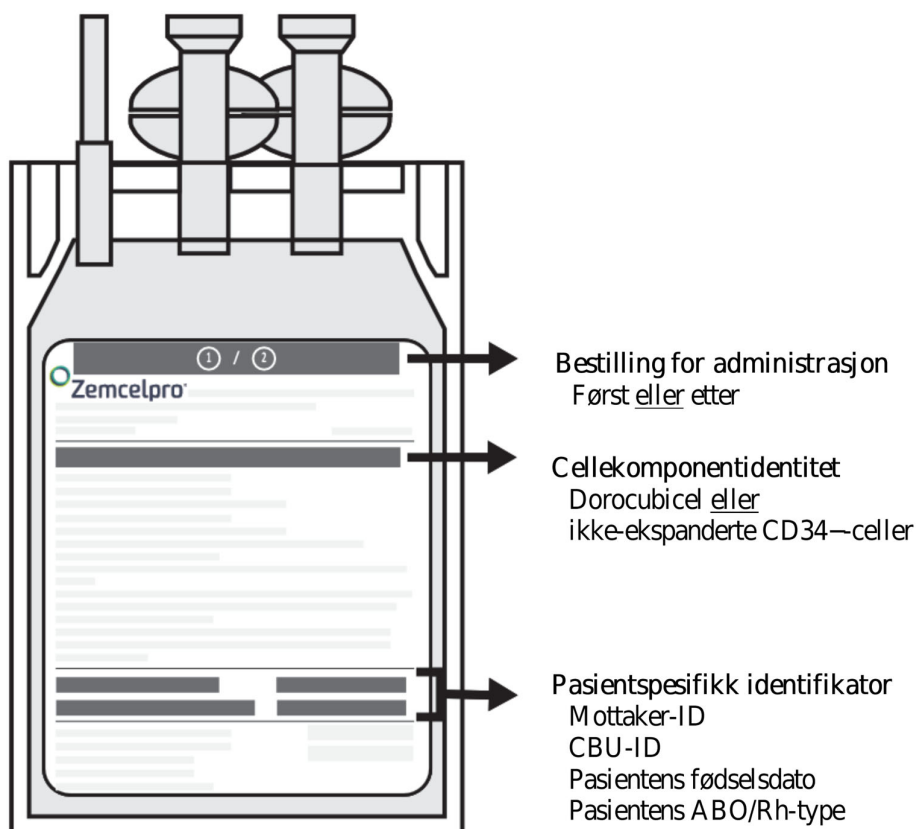
Hvis dorocubigel ikke administreres, skal de ikke-ekspanderte CD34--cellene ikke infunderes for å unngå en eventuell uheldig immunreaksjon.

I tilfelle en infusjonsreaksjon anbefales det å sette infusjonen på pause og innlede støttende behandling etter behov (se pkt. 4.4).

Ikke fortynn, vask eller ta prøve av Zemcelpro før infusjon.

Kun til intravenøs bruk. Sentralvenøs tilgang anbefales for infusjon av Zemcelpro.

Figur 2. Zemcelpro-infusjonspose



- Klargjør infusjonsmaterialet. En lateksfri slange med et standard infusjonsfilter (170–260 µm) må brukes. IKKE bruk et leukocytdepleterende filter.
- Bekreft i) pasientens identitet med pasientidentifikatorene på posen og ii) cellekomponentidentiteten (dorocubigel eller ikke-ekspanderte CD34--celler) (figur 2).
- Fjern ytteremballasjen, og inspisér innholdet i den tinte infusjonsposen med henblikk på eventuelle synlige celleaggregater. Hvis det finnes synlige celleaggregater, blander du innholdet forsiktig i posen. Små aggregater av cellemateriale skal spres ved å blande forsiktig for hånd. Gjenværende aggregater fjernes effektivt via filtrering før infusjon.
- Den tinte og inspiserte posen må infunderes raskt omtrent 10 til 20 ml per minutt ved hjelp av tyngdekraften. Zemcelpro er stabil mellom 15 og 30 °C i opptil 1 time etter tining.
 - Fyll slangen før infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
 - Infunder alt innholdet i infusjonsposen (20 ml per pose).

- Skyll infusjonsposen to ganger med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved å fylle den på nytt med den primære løsningen for å sikre at alle cellene infunderes i pasienten.
- Prosedyren for infusjon må gjentas for de andre posene. Vent med å tine opp og infundere neste pose til det er fastslått at den forrige posen er trygt administrert.

Ikke infunder Zemcelpro hvis infusjonsposen er skadet eller lekker eller ser ut til å være kompromittert.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Følg lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale i tilfelle utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Zemcelpro, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler for avhending av legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Zemcelpro (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).