

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Zemcelpro je kryokonzervovaný liek z alogénnych hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek, ktorý obsahuje dve bunkové zložky, konkrétne expandovanú zložku a neexpandovanú zložku, obe získané z rovnakej jednotky pupočníkovej krvi (*cord blood unit*, CBU) špecifickej pre pacienta.

Expandovanú zložku, označovanú ako dorokubicel, čiže expandované CD34+ bunky, tvorí frakcia CD34+ expandovanej *ex-vivo* v prítomnosti UM171.

Neexpandovanú zložku, označovanú ako neexpandované CD34- bunky, tvorí frakcia CD34-, z ktorej CD3+ bunky predstavujú aktívnu frakciu.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Dorokubicel

Každý infúzny vak lieku Zemcelpro špecifický pre pacienta obsahuje koncentráciu bunkovej populácie obohatenej o CD34+ bunky expandované *ex vivo* v prítomnosti UM171 špecifickú pre šaržu. Liek je balený až v štyroch infúznych vakoch obsahujúcich infúznu disperziu najmenej $0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml suspendovaných v roztoku dimetylsulfoxidu (DMSO).

Každý infúzny vak obsahuje 20 ml infúznej disperzie.

Neexpandované CD34- bunky

Každý infúzny vak špecifický pre pacienta obsahuje koncentráciu neexpandovaných CD34- buniek špecifickú pre šaržu. Liek je balený v štyroch infúznych vakoch obsahujúcich infúznu disperziu najmenej $0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml suspendovaných v roztoku dimetylsulfoxidu (DMSO).

Každý infúzny vak obsahuje 20 ml infúznej disperzie.

Kvantitatívne informácie

Kvantitatívne informácie pre každú bunkovú zložku lieku vrátane koncentrácie buniek špecifickej pre šaržu a počtu infúznych vakov, ktoré sa majú podať, sú uvedené v certifikáte o uvoľnení infúzie (*release for infusion certificate*, RfIC), ktorý je priložený k lieku určeného na liečbu. Pre obe zložky buniek je k dispozícii jeden certifikát RfIC (pozri časť 6).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje maximálne 477 mg sodíka, 50 mg draslíka a 10 % V/V dimetylsulfoxidu na každú dávku (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Dorokubicel

Bezfarebná až svetložltá bunková infúzna disperzia.

Neexpandované CD34- bunky

Červenkastá bunková infúzna disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Zemcelpro je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s hematologickými malignitami, ktorí potrebujú alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) po myeloablatívnom režime kondicionovania, pre ktorý nie je k dispozícii žiadny iný typ vhodných darcovských buniek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zemcelpro musí podávať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít, a to v kvalifikovanom transplantáčnom centre špecializujúcom sa na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Dávkovanie

Liečba pozostáva z jednorazovej dávky infúzie obsahujúcej infúznú disperziu expandovaných CD34+ buniek v 1 až 4 infúzných vakoch a neexpandovaných CD34- buniek v 4 infúzných vakoch.

Cieľová dávka je $0,4$ až $7,5 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/kg pre zložku s expandovanými CD34+ bunkami (dorokubicel) a $\geq 0,52 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/kg pre zložku s neexpandovanými CD34- bunkami.

Ďalšie informácie týkajúce sa dávky sa nachádzajú v sprievodnom certifikáte o uvoľnení infúzie (RfIC).

Výber jednotky pupečníkovej krvi

Predpisujúci lekár vyberie jednotku pupečníkovej krvi (CBU) zbavenú erytrocytov na expanziu a dodržiava pritom minimálnu požiadavku na zhodu ľudského leukocytového antigénu (*human leukocyte antigen, HLA*) a dávku buniek [t. j. počet CD34 buniek pred zmrazením $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg a celkový počet buniek s jadrami (*total nucleated cell, TNC*) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg]. Odporúča sa zhoda minimálne u 4 zo 6 HLA (antigény HLA-A, antigény HLA-B a alely HLA-DRB1) s cieľom zhody 6 z 8 HLA (typizácia s vysokým rozlíšením). Typizácia HLA a obsah buniek s jadrami pre každú jednotlivú jednotku pupečníkovej krvi použitú ako východiskový materiál pri výrobe Zemcelpro sú uvedené v pripojenom certifikáte o uvoľnení infúzie.

Myeloablatívne kondicionovanie pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia)

Vhodný režim myeloablatívneho kondicionovania sa musí podávať v súlade s pokynmi

zdravotníckeho zariadenia. Vybraný režim má mať vysokú alebo strednú intenzitu, t. j. skóre intenzity kondicionovania transplantátu (*transplant conditioning intensity*, TCI) má byť 2,5 a vyššie. Režim kondicionovania sa nesmie začať skôr, ako sa v transplantáčnom centre potvrdí dostupnosť lieku Zemcelpro špecifického pre pacienta.

Do režimu kondicionovania sa neodporúča zaradiť antitymocytovej globulín (*anti-thymocyte globulin*, ATG) (pozri časť 4.5).

Profylaktická a podporná liečba na prevenciu komplikácií spojených s transplantáciou

Profylaktická a podporná liečba na prevenciu komplikácií spojených s transplantáciou [napr. reakcia štepu proti hostiteľov (*graft-versus-host disease*, GvHD), infekcia] sa musí podávať v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia. Uprednostňovanou profylaxiou GvHD je kombinácia takrolimu a mofetil-mykofenolátu.

V období bezprostredne po transplantácii sa odporúča podávať faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), aby sa minimalizovalo riziko neutropénie a infekcie (pozri časť 4.4).

Premedikácia

V súlade s miestnymi pokynmi zdravotníckeho zariadenia sa na zníženie prípadnej reakcie na infúziu odporúča premedikácia antipyretikami, antagonistami histamínu a antiemetikami, a to 30 – 60 minút pred infúziou oboch frakcií lieku Zemcelpro. Pred podaním neexpandovanej zložky CD34- lieku Zemcelpro sa okrem toho odporúča premedikácia kortikosteroidmi, aby sa znížila možnosť reakcie na infúziu v prípade závažnej histokompatibility s HLA.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť lieku Zemcelpro u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov alebo starších) neboli stanovené.

Porucha funkcie obličiek

Zemcelpro sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neskúmal. Pacienti sa majú vyšetriť, či netrpia poruchou funkcie obličiek, aby sa stanovila spôsobilosť na transplantáciu.

Porucha funkcie pečene

Zemcelpro sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmal. Pacienti sa majú vyšetriť, či netrpia poruchou funkcie pečene, aby sa stanovila spôsobilosť na transplantáciu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Zemcelpro u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Na dokončenie jednorazovej dávky lieku Zemcelpro sa musí infúziou podať predpísaný počet vakov s dorokubicelom (1 až 4 vaky) a vakov s neexpandovanými CD34- bunkami (vždy 4 vaky). Celkový počet infúzných vakov určených na podanie musí byť potvrdený na základe údajov špecifických pre pacienta uvedených v certifikáte o uvoľnení infúzie.

Najskôr sa infúzne podá dorokubicel, a potom neexpandované CD34- bunky. Odporúča sa, aby sa neexpandované CD34- bunky infúzne podali v ten istý deň ako dorokubicel, najneskôr však v nasledujúci deň.

Ak sa dorokubicel nepodá, nesmú sa infúzne podať ani neexpandované CD34- bunky, aby sa zabránilo prípadnej nežiaducej imunitnej reakcii.

V prípade reakcie na infúziu sa v prípade potreby odporúča infúziu pozastaviť a začať podpornú liečbu (pozri časť 4.4).

Pred infúziou Zemcelpro neried'te, nepremývajte ani z neho neodoberajte vzorky.

Len na intravenózne použitie. Na podanie infúzie Zemcelpro sa odporúča použiť centrálny venózný prístup.

- Pripravte si infúzny materiál. Musí sa použiť hadička bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 µm). NEPOUŽÍVAJTE filter, ktorý znižuje počet leukocytov.
- Potvrďte i) totožnosť pacienta podľa identifikačných údajov pacienta na vaku a ii) identitu bunkovej zložky (dorokubiceľ alebo neexpandované CD34- bunky).
- Odstráňte vonkajší obal a skontrolujte obsah rozmrazeného infúzneho vaku, či neobsahuje akékoľvek viditeľné zhluky buniek. Ak sú prítomné viditeľné zhluky buniek, jemne obsah vaku premiešajte. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným miešaním. Zvyšné zhluky sa pred infúziou účinne odstránia filtráciou.
- Rozmrazený a skontrolovaný vak sa musí okamžite podať infúziou s gravitačným prietokom približne 10 až 20 ml za minútu. Zemcelpro je stabilný pri teplote 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny po rozmrazení.
 - Hadičku pred infúziou naplňte injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infúzne podajte celý obsah infúzneho vaku (20 ml na vak).
 - Spätným naplnením dvakrát vypláchnite infúzny vak s 10 ml až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo, že sa pacientovi podajú všetky bunky.
- Rovnaký postup podania infúzie sa musí opakovať aj v prípade ostatných vakov. S rozmrazovaním a infúznym podaním ďalšieho vaku počkajte, kým sa neuistíte, že bol predchádzajúci vak bezpečne podaný.

Zemcelpro infúzne nepodávajte, ak je infúzny vak poškodený alebo presakuje alebo sa zdá, že je inak porušený.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Je potrebné vziať do úvahy kontraindikácie myeloablatívnej chemoterapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na (do)sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Prenos infekčného agensu

Existuje riziko prenosu infekčných agensov. Testovanie jednotiek pupečníkovej krvi na vírusy zahŕňajú vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (*human immunodeficiency virus*, HIV) 1 a HIV 2, hepatitída B a hepatitída C, ľudský lymfotropný vírus T-buniek (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) I a HTLV II, syfilis a cytomegalovírus (*cytomegalovirus*, CMV). Konkrétne vírusy od matky môžu byť zdokumentované ako súčasť lekárskej anamnézy, ako je prenosná spongiformná encefalopatia (*transmissible spongiform encephalopathy*, TSE), Epsteinov-Barrovej vírus (*Epstein-Barr virus*, EBV), toxoplazmóza, hepatitída E (*hepatitis E*, HEV) a malária. Banky pupečníkovej krvi dokumentujú aj to, či je dieťa bez akéhokoľvek nálezu naznačujúceho ochorenie potenciálne prenosné podaním jednotky pupečníkovej krvi.

Výsledky testov možno nájsť v sprievodnej dokumentácii k lieku.

Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú Zemcelpro, musia preto po liečbe sledovať pacientov, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby ich primerane liečiť.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení liekom Zemcelpro nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky.

Reakcie z precitlivenosti

Závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené zložkami obsiahnutými v lieku Zemcelpro, napr. DMSO. Reakcie majú byť primerane liečené v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Infekcie

Po infúzii lieku Zemcelpro sa u pacientov vyskytli závažné infekcie vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných infekcií (pozri časť 4.8). Medián nástupu bol 109 dní po transplantácii s niekoľkými neskorými udalosťami (v rozpätí 0 – 945). Pacienti majú byť informovaní o dôležitosti rýchleho oznámenia prejavov infekcie svojmu ošetrojúcemu lekárovi. Pacienti majú byť pomocou vhodných diagnostických testov sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov infekcie a majú byť primerane liečení v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia. V prípade potreby sa majú podávať profylaktické antibiotiká a pred liečbou a po liečbe liekom Zemcelpro sa má vykonať kontrolné testovanie (pozri časť 4.2).

Reakcia štepú proti hostiteľovi (GvHD)

Po liečbe liekom Zemcelpro sa vyskytli smrteľné a život ohrozujúce udalosti akútnej a chronickej reakcie štepú proti hostiteľovi (pozri časť 4.8). Reakcia štepú proti hostiteľovi po liečbe liekom Zemcelpro sa neodlišuje od štandardnej alogénnej transplantácie kmeňových buniek s mediánom času nástupu 40 dní po transplantácii, pričom 93 % z nich ustúpi s mediánom času odznenia do 18 dní. Odporúča sa, aby boli pacienti sledovaní z hľadiska výskytu GvHD a primerane liečení v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia. Po liečbe liekom Zemcelpro sa má zvážiť profylaktická a podporná liečba. Preferovanou profylaxiou GvHD je kombinácia takrolimu a mofetil-mykofenolátu (pozri časť 4.2).

Syndróm prihojenia štepú

Počas klinických skúšaní s liekom Zemcelpro boli hlásené život ohrozujúce prípady syndrómu prihojenia (pozri časť 4.8), ku ktorým došlo v mediáne času do nástupu 13 dní po transplantácii. Počas obdobia pred prihojením štepú sa má sledovať výskyt neobjasnenej horúčky, vyrážky, hypoxémie, zvýšenia telesnej hmotnosti a pľúcnych infiltrátov. Hneď po rozpoznaní syndrómu prihojenia štepú majú byť pacienti v záujme zmiernenia príznakov liečení kortikosteroidmi v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia. Ak sa syndróm prihojenia štepú nelieči, môže dôjsť k zlyhaniu viacerých orgánov a smrti.

Zlyhanie štepú

V klinických skúšaníach s liekom Zemcelpro boli hlásené život ohrozujúce prípady zlyhania štepú, ktoré sa definovali ako nedosiahnutie absolútneho počtu neutrofilov väčšieho ako 500 na mikroliter krvi do 42. dňa po transplantácii (pozri časť 4.8). Pacienti sa majú sledovať z hľadiska laboratórnych dôkazov o hematopoetickom zotavení.

V rámci režimu kondicionovania ani pred prihojením štepú sa použitie ATG neodporúča, keďže by mohlo interferovať s prihojením buniek pupečníkovej krvi. Na minimalizovanie rizika neutropénie a

infekcie sa má podať faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), a to v dávke 5 µg/kg/deň, ktorá sa začne 1 – 3 dni po transplantácii, kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu 1 000 na mikroliter krvi (pozri časť 4.2).

Alveolárne krvácanie v pľúcach (PAH)

Alveolárne krvácanie v pľúcach (*pulmonary alveolar haemorrhage*, PAH) je dobre zdokumentovaná nežiaduca reakcia u pacientov podstupujúcich liečbu liekom Zemcelpro. Boli hlásené prípady PAH, ktoré sa vyskytovali v mediáne času nástupu do 22 dní po transplantácii vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Alveolárne krvácanie v pľúcach sa vyznačuje vznikom dyspnoe, horúčkou, niekedy hemoptýzou, multifokálnymi infiltrátmi na röntgenovom snímku hrudníka a rýchlou progresiou k respiračnému zlyhaniu. Odporúča sa, aby boli pacienti sledovaní z hľadiska výskytu PAH a primerane liečení v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Pneumonitída

Pneumonitída, ako je syndróm idiopatickej pneumónie (*idiopathic pneumonia syndrome*, IPS) alebo kryptogénna organizujúca pneumónia (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP), je dobre zdokumentovaná udalosť po liečbe liekom Zemcelpro. V klinických skúšaniach lieku Zemcelpro boli hlásené prípady pneumonitídy vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). IPS aj COP sa zvyčajne prejavujú dýchavičnosťou, kašľom a niekedy horúčkou. Zatiaľ čo IPS sa zvyčajne objavuje v priemere 22. deň po transplantácii, čo čiastočne súvisí s režimom kondicionovania pred transplantáciou, COP sa zvyčajne vyskytuje 3 až 6 mesiacov po transplantácii. Odporúča sa, aby boli pacienti sledovaní z hľadiska výskytu pneumonitídy a primerane liečení v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha (PTLD)

Posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha (*post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLD) je nežiaduca reakcia, ktorá sa pozorovala u pacientov po liečbe liekom Zemcelpro. Prípady PTLD boli hlásené u pacientov, ktorí v klinických skúšaniach podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro (pozri časť 4.8). PTLD je jednou z najčastejších posttransplantačných malignít, vo väčšine prípadov spojených s infekciou B buniek vírusom Epsteina-Barrovej (EBV), a to buď v dôsledku reaktívacie vírusu po transplantácii, alebo primárnej infekcie EBV. U pacientov s pretrvávajúcimi cytopéniami možno bude potrebné sériové monitorovanie krvi z hľadiska prítomnosti DNA vírusu EBV. PTLD sa musí primerane liečiť v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Reakcie súvisiace s infúziou (IRR)

Po infúzii lieku Zemcelpro sa môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s infúziou. Tieto reakcie sa objavujú prevažne počas úvodnej infúzie (infúzií) a možno ich charakterizovať ako návaly tepla, vyrážka, horúčka, triaška, zimnica, dyspnoe, mierna a/alebo závažná hypotenzia s bronchospazmami (alebo bez nich), srdcová dysfunkcia a/alebo anafylaxia.

Premedikácia antipyretikami, antagonistami histamínu, antiemetikami a kortikosteroidmi môže znížiť výskyt a intenzitu reakcií súvisiacich s infúziou. Počas podávania lieku Zemcelpro a po jeho podaní sledujte pacientov, či sa u nich nevyskytnú prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. Ak dôjde k reakcii súvisiacej s infúziou, infúziu prerušte a podľa potreby nasadte podpornú liečbu (pozri časť 4.2). Opätovné začatie infúzie musí byť v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia je dobre zdokumentovaná udalosť, ktorá bola hlásená po liečbe liekom Zemcelpro a môže byť spojená so zníženou mierou prežitia. Bola hlásená u 19 % pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby boli pacienti sledovaní z hľadiska laboratórnych dôkazov o hypogamaglobulinémii a primerane liečení v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Veno-okluzívne ochorenie

Veno-okluzívne ochorenie (*veno-occlusive disease*, VOD) je dobre zdokumentovaná udalosť, ktorá je niekedy hlásená po HSCT. V klinických skúšaníach lieku Zemcelpro boli hlásené zriedkavé prípady VOD (pozri časť 4.8, tabuľka 1) vrátane jedného fatálneho prípadu. Aj keď sa táto transplantácia nelíši od bežnej HSCT, odporúča sa, aby boli pacienti sledovaní z hľadiska výskytu veno-okluzívneho ochorenia a aby boli primerane liečení v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Hemolyticko-uremický syndróm

Hemolyticko-uremický syndróm (*haemolytic uremic syndrome*, HUS) je dobre zdokumentovaná udalosť, ktorá bola niekedy hlásená po HSCT. V klinických skúšaníach lieku Zemcelpro boli hlásené zriedkavé prípady hemolyticko-uremického syndrómu (pozri časť 4.8, tabuľka 1). Hoci sa neodlišuje od zvyčajnej HSCT, odporúča sa, aby boli pacienti sledovaní z hľadiska výskytu HUS a primerane liečení v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje 477 mg sodíka v jednej dávke, čo zodpovedá 24 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelú osobu.

Draslík

Tento liek obsahuje menej ako 1,3 mmol (50 mg) draslíka v jednej dávke.

Dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje 17,6 g DMSO v jednej dávke. Pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg predstavuje dimetylsulfoxid podaný infúziou 25 % maximálnej odporúčanej dennej dávky 1 g DMSO/kg.

Je známe, že táto pomocná látka môže po parenterálnom podaní spôsobiť anafylaktickú reakciu. Počas podávania infúzie sa majú všetci pacienti pozorne sledovať.

Teoretické riziká súvisiace s darcom

Aj keď to klinické skúsenosti nepodporujú, po liečbe liekom Zemcelpro sa môže vyskytnúť klonálna hematopoéza a riziká súvisiace s darcom (napr. malignity alebo dedičné genetické poruchy). Pacienti majú byť primerane sledovaní v súlade s pokynmi zdravotníckeho zariadenia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými očkovacími látkami počas liečby liekom Zemcelpro alebo po nej sa neskúmala. Očkovanie živými očkovacími látkami sa neodporúča najmenej 6 týždňov pred začiatkom režimu kondicionovania a až do zotavenia imunitného systému po liečbe liekom Zemcelpro.

Antitymocytový globulín (ATG)

V rámci režimu kondicionovania ani pred prihodením štepu sa použitie ATG neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pokiaľ ide o riziká súvisiace s myeloablatívnym kondicionovaním potrebným pred použitím lieku Zemcelpro a súbežné poradenstvo, je potrebné sa oboznámiť s informáciami o lieku pre myeloablatívne kondicionovanie.

Ženy vo fertilnom veku

Pacientky vo fertilnom veku musia mať v priebehu 30 dní pred liečbou liekom Zemcelpro negatívny sérový tehotenský test a musia byť ochotné používať účinnú antikoncepčnú metódu.

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o expozícii, aby sa mohlo poskytnúť odporúčanie týkajúce sa dĺžky používania antikoncepcie po liečbe liekom Zemcelpro. Muži a ženy vo fertilnom veku, ktorým sa podával liek Zemcelpro, majú používať účinné antikoncepčné metódy.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dorokubicelu u gravidných žien. Neuskutočnili sa žiadne štúdie s dorokubicelom na zvieratách, v ktorých by sa hodnotilo, či môže pri podávaní tehotnej žene spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Liek Zemcelpro sa nemá podávať tehotným ženám ani ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dorokubicel vylučuje do ľudského mlieka. Podávanie lieku Zemcelpro sa počas dojčenia neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku dorokubicelu na fertilitu u ľudí alebo zvierat.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe, či má liek Zemcelpro vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže kondicionovanie, profylaktická a podporná liečba podávaná spolu s liekom Zemcelpro môže viesť k únave a zmeniť duševné schopnosti, pacientom sa odporúča, aby sa počas tohto počiatočného obdobia vyhýbali vedeniu vozidiel a vykonávaniu nebezpečných povolaní alebo činností, ako je napríklad obsluhovanie ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie 3. stupňa alebo vyššie boli lymfopénia (46,6 %), infekcie (44,8 %), anémia (44,0 %), neutropénia (35,3 %), trombocytopénia (31,9 %), leukopénia (29,3 %), hypogamaglobulinémia (18,1 %), febrilná neutropénia (15,5 %), hypertenzia (12,9 %), syndróm prihojenia štepu (11,2 %) a pneumónia (11,2 %). Podľa kritérií NIH bola akútna GvHD hlásená u 60,0 % pacientov a chronická GvHD bola hlásená u 16,0 % pacientov.

Fatálne nežiaduce reakcie sa vyskytli u 7,8 % pacientov liečených liekom Zemcelpro vrátane infekcií [2,6 % vrátane sepsy (0,9 %), enterokokovej infekcie (0,9 %), pneumónie (0,9 %)], akútnej GvHD (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) a pľúcnej hypertenzie (0,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií pri použití lieku Zemcelpro zahrnuté v tabuľke 1 sú založené na súhrnných údajoch z 5 štúdií (001, 002, 003, 004 a 007) u 116 pacientov, ktorým sa podala dávka lieku Zemcelpro a u ktorých bol medián času sledovania 24 mesiacov. Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických štúdií vychádzajú z frekvencií nežiaducich udalostí zo všetkých príčin, pri ktorých časť udalostí pre nežiaducu reakciu môže mať iné príčiny.

Ďalej sú uvedené spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti 3. stupňa alebo vyššie (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) a nezvyčajné nežiaduce reakcie 1. – 2. stupňa. Tieto nežiaduce reakcie sú uvedené na základe triedy orgánových systémov a frekvencie podľa databázy MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom ako prvé sú uvedené najčastejšie reakcie, a to podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie v súlade s CTCAE pozorované v klinických štúdiách s liekom Zemcelpro podľa triedy orgánových systémov

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Lymfopénia Anémia Neutropénia Trombocytopénia Leukopénia Febrilná neutropénia
Menej časté	Autoimunitná hemolytická anémia Cytopénia Trombotická mikroangiopatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Angína pectoris Atriálna fibrilácia Flutter predsiení Perikarditída Dysfunkcia pravej komory
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	
Menej časté	Aplázia Cytogenetická abnormalita
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Hypoakúzia
Poruchy endokrinného systému	
Menej časté	Adrenálna insuficiencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka Nauzea Stomatitída Bolesť brucha
Menej časté	Análna stenóza Kolitída Enterokolitída Perforácia jejuna Malabsorpcia Pneumatóza čreva
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Horúčka Únava
Menej časté	Generalizovaný edém Malátnosť Zápal sliznice
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Veno-okluzívne ochorenie pečene
Menej časté	Hyperbilirubinémia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi časté	Akútna GvHD (stupeň II – III)*

	Hypogamaglobulinémia Syndróm prihojenia štepu Chronická GvHD**
Infekcie a nákazy***	
Veľmi časté	Bakteriálne infekcie (vrátane pneumónií) Vírusové infekcie
Časté	Plesňové infekcie Nešpecifikované infekcie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	Zlyhanie štepu
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Znížená hladina lymfocytov CD4 Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Znížená hladina imunoglobulínov Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
Menej časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi Znížená hladina bilirubínu v krvi Znížená difúzna kapacita pre oxid uhoľnatý Pozitívny test na CMV Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme Znížená hladina hemoglobínu Znížený počet neutrofilov
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Znížená chuť do jedla Hypokalémia Hyperglykémia Hypofosfatémia
Menej časté	Dehydratácia Hyponatriémia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Bolesť kostí Svalová slabosť
Menej časté	Nekróza mäkkého tkaniva
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov	
Časté	Posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Cievna mozgová príhoda Encefalopatia
Psychické poruchy	
Menej časté	Delírium Obsedantno-kompulzívna porucha
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Hemolyticko-uremický syndróm (HUS) Akútne poškodenie obličiek Hemoragická cystitída
Menej časté	Trombotická mikroangiopatia obmedzená na obličky
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Kryptogénna organizujúca pneumónia Epistaxa Alveolárne krvácanie v pľúcach Pľúcna hypertenzia Pľúcna embólia
Menej časté	Syndróm idiopatickej pneumónie (pneumonitída) Infiltrácia pľúc

	Pneumotorax
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Makulo-papulárna vyrážka
Menej časté	Akneiformná dermatitída Ekzém Pruritus
Chirurgické a liečebné postupy	
Menej časté	Kolektómia
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Hypertenzia
Časté	Mikroangiopatia
Menej časté	Znížený krvný tlak a nešpecifické poruchy krvného tlaku Hematóm Hypotenzia Ortostatická hypotenzia

* Podľa kritérií NIH (akútna reakcia štep proti hostiteľovi 100 dní po transplantácii – 45,7 % stupňa II, 10,3 % stupňa III a 0,9 % stupňa IV).

** Podľa kritérií NIH (chronická reakcia štep proti hostiteľovi 1 rok po transplantácii – 7,8 % stredne závažná a 5,2 % stredne závažná až závažná).

*** Uvádzané infekcie a nákazy predstavujú pojmy pre skupiny ochorení na vysokej úrovni.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

Po infúzii lieku Zemcelpro sa vyskytli závažné infekcie vrátane život ohrozujúcich a fatálnych infekcií. Celkový výskyt posttransplantačných infekcií stupňa ≥ 3 podľa CTCAE bol 75,0 % (62,1 % závažné, 6,0 % život ohrozujúce a 6,9 % fatálne). Pôvod infekcií bol bakteriálneho (52,6 %, pričom najčastejšie išlo o sepsu a pneumóniu), vírusového (45,7 %, pričom najčastejšie išlo o vírus Epstein-Barrovej, cytomegalovírus, koronavírus a adenovírus), plesňového (9,5 %) alebo bližšie neurčeného (8,6 %) pôvodu. Ich nástup sa pohybuje v širokom rozsahu s mediánom 109 dní po transplantácii. Väčšina z nich odznela s mediánom trvania 13 dní. Medzi fatálne infekcie patria sepsa, septický šok a pneumónia. Odporúčania týkajúce sa liečby sú uvedené v časti 4.4.

Syndróm prihojenia štep

Syndróm prihojenia štep bol hlásený u 11,2 % (13/116) pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro, s incidenciou 8,6 % bez závažných prípadov medzi pacientmi liečenými takrolimom/MMF ako profylaxia GvHD. Medián času do nástupu príznakov bol 13 dní po transplantácii (rozpätie: 8 – 25). Pacienti sa vo všetkých prípadoch zotavili po liečbe kortikosteroidmi s mediánom času trvania 5 dní (rozpätie: 1 – 18). Odporúčania týkajúce sa liečby sú uvedené v časti 4.4.

Alveolárne krvácanie v pľúcach

Alveolárne krvácanie v pľúcach bolo hlásené u 3 (2,6 %) pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro, s mediánom času nástupu 22 dní po transplantácii (rozpätie: 20 – 355). Zatiaľ čo jeden pacient sa zotavil za 9 dní, dvaja pacienti napriek primeranej liečbe zomreli. Odporúčania týkajúce sa liečby sú uvedené v časti 4.4.

Pneumonitída

Pneumonitída bola hlásená u 8 (6,9 %) pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro, s mediánom času nástupu 157 dní po transplantácii (rozpätie: 7 – 283). Prípady zahŕňali 3 syndrómy idiopatickej pneumónie (IPS) (2,6 %), 4 kryptogénne organizujúce pneumónie (3,4 %) (COP) a 1 nešpecifikovanú pneumonitídu (0,9 %). Zotavenie sa dosiahlo v 66,7 % prípadov, pričom medián času trvania bol 29 dní (rozpätie: 9 – 201). Dvaja pacienti (1,7 %) tomuto stavu podľahli (jeden s IPS a jeden s COP). Odporúčania týkajúce sa liečby sú uvedené v časti 4.4.

Posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha

Posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha bola hlásená u 3 (2, 6 %) pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro, s mediánom času nástupu 90 dní po transplantácii (rozpätie: 70 – 112). Všetci pacienti sa zotavili po liečbe rituximabom s mediánom času trvania 39 dní (rozpätie: 33 – 157). Odporúčania týkajúce sa liečby sú uvedené v časti 4.4.

Reakcia štetu proti hostiteľovi

Celkovo bol výskyt akútnej a chronickej GvHD 66,4 %, resp. 14,7 %. Sto dní po transplantácii boli akútne prípady GvHD stupňa II hlásené u 52,0 %, stupňa III u 11,8 % a stupňa IV u 1,0 % pacientov. Podobne boli jeden rok po transplantácii hlásené mierne prípady chronickej GvHD u 12,9 % a stredne závažné až závažné prípady u 8,6 % pacientov. Väčšinu prípadov bolo možné zvládnuť liečbou na báze kortikosteroidov s mediánom času trvania 18 (0 – 321) dní, ale 2 (1,7 %) pacienti zomreli na infekcie spojené s GvHD. Liečba GvHD sa má riadiť pokynmi miestneho zdravotníckeho zariadenia (odporúčania pre liečbu sú uvedené v časti 4.4).

Zlyhanie štetu

Zlyhanie štetu bolo hlásené u 5,2 % pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro, s mediánom času nástupu 26,5 dňa po transplantácii (rozpätie: 7 – 28). Záchranú liečbu bolo možné nasadiť s mediánom času trvania 23 dní (rozpätie: 7 – 32) u všetkých pacientov okrem jedného, ktorý umrel z nesúvisiacej príčiny bez relapsu ešte pred plánovanou záchranou liečbou.

Predĺžené cytopénie

Po režime myeloablatívneho kondicionovania sú veľmi časté predĺžené cytopénie vrátane neutropénie (64,7 %), trombocytopenie (63,8 %), leukopénie (62,9 %), lymfopénie (61,2 %) a anémie (56,9 %). Odporúčania týkajúce sa liečby sú uvedené v časti 4.4.

Pediatrická populácia

Aj keď sú údaje obmedzené, bezpečnostný profil je podobný ako u dospelých (nežiaduce liekové reakcie s frekvenciou ≥ 20 %: anémia, znížená chuť do jedla, febrilná neutropénia, nauzea, stomatitída a epistaxa). Medián času sledovania 7 mesiacov neumožňuje ďalšiu interpretáciu klinických výsledkov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie na liek

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Riziko predávkovania je obmedzené. Počas klinických skúšaní sa nevyskytli žiadne prípady predávkovania.

Všetky 4 vaky so zložkou neexpandovaných CD34- buniek, ktoré sú výsledkom výroby lieku Zemcelpro, sa vždy podávajú formou infúzie. Len vo veľmi zriedkavých prípadoch sa bude na základe certifikátu o uvoľnení infúzie vyžadovať, aby sa nepodali všetky 4 vaky so zložkou expandovaných CD34+ buniek (dorokubicel), ktoré sú výsledkom výroby lieku Zemcelpro. Ak by sa tieto pokyny striktne nedodržali, výsledné predávkovanie dorokubicelom by sa mohlo spájať so zvýšeným rizikom reakcií na infúziu a syndrómu prihojenia štetu. Výskyt takýchto udalostí sa má u pacientov sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Náhrady krvi a perfúzne roztoky, iné krvné deriváty. ATC kód: B05AX04

Mechanizmus účinku

Dorokubicel je kryokonzervovaný liek z alogénnych hematopoetických progenitorových buniek expandovaných v prítomnosti UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzyl-7-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yl)cyklohexán-1,4-diamín dihydrobromid) získaný z rovnakej jednotky pupočníkovej krvi a používaný ako zdroj alogénnych kmeňových buniek.

Primárny mechanizmus účinku dorokubicelu spočíva v podpore hematopoetickej obnovy a imunitnej rekonštitúcie prostredníctvom aktivity expandovaných hematopoetických kmeňových buniek CD34+.

Neexpandované CD34- bunky, ktoré sa skladajú najmä z CD3+ T-buniek, zohrávajú doplnkovú úlohu tým, že podporujú imunitnú rekonštitúciu a posilňujú účinky štepu proti leukémii (*graft-versus-leukemia*, GVL) po transplantácii.

Hematopoetické kmeňové/progenitorové bunky z lieku Zemcelpro migrujú do kostnej drene, kde sa delia, dozrievajú a diferencujú vo všetkých hematologických bunkových líniiach. Zrelé bunky sa uvoľňujú do krvného obehu, kde niektoré cirkulujú a iné migrujú do rôznych tkanív, čím sa čiastočne alebo úplne obnovuje krvný obraz a funkcia (vrátane imunitnej funkcie) buniek pochádzajúcich z kostnej drene.

Farmakodynamické účinky

Transplantácia lieku Zemcelpro viedla k hematologickej rekonštitúcii s kompletným chimérizmom darcu vo všetkých líniiach hematopoetických kmeňových buniek. Rekonštitúcia T-buniek bola tiež rýchla, s diverzitou T-bunkových receptorov (*T-cell receptor*, TCR) 6 a 12 mesiacov po transplantácii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť liečby liekom Zemcelpro u pacientov s hematologickými malignitami vyžadujúcimi transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek sa hodnotili v dvoch otvorených nekontrolovaných štúdiách s jednou skupinou bez porovnania s inými typmi darcovských buniek, a to u pacientov s vysokorizikovou leukémiou a myelodyspláziou (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 a ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Bezpečnosť lieku Zemcelpro sa hodnotila aj v troch ďalších otvorených nekontrolovaných štúdiách s jednou skupinou bez porovnania s inými typmi darcovských buniek. [Išlo o jednu (1) štúdiu u pacientov s rakovinou krvi bez štandardnej zhody HLA s príbuznými alebo nepríbuznými darcami (ECT-001-CB.001 (001); jednu (1) štúdiu u pacientov s vysokorizikovým mnohopočetným myelómom (ECT-001-CB.003 (003); n = 18); jednu (1) štúdiu u pediatrických pacientov s vysokorizikovými myeloidnými malignitami (ECT-001-CB.007 (007); n = 12)]. Pozri časť 4.8.

Na posúdenie účinnosti lieku Zemcelpro v reprezentatívnej populácii dospelých pacientov s hematologickými malignitami vyžadujúcimi alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, ktorí nemajú ľahko dostupného vhodného darcu, sa analyzovali zlúčené údaje zo štúdií 002 a 004. Zameriavalo sa na pivotnú populáciu 25 pacientov zaradených do štúdie, ktorí po vysoko alebo stredne intenzívnom režime myeloablatívneho kondicionovania dostali kryokonzervovaný liek Zemcelpro vyrobený z malej jednotky pupočníkovej krvi. Charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 2. Malá jednotka pupočníkovej krvi je definovaná ako minimálna dávka buniek podľa programu *Be The Match & National Marrow Donor Program/American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (NMDP/ASTCT) pre jednorazovú transplantáciu pupočníkovej krvi, t. j. obsah celkového počtu buniek s jadrami (TNC) a CD34+ buniek pred kryokonzerváciou je menší ako $2,5 \times 10^7$ TNC/kg a $1,5 \times 10^5$ CD34 buniek/kg.

Tabuľka 2. Súhrnná demografia a východiskové charakteristiky ochorenia pacientov v štúdiách

s liekom Zemcelpro (k 15. marcu 2024)

Kategória	Zaradení do štúdie s liekom Zemcelpro, ktorý bol vyrobený z malého objemu pupočnikovej krvi a kryokonzervovaný (so zámerom liečiť, n = 25)
Vek (roky) Medián (IQR) Min – max	47 (40, 53) 24 – 64
Pohlavie – n (%) Muži Ženy	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Rasa Belosi Černosi Ázijci Ostatné	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Kategória ochorenia Akútna myeloidná leukémia Akútna lymfoidná leukémia Myelodysplastický syndróm Chronická myelogénna leukémia (blastická kríza) Hodgkinov lymfóm Non-Hodgkinov lymfóm, agresívny lymfóm T-bunková leukémia/lymfóm u dospelých Chronická lymfocytová leukémia a transformácia na Hodgkinov lymfóm	11 (44,0 %) 11 (44,0 %) 3 (12,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)
Predchádzajúca HSCT	7 (28,0 %)

Z 25 pacientov zaradených do pivotnej populácie dostalo 24 pacientov infúziu lieku Zemcelpro. Účinnosť sa hodnotila na základe koncových ukazovateľov prihojenia štepu neutrofilov a trombocytov (Tabuľka 3.). K dátumu uzávierky údajov štúdie 002 a 004 stále prebiehali.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti u dospelých pacientov s hematologickými malignitami, ktorí bolo liečení kryokonzervovaným liekom Zemcelpro získaným z malej jednotky pupočnikovej krvi (n = 25), medián sledovania 13,3 mesiaca

Koncové ukazovatele	Zaradení do štúdie s liekom Zemcelpro, ktorý bol vyrobený z malého objemu pupočnikovej krvi a kryokonzervovaný (so zámerom liečiť, n = 25)
Medián času do prihojenia štepu neutrofilov* (ANC $\geq$ 500/ μ l): Medián (IQR) [rozpätie] ¹ , Medián (IQR) [rozpätie] ² (najhorší scenár)	20 dní (17 – 29) [10 – 39] 25 dní (17 – 30) [10 – 42]
Incidencia prihojenia štepu neutrofilov s ANC $\geq$ 500/ μ l v 42. deň – n (%)	21/25 ³ (84,0%)
Medián času do prihojenia štepu trombocytov* ($\geq$ 20 000/ μ l) Medián (IQR) [rozpätie] Medián (IQR) [rozpätie] ² (najhorší scenár)	40 dní (37 – 62) [29 – 175] 48 dní (38 – 100) [29 – 175]
Výskyt prihojenia štepu trombocytov ($\geq$ 20 000/ μ l) na 100. deň – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Medián sledovania (IQR) (mesiace)**	13,3 (0,9 – 38,2)

* Všetky časy trvania sú uvedené ako „čas od podania infúzie“. Medián času trvania od zaradenia do štúdie do

dátumu dostupnosti lieku Zemcelpro na klinickom pracovisku bol 31 dní (IQR: 22 – 41 dní) a medián času trvania od zaradenia do štúdie do dátumu infúzie lieku Zemcelpro bol 42 dní (IQR: 35 – 56 dní).

** Čas od podania infúzie do dátumu ukončenia alebo prerušenia sledovania pred uzávierkou údajov ANC: absolútny počet neutrofilov; IQR: medzikvartilové rozpätie

¹ Na minimalizovanie rizika neutropénie a infekcie sa v období bezprostredne po transplantácii podával faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) (5 µg/kg/deň).

² V populáciách so zámerom liečiť sa pri analýze najhoršieho scenára predpokladalo, že pacienti, u ktorých sa nedosiahlo prihojenie štetu neutrofilov do 42. dňa alebo prihojenie štetu trombocytov do 100. dňa po transplantácii, vrátane pacientov, ktorí nepodstúpili transplantáciu, alebo u ktorých nedošlo k prihojeniu štetu z akéhokoľvek dôvodu (NRM alebo relaps pred prihojením štetu), boli hodnotení ako pacienti, u ktorých došlo k zlyhaniu na 42., resp. 100. deň.

³ Zahŕňa 1 pacienta, ktorý nepodstúpil transplantáciu v dôsledku nedoručenia zásielky.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Zemcelpro v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v rámci HSCT u pacientov s hematologickými malignitami (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

V čase povolenia lieku u dospelých sú údaje o pediatrických pacientoch obmedzené na 9/12 pacientov mladších ako 18 rokov, ktorí v štúdiu 007 podstúpili transplantáciu liekom Zemcelpro na liečbu vysokorizikových myeloidných malignít (6 pacientov s AML, 3 s MDS). Zemcelpro viedol k 88,9 % prihojeniu štetu neutrofilov a 77,8 % prihojeniu štetu trombocytov s mediánom trvania 21,5, resp. 48 dní.

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku sa bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických štúdiách viedlo použitie liek Zemcelpro ku kompletnému chimérizmu darcu (definovanému ako ≥ 95 % buniek pôvodom od darcu) v myeloidných bunkách u všetkých pacientov, a to už 0,5 mesiaca po transplantácii. Len u pacientov, ktorí sa nachádzajú v procese návratu ochorenia, sa následne v neskorších časových bodoch vykázal chimérizmus darcu < 95 %. V súlade s dlhším časom potrebným na rekonštitúciu T buniek po transplantácii sa kompletný chimérizmus darcu v podskupine T buniek dosiahol o niečo neskôr: kompletný chimérizmus darcu v populácii T buniek dosiahol 0,5 mesiaca po transplantácii 63 % pacientov a 1 mesiac po transplantácii 88 % pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Prihojenie štetu CD34+ buniek expandovaných v prítomnosti UM171 po primárnej alebo sekundárnej transplantácii a hematologická rekonštitúcia počas 28 týždňov u imunokompromitovaných myši kmeňa NSG, ktorým bolo transplantovaných až 5 000 000 buniek (čo zodpovedá dávke až $2,5 \times 10^8$ buniek/kg u človeka, teda vyššej dávky než bežná ľudská dávka), neviedli k vzniku nežiaducej toxicity.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie toxicity po opakovanom podaní.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity.

Cytogenetická analýza expandovaných CD34+ buniek *in vitro* neodhalila žiadne abnormálne chromozómové zmeny v expandovaných bunkách.

Vzhľadom na povahu lieku sa predklinické štúdie týkajúce sa fertility, reprodukcie a vývoja neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dimetylsulfoxid
roztok ľudského albumínu
chlorid horečnatý (E511)
chlorid draselný (E508)
octan sodný (E262)
chlorid sodný
glukonát sodný (E576)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa liek Zemcelpro nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Kryokonzervovaný: 1 rok.

Po rozmrazení: 1 hodina pri teplote 15 °C – 30 °C.
Rozmrazený liek opätovne nezmrazujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Liek Zemcelpro sa musí uchovávať a prepravovať v plynnej fáze kvapalného dusíka (≤ -150 °C) a musí zostať zmrazený, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby sa zaistilo, že pacientovi sa podajú životaschopné bunky.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Liek Zemcelpro je balený v infúznom vaku z etylévinylacetátu (EVA) (50 ml) s dvomi portami obsahujúcimi 20 ml bunkovej disperzie.

Každý infúzny vak je vložený do vonkajšieho obalu. Táto sekundárna obalová vrstva vyrobená z kopolyméru EVO je dvakrát nepriedušne uzavretá. Každý infúzny vak v nepriedušne uzavretom vonkajšom obale je umiestnený do kovovej kazety. Kazety sa potom umiestnia do označeného puzdra (modpak) v štandardnej a kontrolovanej kryogénnej nádobe.

Jedna individuálna liečebná dávka zahŕňa až osem (8) infúzných vakov s objemom 20 ml, maximálne štyri (4) vaky s dorokubicelom a štyri (4) vaky s neexpandovanými CD34- bunkami.

Súčasťou balenia lieku Zemcelpro je tiež kryokonzervovaná injekčná liekovka obsahujúca vzorku pôvodnej jednotky pupečníkovej krvi na monitorovanie chimérizmu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Zemcelpro sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných obaloch.

Zemcelpro sa musí prepravovať v nádobe, ktorá uchováva liek pri teplote nižšej ako -150 °C a má sa s ním zaobchádzať vo vhodnom ochrannom odevu a rukaviciach.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Zemcelpro, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranný odev a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podávaním

Zemcelpro sa skladá z dvoch (2) alogénnych hematopoetických bunkových zložiek:

- dorokubicel (expandované CD34+ bunky)
- neexpandované CD34- bunky.

Na základe predpisu uvedeného v certifikáte o uvoľnení infúzie (RfIC) sa musí potvrdiť počet vakov dorokubicelu (1 až 4 vaky) a počet vakov s neexpandovanými CD34- bunkami (vždy 4 vaky), ktoré sa majú infúzne podať. Certifikát o uvoľnení infúzie sa vzťahuje na obidve zložky.

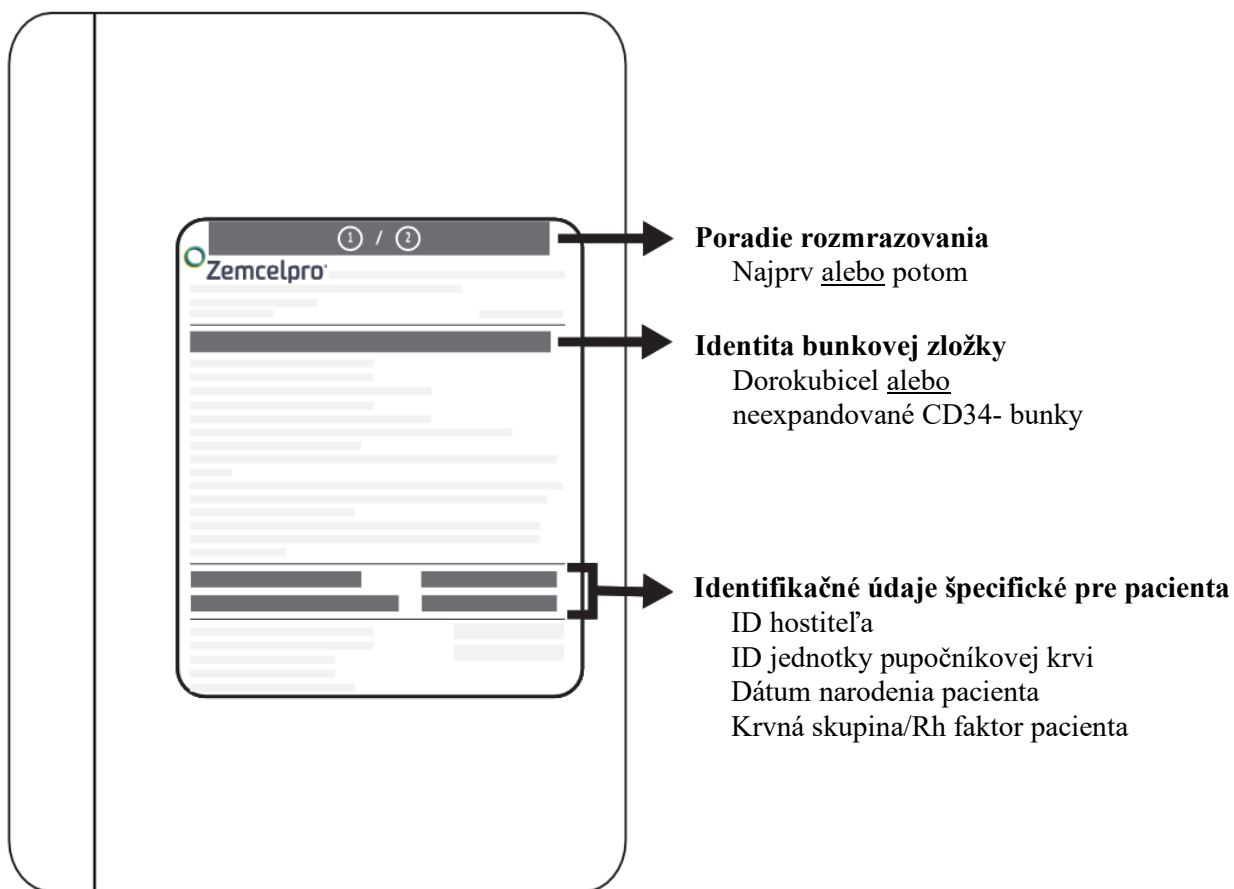
Najskôr sa infúzne podáva dorokubicel a potom neexpandované CD34- bunky. Odporúča sa, aby sa neexpandované CD34- bunky infúzne podali v ten istý deň ako dorokubicel, najneskôr však v nasledujúci deň.

Koordinujte načasovanie rozmrazenia a podanie infúzie lieku Zemcelpro nasledovne: vopred potvrdte pripravenosť pacienta na podanie infúzie a upravte čas začatia rozmrazovania lieku Zemcelpro tak, aby bol k dispozícii na podanie infúzie, keď bude pacient pripravený.

Rozmrazovanie

Pred rozmrazením lieku Zemcelpro potvrdte totožnosť pacienta a počet vakov, ktoré sa majú infúzne podať, podľa certifikátu o uvoľnení infúzie (RfIC). Najprv rozmrazte všetky predpísané vaky dorokubicelu, a až potom vaky s neexpandovanými CD34- bunkami. Rozmrazujte vždy len jeden (1) vak. S rozmrazovaním ďalšieho vaku počkajte, kým sa neuistíte, že bol predchádzajúci vak bezpečne podaný.

Obrázok 1: Skladovacia kazeta lieku Zemcelpro



- Vyberte skladovaciu kazetu z kryogénnej nádoby. Potvrďte i) totožnosť pacienta podľa identifikačných údajov špecifických pre pacienta na kazete a ii) identitu bunkovej zložky (dorokubicel alebo neexpandované CD34- bunky) (obrázok 1).
- Po overení kazety ihneď vyberte infúzny vak z kazety. Potvrďte i) totožnosť pacienta pomocou identifikačných údajov špecifických pre pacienta na infúznom vaku a ii) identitu bunkovej zložky (dorokubicel alebo neexpandované CD34- bunky) (obrázok 2).
- Pred rozmrazením skontrolujte infúzny vak, či nie je porušený alebo prasknutý. Ak je vak poškodený, obsah infúzne nepodávajte.
- Infúzny vak, ktorý sa nachádza v nepriehľadnom uzavretom vonkajšom obale, ihneď vložte do vodného kúpeľa s teplotou 37 °C. Keď sa dosiahne polotekutá konzistencia, začnite vak jemne stláčať, až kým v ňom nezostanú žiadne kryštáliky ľadu. Úplné rozmrazenie jedného vaku trvá približne 2 – 5 minút.
- Vyberte vak s vonkajším obalom z vodného kúpeľa. Po rozmrazení infúzneho vaku sa má infúzia podať čo najskôr. Preukázalo sa, že Zemcelpro je stabilný pri teplote 15 °C – 30 °C maximálne 1 hodinu. Pred infúziou Zemcelpro neriedte, nepremývajte ani z neho neodoberajte vzorky.
- Ak sa liek nepripravuje pri lôžku pacienta, prepravte ho k lôžku pri izbovej teplote v uzavretej škatuli/vrecku, aby bol liek počas prepravy chránený.

Zemcelpro infúzne nepodávajte, ak je infúzny vak poškodený alebo presakuje alebo sa zdá, že je inak porušený.

Podávanie

Na dokončenie podania jednorazovej dávky lieku Zemcelpro sa musí infúzne podať predpísaný počet vakov s dorokubicelom (1 až 4 vaky) a vakov s neexpandovanými CD34- bunkami (vždy 4 vaky).

Celkový počet infúzných vakov určených na podanie musí byť potvrdený na základe údajov špecifických pre pacienta uvedených v certifikáte o uvoľnení infúzie.

Najprv sa infúzne podá dorokubicel a potom neexpandované CD34- bunky. Odporúča sa, aby sa neexpandované CD34- bunky infúzne podali v ten istý deň ako dorokubicel, najneskôr však v nasledujúci deň.

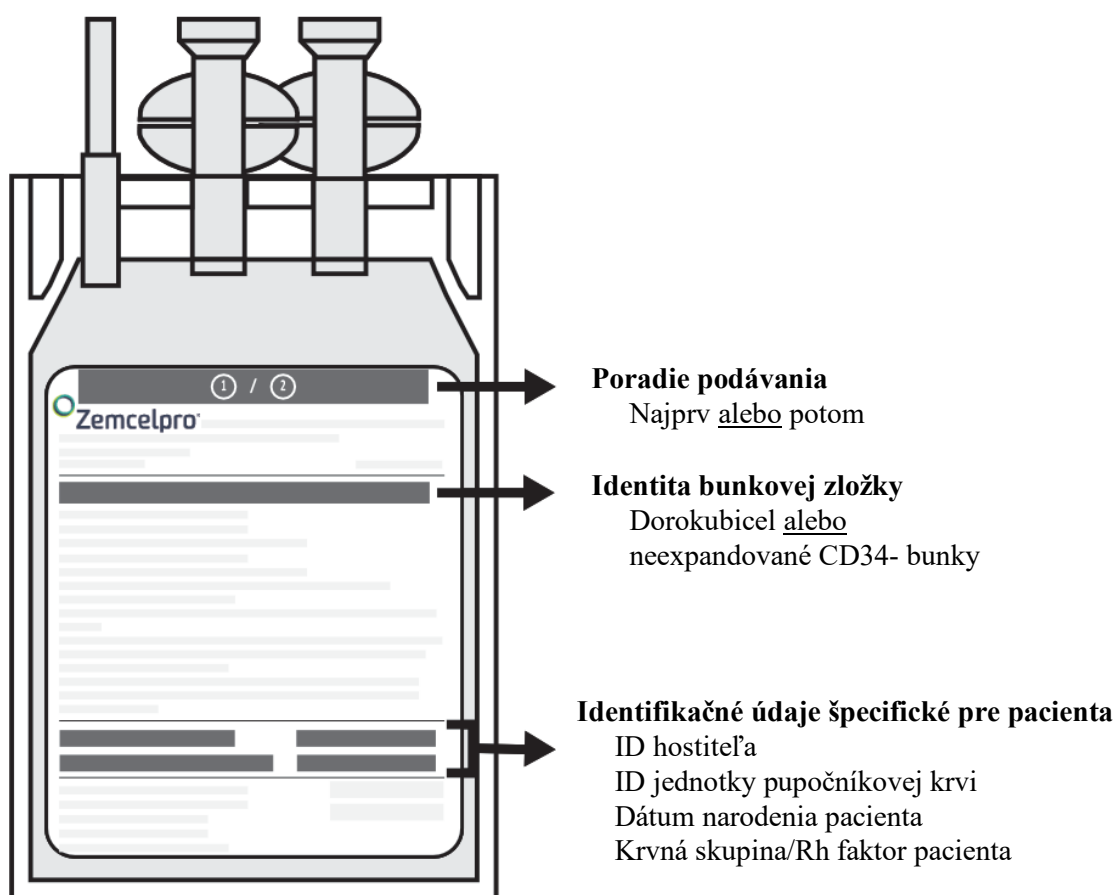
Ak sa dorokubicel nepodá, neexpandované CD34- bunky sa nesmú infúzne podať, aby sa zabránilo prípadnej nežiaducej imunitnej reakcii.

V prípade reakcie na infúziu sa odporúča podľa potreby pozastaviť infúziu a zahájiť podpornú liečbu (pozri časť 4.4).

Pred infúziou Zemcelpro neried'te, nepremývajte ani z neho neodoberajte vzorky.

Len na intravenózne použitie. Na podanie infúzie Zemcelpro sa odporúča použiť centrálny venózný prístup.

Obrázok 2: Infúzny vak lieku Zemcelpro



- Pripravte si infúzny materiál. Musí sa použiť hadička bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 µm). NEPOUŽÍVAJTE filter, ktorý znižuje počet leukocytov.
- Potvrďte i) totožnosť pacienta podľa identifikačných údajov pacienta na vaku a ii) identitu bunkovej zložky (dorokubicel alebo neexpandované CD34- bunky) (obrázok 2).
- Odstráňte vonkajší obal a skontrolujte obsah rozmrazeného infúzneho vaku, či neobsahuje akékoľvek viditeľné zhluky buniek. Ak sú prítomné viditeľné zhluky buniek, jemne obsah vaku premiešajte. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným miešaním. Zvyšné zhluky sa pred infúziou účinne odstránia filtráciou.
- Rozmrazený a skontrolovaný vak sa musí okamžite podať infúziou s gravitačným prietokom

približne 10 až 20 ml za minútu. Zemcelpro je stabilný pri teplote 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny po rozmrazení.

- Hadičku pred infúziou naplňte injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infúzne podajte celý obsah infúzneho vaku (20 ml na vak).
 - Spätným naplnením dvakrát vypláchnite infúzny vak s 10 ml až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo, že sa pacientovi podajú všetky bunky.
- Rovnaký postup podania infúzie sa musí opakovať aj v prípade ostatných vakov. S infúznym podaním ďalšieho vaku počkajte, kým sa neuistíte, že bol predchádzajúci vak bezpečne podaný.

Zemcelpro infúzne nepodávajte, ak je infúzny vak poškodený alebo presakuje alebo sa zdá, že je inak porušený.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Zemcelpro, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Zemcelpro (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Írsko
Tel.: 353 1 960 2797
E-mail: info@cordexbio.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1960/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25 augusta 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Dátum revízie textu:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Zemcelpro u dospelých pacientov s hematologickými malignitami vyžadujúcimi alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) po myeloablatívnom režime kondicionovania, pre ktorých nie je k dispozícii žiadny iný typ vhodných darcovských buniek, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží konečné výsledky zo štúdie ECT-001-CB.002: otvorená štúdia fázy II hodnotiaca transplantáciu expandovanej pupečníkovej krvi ECT-001 u pacientov s vysokým rizikom akútnej leukémie/myelodysplázie.	31. októbra 2026
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Zemcelpro u dospelých pacientov s hematologickými malignitami vyžadujúcimi alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) po myeloablatívnom režime kondicionovania, pre ktorých nie je k dispozícii žiadny iný typ vhodných darcovských buniek, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží konečné výsledky zo štúdie ECT-001-CB.004: otvorená štúdia fázy II ECT-001-CB.002 hodnotiaca transplantáciu expandovanej pupečníkovej krvi ECT-001 u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom akútnej leukémie/myelodysplázie.	31. augusta 2026
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Zemcelpro u pacientov vo veku 18 – 21 rokov s hematologickými malignitami vyžadujúcimi alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) po myeloablatívnom režime kondicionovania, pre ktorých nie je k dispozícii žiadny iný typ vhodných darcovských buniek, držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná analýzu podskupín pacientov vo veku 18 – 21 rokov zo štúdie ECT-001-CB.010 a predloží jej výsledky: prospektívne randomizované skúšanie fázy II hodnotiace alogénnu transplantáciu kmeňových buniek (SCT) s transplantátom expandovanej pupečníkovej krvi ECT-001-CB bez séroterapie v porovnaní s iným zdrojom kmeňových buniek u pediatrických pacientov s vysoko rizikovou/refraktérnou/relabujúcou akútnou myeloidnou leukémiou podľa schváleného protokolu.	30. júna 2030
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Zemcelpro a ďalšie vyhodnotenie parametrov dávky použitých u dospelých pacientov s vysoko rizikovou a veľmi vysoko rizikovou akútnou leukémiou/MDS predloží držiteľ rozhodnutia o registrácii výsledky štúdie ECT-001-CB.011: multicentrická prospektívna randomizovaná otvorená štúdia fázy III hodnotiaca transplantáciu ECT-001-CB (expandovaná pupečníková krv ECT-001) v porovnaní s najlepšou alternatívnou transplantáciou využívajúcou alogénny zdroj kmeňových buniek (Haplo, MMUD) u pacientov s vysoko rizikovou akútnou leukémiou/myelodyspláziou, ktorá sa vykonáva podľa schváleného protokolu.	30. júna 2030
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Zemcelpro u dospelých pacientov s hematologickými malignitami vyžadujúcimi alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) po myeloablatívnom režime kondicionovania, pre ktorých nie je k dispozícii žiadny iný typ vhodných darcovských buniek, držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná prospektívnu neintervenčnú štúdiu založenú na údajoch z registra a vyhodnotí parametre dávky zozbierané pre šaržu lieku Zemcelpro vyrobenú pre každého pacienta zaradeného do štúdie podľa schváleného protokolu a predloží jej výsledky.	30. júna 2031

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK NA PUZDRE MODPAK S INFORMÁCIAMI O OBOCH BUNKOVÝCH ZLOŽKÁCH

1. NÁZOV LIEKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml/ $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+buniek/ml infúzna disperzia

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu odobraté z darovanej pupočníkovej krvi. Tento liek obsahuje dve bunkové zložky:

- 1) dorokubiciel (expandované CD34+ bunky) obsahuje $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml infúzna disperzia
- 2) zložka s neexpandovanými CD34- bunkami obsahuje $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml infúzna disperzia

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: roztok ľudského albumínu, dimetylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E508), glukonát sodný (E576), octan sodný (E262) a chlorid horečnatý (E511). **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Kombinované balenie obsahuje až 4 vaky s expandovanými CD34+ bunkami a 4 vaky s neexpandovanými CD34- bunkami.

Obsah: 20 ml v každom vaku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie cez centrálny venózný katéter.

Podávajú formou intravenózne infúzie gravitačným prietokom.

Nepoužívajte filter, ktorý znižuje počet leukocytov.

Infúzny vak pripojte k hadičke bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 μ m).

Pred infúziou overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi na infúznom vaku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Najprv podajte všetky vaky s dorokubicelom.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po rozmrazení je 1 hodina pri teplote 15 °C – 30 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú a prepravujú pri teplote pod -150 °C. Liek až do použitia nerozmrazujú. Opätovne nezmrázujú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Írsko
Tel.: 353 1 960 2797
E-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID hostiteľa:
ID jednotky pupečníkovej krvi:
Č. šarže:

Dátum narodenia:
Krvná skupina/Rh faktor:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK NA PUZDRE SAFEPAK S INFORMÁCIAMI O OBOCH BUNKOVÝCH ZLOŽKÁCH

1. NÁZOV LIEKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml/ $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+buniek/ml infúzna disperzia

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu odobraté z darovanej pupočníkovej krvi. Tento liek obsahuje dve bunkové zložky:

- 3) dorokubiceľ (expandované CD34+ bunky) obsahuje $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml infúzna disperzia
- 4) zložka s neexpandovanými CD34- bunkami obsahuje $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml infúzna disperzia

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: roztok ľudského albumínu, dimetylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E508), glukonát sodný (E576), octan sodný (E262) a chlorid horečnatý (E511). **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Kombinované balenie obsahuje až 4 vaky s expandovanými CD34+ bunkami a 4 vaky s neexpandovanými CD34- bunkami.

Obsah: 20 ml v každom vaku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie cez centrálny venózný katéter.

Podávajú formou intravenózne infúzie gravitačným prietokom.

Nepoužívajte filter, ktorý znižuje počet leukocytov.

Infúzny vak pripojte k hadičke bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 μ m).

Pred infúziou overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi na infúznom vaku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Najprv podajte všetky vaky s dorokubicelom.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po rozmrazení je 1 hodina pri teplote 15 °C – 30 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať pri teplote pod -150 °C. Liek až do použitia nerozmrazujte. Opätovne rozmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Írsko
Tel.: 353 1 960 2797
E-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID hostiteľa:
ID jednotky pupečníkovej krvi:
Č. šarže:

Dátum narodenia:
Krvná skupina/Rh faktor:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE (KOVOVÁ KAZETA)

DOROKUBICEL (EXPANDOVANÉ CD34+BUNKY)

1. NÁZOV LIEKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml infúzna disperzia

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Dorokubicel (expandované CD34+ bunky) obsahuje $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml infúzna disperzia

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: roztok ľudského albumínu, dimetylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E508), glukonát sodný (E576), octan sodný (E262) a chlorid horečnatý (E511). **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Vak X/4 s expandovanými CD34+ bunkami

Obsah: 20 ml v každom vaku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie cez centrálny venózne katéter.

Podávajú formou intravenózne infúzie gravitačným prietokom.

Nepoužívajte filter, ktorý znižuje počet leukocytov.

Infúzny vak pripojte k hadičke bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 μ m).

Pred infúziou overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi na infúznom vaku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podávajú ako PRVÝ

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po rozmrazení je 1 hodina pri teplote 15 °C – 30 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú a prepravujú pri teplote pod -150 °C. Liek až do použitia nerozmrazujú. Opätovne nerozmrazujú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Írsko
Tel.: 353 1 960 2797
E-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID hostiteľa:
ID jednotky pupečníkovej krvi:
Č. šarže:

Dátum narodenia:
Krvná skupina/Rh faktor:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE (KOVOVÁ KAZETA)

NEEXPANDOVANÁ ZLOŽKA CD34- BUNIEK

1. NÁZOV LIEKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml/ $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml infúzna disperzia

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Zložka s neexpandovanými CD34- bunkami obsahuje $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3 buniek/ml infúzna disperzia

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: roztok ľudského albumínu, dimetylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E508), glukonát sodný (E576), octan sodný (E262) a chlorid horečnatý (E511). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Vak X/4 s neexpandovanými CD34- bunkami

Obsah: 20 ml v každom vaku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie cez centrálny venózne katéter.

Podávajú formou intravenózne infúzie gravitačným prietokom.

Nepoužívajte filter, ktorý znižuje počet leukocytov.

Infúzny vak pripojte k hadičke bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 μ m).

Pred infúziou overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi na infúznom vaku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podajte PO dokončení podávania všetkých vakov s dorokubicelom.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po rozmrazení je 1 hodina pri teplote 15 °C – 30 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú a prepravujú pri teplote pod -150 °C. Liek až do použitia nerozmrazujte. Opätovne nezmrázajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Írsko
Tel.: 353 1 960 2797
E-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID hostiteľa:

Dátum narodenia:

ID jednotky pupečníkovej krvi:

Krvná skupina/Rh faktor:

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INFÚZNOM VAKU – DOROKUBICEL (EXPANDOVANÉ CD34+ BUNKY)

1. NÁZOV LIEKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml infúzna disperzia

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Dorokubicel (expandované CD34+ bunky) obsahuje $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml infúzna disperzia

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: roztok ľudskeho albumínu, dimetylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E508), glukonát sodný (E576), octan sodný (E262) a chlorid horečnatý (E511). **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

1 vak zo 4 vakov s dorokubicelom
20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie cez centrálny venózný katéter. Podávajú formou intravenózne infúzie gravitačným prietokom.

Nepoužívajte filter, ktorý znižuje počet leukocytov.

Infúzny vak pripojte k hadičke bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 μ m).

Pred infúziou overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi na infúznom vaku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podávajú ako prvý

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po rozmrazení je 1 hodina pri teplote 15 °C – 30 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať pri teplote pod -150 °C. Liek až do použitia nerozmrazujte. Opätovne nezmrázajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Írsko
Tel.: 353 1 960 2797
E-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID hostiteľa:

Dátum narodenia:

ID jednotky pupečníkovej krvi:

Krvná skupina/Rh faktor:

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INFÚZNEHO VAKU – ZLOŽKA S NEEXPANDOVANÝMI CD34- BUNKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml/ $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml infúzna disperzia

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Zložka s neexpandovanými CD34- bunkami obsahuje $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3 buniek/ml infúzna disperzia

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalej obsahuje: roztok ľudského albumínu, dimetylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E508), glukonát sodný (E576), octan sodný (E262) a chlorid horečnatý (E511). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

1 vak zo 4 vakov s neexpandovanými CD34- bunkami
20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie cez centrálny venózný katéter.

Podávajú formou intravenózne infúzie gravitačným prietokom.

Nepoužívajte filter, ktorý znižuje počet leukocytov.

Infúzny vak pripojte k hadičke bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 μm).

Pred infúziou overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi na infúznom vaku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Podajte PO dokončení podávania všetkých vakov dorokubicelu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po rozmrazení je 1 hodina pri teplote 15 °C – 30 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať pri teplote pod -150 °C. Liek až do použitia nerozmrazujte. Opätovne nezmrázajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Írsko
Tel.: 353 1 960 2797
E-mail: info@cordexbio.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1960/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID hostiteľa:

Dátum narodenia:

ID jednotky pupečníkovej krvi:

Krvná skupina/Rh faktor:

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INFÚZNOM VAKU (POUCH)– DOROKUBICEL (EXPANDOVANÉ CD34+ BUNKY)

1. NÁZOV LIEKU

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Dorokubicel (expandované CD34+ bunky)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Vak: X/4

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:

ID hostiteľa:

Dátum narodenia:

ID jednotky pupočníkovej krvi:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INFÚZNEHO VAKU (POUCH) – ZLOŽKA S NEEXPANDOVANÝMI CD34-BUNKAMI

1. NÁZOV LIEKU

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Zložka s neexpandovanými CD34- bunkami

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Vak: X/4

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:

ID hostiteľa:

Dátum narodenia:

ID jednotky pupočníkovej krvi:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml/ $\geq 0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml infúzna disperzia
dorokubicel/neexpandované CD34- bunky

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zemcelpro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Zemcelpro
3. Ako sa liek Zemcelpro podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Zemcelpro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zemcelpro a na čo sa používa

Liek Zemcelpro je bunková terapia na báze krvi. Tento liek je špecificky vyrobený pre vás z ľudských krvotvorných kmeňových buniek (bunky v krvi, ktoré môžu dozrieť na akýkoľvek iný typ krvnej bunky), ktoré sa odoberajú z darovanej pupočníkovej krvi. Liek obsahuje liečivo dorokubicel spolu s nezmenenými darcovskými bunkami (nazývanými CD34-bunky).

Liek Zemcelpro sa používa na liečbu dospelých s rakovinou krvi, ktorí po chemoterapii potrebujú transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek a ktorí nemajú k dispozícii vhodného darcu.

Akým spôsobom liek Zemcelpro účinkuje

Krvné kmeňové bunky v tomto lieku sa menia a množia v laboratóriu. Vďaka tomu sa zabezpečí ich optimálny účinok pri vašej liečbe. Skôr, ako vám bude podaný tento liek, podstúpíte chemoterapiu, ktorá zničí rakovinové bunky vo vašej krvi. Po tom, ako vám podajú liek Zemcelpro, nové kmeňové bunky v tomto lieku nahradia vaše vlastné kmeňové bunky. To pomôže vášmu imunitnému systému (prirodzenej obrane tela) ochrániť vás pred rakovinou krvi alebo bojovať proti nej.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako liek Zemcelpro účinkuje alebo prečo vám bol liek Zemcelpro predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Zemcelpro

Liek Zemcelpro vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak pred podaním lieku Zemcelpro netolerujete vhodnú chemoterapeutickú liečbu.

Upozornenia a opatrenia

Liek Zemcelpro je vyrobený konkrétne pre vás z darcovských krvných buniek a má sa podať len vám.

Pred tým, ako vám bude podaný liek Zemcelpro, informujte svojho lekára, ak

- spozorujete, že sa príznaky vašej rakoviny zhoršujú (ako je horúčka, pocit slabosti, krvácanie z ďasien alebo tvorba modrín),
- máte prejavy infekcií (ako je horúčka, kašeľ, zimnica, bolesť hrdla).

Lekár vám skontroluje pľúca, srdce a krvný tlak, urobí rozbor krvi, aby zistil váš celkový zdravotný stav a či sa vaša leukémia (rakovina krvi) nezhoršuje.

Počas podávania lieku Zemcelpro alebo po jeho podaní

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, **okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru:**

- pocit tiesne na hrudníku, kašeľ, ťažkosti s prehĺtaním, závrat, rýchly srdcový tep, opuch, vyrážka, svrbenie, ťažkosti s dýchaním počas podávania tohto lieku alebo po podaní. Môže ísť o príznaky závažných alergických reakcií alebo reakcií súvisiacich s infúziou, ktoré môžu vyžadovať prerušenie alebo zastavenie liečby (pozri časť 3 – Ako sa liek Zemcelpro podáva);
- horúčka, ktorá môže byť príznakom infekcie. Po liečbe liekom Zemcelpro si počas 3 – 4 týždňov merajte teplotu dvakrát denne. Ak budete mať vysokú teplotu, okamžite sa obráťte na svojho lekára, pretože niektoré infekcie môžu ohrozovať život;
- hnačka, horúčka, vyrážka, nevysvetlené zvýšenie telesnej hmotnosti alebo žlté oči (žltacka). Môžu to byť príznaky závažných stavov nazývaných reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD) alebo syndróm prihojenia štepu. Tieto stavy môžu byť život ohrozujúce a môžu vyžadovať ďalšiu liečbu;
- celkový pocit choroby, opuchnuté uzliny, úbytok telesnej hmotnosti alebo žltá koža a oči. Môže ísť o prejavy sekundárneho karcinómu, ako je posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha. Váš lekár môže vykonať ďalšie testy;
- dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, horúčka, krv v hliene môžu byť prejavmi pľúcneho alveolárneho krvácania (PAH). PAH môže byť život ohrozujúci stav, ktorý vyžaduje ďalšiu liečbu;
- dýchavičnosť, kašeľ a horúčka môžu byť prejavmi pneumonitídy (zápalu pľúc). Pneumonitída vrátane kryptogénnej organizujúcej pneumónie (COP) a idiopatického pľúcneho syndrómu (IPS) môže ohroziť život a môže si vyžadovať ďalšiu liečbu;
- opakované infekcie môžu byť prejavmi hypogamaglobulinémie, ktorá si môže vyžadovať ďalšiu liečbu;
- žltacka, citlivosť pečene (pod pravými rebrami), tekutina v bruchu a náhle zvýšenie telesnej hmotnosti môžu byť prejavmi venookluzívneho ochorenia, ktoré si môže vyžadovať špecifickú liečbu;
- vracanie, krvavá hnačka, bolesť žalúdka, horúčka, zimnica a bolesť hlavy môžu byť prejavmi hemolyticko-uremického syndrómu (HUS).
- závažné alebo časté krvácanie alebo infekcie môžu byť prejavom zlyhania štepu, stavu ohrozujúceho život, ktorý si vyžaduje osobitnú pozornosť.

Liek Zemcelpro sa vyrába z darovanej ľudskej krvi. Niektoré produkty z ľudskej krvi prenášajú určité vírusy (napríklad HIV, vírusy hepatitídy B alebo C) alebo môžu byť spojené s teoretickými rizikami súvisiacimi s darcom (napr. malignity alebo genetické ochorenia) na osoby, ktorým ich podali, hoci toto riziko je nízke. Ľudskí darcovia aj darovaná krv sa testujú na prítomnosť vírusov, aby sa riziko prenosu znížilo. Ak máte obavy v súvislosti s týmto rizikom, obráťte sa na svojho lekára.

Lekár bude po podaní lieku Zemcelpro pravidelne sledovať váš krvný obraz, pretože u vás môže dôjsť k zníženiu počtu krviniek a iných zložiek krvi.

Predtým, ako sa rozhodnete darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky, obráťte sa na svojho lekára.

Deti a dospelí

Liek Zemcelpro sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Dôvodom sú obmedzené skúsenosti v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Zemcelpro

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane živých očkovacích látok a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám bude liek Zemcelpro podaný. Je to kvôli tomu, že iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým liek Zemcelpro účinkuje.

Tehotenstvo a dojčenie

Liek Zemcelpro sa neodporúča používať počas tehotenstva a dojčenia.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude liek Zemcelpro podaný.

Účinky lieku Zemcelpro počas tehotenstva nie sú známe. Tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa alebo novorodenca/dojča.

- Ak po liečbe týmto liekom otehotníte alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, pred začatím liečby vám bude vykonaný tehotenský test. Liek Zemcelpro sa má podať len vtedy, ak výsledky ukážu, že nie ste tehotná.

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Tento liek môže poškodiť vaše dojčené dieťa.

Antikoncepcia

Muži a ženy v plodnom veku, ktorým bol podaný liek Zemcelpro, majú používať účinné antikoncepčné metódy. Poradte sa o nich so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či má liek Zemcelpro vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Lieky používané v kombinácii s liekom Zemcelpro môžu spôsobiť únavu alebo znížiť pozornosť. Počas tohto počiatočného obdobia sa zdrzte vedenia vozidla a vykonávania nebezpečných povolaní alebo činností, ako je obsluha ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov.

Liek Zemcelpro obsahuje sodík, draslík a dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje 477 mg sodíka v každej dávke. To sa rovná 24 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Počas podávania infúzie máte byť pozorne sledovaný.

Tento liek obsahuje menej ako 1,3 mmol (50 mg) draslíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Tento liek obsahuje aj DMSO, ktorý môže spôsobiť závažné hypersenzitívne reakcie.

3. Ako sa liek Zemcelpro podáva

Liek Zemcelpro vám podá lekár v kvalifikovanom transplantáčnom centre.

Liečba liekom Zemcelpro je jednorazová. Pred podaním lieku Zemcelpro vám lekár podá druh liečby, ktorá sa nazýva režim kondicionovania, aby sa vaše telo pripravilo na transplantáciu kmeňových buniek.

Počas 30 až 60 minút pred podaním lieku Zemcelpro vám môžu byť podané iné lieky. Ich cieľom je pomáhať pri predchádzaní reakciám na infúziu a horúčke (pozri časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Zemcelpro). Tieto ďalšie lieky môžu zahŕňať antipyretiká (proti horúčke), antagonisty histamínu (proti alergii) a antiemetiká (proti nevoľnosti a vracaniu). Môžu to byť aj kortikosteroidy na zníženie možnosti reakcie na infúziu.

Ako vám liek Zemcelpro podajú

- Lekár skontroluje, či sa jednotlivé identifikačné údaje pacienta na infúzných vakoch Zemcelpro zhodujú s vašimi údajmi.
- Tento liek vám lekár podá vo forme infúzie (kvapkaním) prostredníctvom hadičky zavedenej do žily.
- Podajú vám 1 až 4 vaky obsahujúce liečivo (dorokubicel zložený z buniek, ktoré kultivujú a rozmnožujú v laboratóriu, ide o expandovanú zložku), po ktorom nasledujú 4 vaky s nezmenenými darcovskými bunkami (ide o neexpandovanú zložku). Čas trvania infúzie sa môže líšiť, ale zvyčajne sa každý vak podá infúzne za menej ako 15 minút.
- Počas infúzie bude lekár kontrolovať, či nemáte ťažkosti s dýchaním alebo závraty (možné príznaky alergickej reakcie) (pozri časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Zemcelpro). V niektorých prípadoch sa infúzia lieku Zemcelpro môže prerušiť.

Po podaní lieku Zemcelpro

V rámci transplantáčného postupu vám bude podaný liek na zníženie rizika reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD), čo je komplikácia, ku ktorej dochádza vtedy, keď kmeňové bunky z pupečníkovej krvi rozpoznajú telo pacienta ako cudzie a napadnú ho. Liek sa najprv môže podávať cez centrálny venózný katéter (tenká hadička do veľkej žily, známa tiež ako centrálna venózna linka), a potom sa môže prejsť na tablety, ak môžete užívať liek perorálne (cez ústa).

Podajú vám aj liek, ktorý pomôže vašim krvným bunkám čo najrýchlejšie sa obnoviť a ktorý dáva pokyn kostnej dreni, aby vytvárala biele krvinky, ktoré sú potrebné na boj s infekciami a ich prevenciu. Tento liek vám bude podaný cez centrálnu linku alebo ako injekcia pod kožu deň po podaní lieku Zemcelpro. Tento liek budete dostávať každý deň, až kým sa hladiny bielych krviniek neobnovia.

Pred podaním lieku Zemcelpro a po jeho podaní

Lekár vám odporučí, aby ste zostali v nemocnici ako hospitalizovaný pacient počas týždňa pred infúziou, aby vám mohli podať režim kondicionovania, a počas 3 – 4 týždňov po podaní lieku Zemcelpro. Po pobyte v nemocnici vás lekár požiada, aby ste pravidelne absolvovali ďalšie kontroly. Cieľom lekára je kontrolovať, či je vaša liečba účinná a poskytnúť vám pomoc, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok.

Ak návštevu lekára vynecháte, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo nemocnicu, aby ste sa dohodli na náhradnom termíne.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pred začatím liečby s vami lekár preberie riziká spojené s podávaním tohto lieku.

Ak sa u vás po infúzii lieku Zemcelpro prejaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- abnormálne nízky počet lymfocytov (lymfopénia), čo je typ bielych krviniek. Môže to u vás zvýšiť riziko infekcie;
- nízky počet červených krviniek (anémia). Medzi prejavy patria bledá koža, slabosť a dýchavičnosť;
- abnormálne nízky počet neutrofilov (neutropénia), čo je druh bielych krviniek. Môže to u vás zvýšiť riziko infekcie;
- nízky počet krvných doštičiek, zložiek krvi, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (trombocytopénia). Medzi prejavy patria nadmerné alebo dlhotrvajúce krvácanie a tvorba modrín;
- nízke hladiny bielych krviniek (leukopénia);
- abnormálne nízke hladiny neutrofilov s horúčkou (febrilná neutropénia);

- reakcia štetu proti hostiteľovi (stav, pri ktorom transplantované bunky napádajú vlastné bunky vášho tela). Medzi príznaky patria vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka vrátane krvavej stolice;
- časté a pretrvávajúce infekcie zapríčinené zníženou hladinou protilátok v krvi (hypogamaglobulinémia);
- syndróm prihojenia štetu (komplikácia pri transplantácii kmeňových buniek). Medzi príznaky patria kašeľ, horúčka, dýchavičnosť, vyrážka;
- infekcie zapríčinené baktériami;
- infekcie zapríčinené vírusmi;
- pneumónia (infekcia pľúc), ktorá vedie k dýchavičnosti, bolesti na hrudníku, horúčke, kašľu;
- vysoký krvný tlak (hypertenzia).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú vážnymi alebo závažnými, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Časté: *môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb*

- hnačka;
- nauzea (pocit nevoľnosti);
- boľavé ústa, krvácanie v ústach, zápal ďasien (stomatitída);
- bolesť brucha;
- horúčka (pyrexia);
- únava;
- ochorenia pečene blokujúce krvné cievy (veno-okluzívne ochorenie pečene). Medzi príznaky patria žltáčka, citlivosť pečene (pod pravými rebrami), tekutina v bruchu, zvýšenie telesnej hmotnosti;
- infekcie zapríčinené plesňami;
- abnormálne výsledky krvných testov (nízky počet lymfocytov CD34 – znížená hladina lymfocytov CD4, nízka hladina imunoglobulínov – znížená hladina imunoglobulínov);
- vysoká hladina pečeneových enzýmov v krvi (zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy). Ide o prejavy toho, že vaša pečeň nemusí fungovať normálne;
- znížená chuť do jedla;
- vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia);
- nízka hladina draslíka (hypokalémia) a fosforu (hypofosfatémia) v krvi. Ide o prejavy toho, že obličky nemusia fungovať normálne;
- bolesť kostí;
- svalová slabosť;
- nekontrolované vysoké hladiny bielych krviniek (posttransplantačná lymfoproliferatívna porucha). Možnými prejavmi sú opuchnuté lymfatické uzliny, horúčka, nočné potenie, úbytok telesnej hmotnosti, únava, celkový diskomfort;
- bolesť hlavy;
- akútne poškodenie obličiek; Medzi prejavy toho, že vaše obličky nepracujú správne, patrí malý objem moču alebo žiadny moč, opuch nôh a chodidiel, únava, dýchavičnosť, zmätenosť, pocit nevoľnosti;
- zápal močového mechúra, ktorý vedie ku krvácaniu (hemoragická cystitída). Medzi príznaky patria krv v moči, krvné zrazeniny v moči, bolestivé močenie, horúčka, nutkanie alebo neschopnosť vymočiť sa;
- zápal pľúc [kryptogénna organizujúca pneumónia (pneumonitída) - COP]. Medzi príznaky patria dýchavičnosť, suchý kašeľ, horúčka, únava, strata chuti do jedla;
- krvácanie z nosa (epistaxa);
- krvácanie do pľúc (pľúcne alveolárne krvácanie – PAH). Medzi príznaky patria kašeľ, horúčka, bolesť na hrudníku, vykašliavanie krvi;
- zablokovanie krvného obehu v pľúcach (pľúcna embólia). Medzi prejavy patria náhla dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, úzkosť, horúčka, kašeľ;
- kožná vyrážka (makulo-papulárna vyrážka);

- poškodenie najmenších krvných ciev (mikroangiopatia); Medzi príznaky patria bolesť na hrudníku, nepríjemný pocit, dýchavičnosť, únava;
- zlyhanie transplantácie (zlyhanie štepú). Medzi príznaky patria závažné alebo časté krvácania alebo infekcie;
- vracanie, krvavá hnačka, bolesť brucha, horúčka, zimnica a bolesť hlavy môžu byť prejavom hemolyticko-uremického syndrómu (HUS).

Menej časté: *môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb*

- únava alebo slabosť, bledá pokožka a ľahké tvorenie modrín alebo krvácanie môžu byť prejavmi nízkeho počtu krviniek alebo malých krvných zrazenín (autoimunitná hemolytická anémia, cytopénia, trombotická mikroangiopatia);
- bolesť na hrudníku, nepravidelný srdcový tep, zápal alebo slabosť srdca a dýchavičnosť (angína pectoris, atriálna fibrilácia, flutter predsiení, perikarditída, dysfunkcia pravej komory);
- časté infekcie, únava a ľahká tvorba modrín alebo krvácanie môžu naznačovať zlyhanie kostnej drene alebo abnormálne bunkové gény (apláziu, cytogenetickú abnormalitu);
- strata sluchu (hypoakúzia);
- únava alebo slabosť, veľká chuť na slané jedlá môžu byť prejavmi nízkej hladiny hormónu vylučovaného nadobličkami (adrenálna insuficiencia);
- bolesť brucha alebo kŕče, hnačka alebo zápcha, úbytok telesnej hmotnosti alebo slabá chuť do jedla môžu byť prejavmi črevných problémov (análna stenóza, kolitída, enterokolitída, perforácia jejuna, malabsorpcia, pneumatóza čreva);
- opuch, únava a bolesť v ústach/črevnej výstelke (generalizovaný edém, malátnosť, zápal sliznice);
- žlté oči (žltáčka), tmavý moč môžu byť prejavmi hyperbilirubinémie;
- zmeny v krvných testoch alebo v pľúcnej či srdcovej funkcii (zvýšená alebo znížená hladina bilirubínu v krvi, znížená difúzna kapacita pre oxid uhoľnatý, pozitívny test na CMV, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, znížená hladina hemoglobínu, znížený počet neutrofilov);
- smäd alebo sucho v ústach, závraty alebo zmätenosť, bolesť hlavy alebo pocit nevoľnosti môžu poukazovať na nízky obsah tekutín v tele alebo nízky obsah solí v krvi (dehydratácia, hyponatriémia);
- odumieranie kože alebo svalov (nekróza mäkkého tkaniva);
- náhla slabosť alebo necitlivosť, problémy s rečou alebo porozumením, zmätenosť môžu naznačovať mŕtvicu alebo problémy s funkciou mozgu (cievna mozgová príhoda, encefalopatia);
- zmätenosť, dezorientácia alebo opakujúce sa myšlienky/správanie (delírium, obsedantno-kompulzívna porucha);
- opuchy, znížené vylučovanie moču, vysoký krvný tlak môžu byť prejavmi malých zrazenín poškodzujúcich obličky (trombotická mikroangiopatia obmedzená na obličky);
- dýchavičnosť, bolesť na hrudníku alebo kašeľ môžu naznačovať zápal pľúc, tekutinu v pľúcach alebo kolaps pľúc [syndróm idiopatickej pneumónie (pneumonitídu), infiltráciu pľúc, pneumotorax];
- červená zapálená koža, pocit svrbenia alebo pálenia, erupcia môžu byť prejavmi ekzému, akneiformnej dermatitídy, pruritu;
- chirurgické odstránenie celého hrubého čreva alebo jeho časti (kolektómia);
- závraty, únava, rozmazané videnie a ohraničený opuch, hrčka alebo vytváranie modrín môžu byť prejavmi zníženia a nešpecifických porúch krvného tlaku, hematómu, hypotenzie, ortostatickej hypotenzie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Zemcelpro

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov a lekárnikov.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku infúzneho vaku po EXP.

Uchovávajte a prepravujte pri teplote pod $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Liek až do použitia nerozmrazujte. Použite do 1 hodiny po rozmrazení. Po rozmrazení sa liek nesmie znovu zmraziť.

Nepoužívajte tento liek, ak sú infúzne vaky poškodené alebo presakujú.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Pri zaobchádzaní s použitým liekom alebo odpadovým materiálom sa majú dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s biologickým odpadom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Zemcelpro obsahuje

Zemcelpro je kryokonzervovaný liek z alogénnych hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek, ktorý obsahuje dve bunkové zložky, konkrétne expandovanú zložku a neexpandovanú zložku, obe získané z rovnakej jednotky pupečníkovej krvi špecifickej pre pacienta.

- Expandovanú zložku, označovanú ako dorokubicel, čiže expandované CD34+ bunky, tvorí frakcia CD34+ expandovanej *ex vivo* v prítomnosti UM171. Táto zložka je zabalená v maximálne štyroch vakoch obsahujúcich najmenej $0,23 \times 10^6$ životaschopných CD34+ buniek/ml suspendovaných v roztoku dimetylsulfoxidu (DMSO).
- Neexpandovanú zložku, označovanú ako neexpandované CD34- bunky, tvorí frakcia CD34-, z ktorej CD3+ bunky predstavujú aktívnu frakciu. Táto zložka je zabalená v štyroch vakoch obsahujúcich najmenej $0,53 \times 10^6$ životaschopných CD3+ buniek/ml suspendovaných v roztoku dimetylsulfoxidu (DMSO).

Ďalšími zložkami sú roztok ľudského sérového albumínu, dimetylsulfoxid, chlorid sodný, chlorid draselný (E508), glukonát sodný (E576), octan sodný (E262) a chlorid horečnatý (E511). Pozri časť 2 „Liek Zemcelpro obsahuje sodík, draslík a dimetylsulfoxid (DMSO)“.

Ako vyzerá liek Zemcelpro a obsah balenia

Liek Zemcelpro je bunková disperzia na intravenóznú infúziu.

Zložka s expandovanými CD34+ bunkami je bezfarebná až svetložltá bunková disperzia. Zložka s neexpandovanými CD34- bunkami je červenkastá bunková infúzna disperzia.

Liek Zemcelpro sa dodáva ako jedna individuálna liečebná dávka, ktorá pozostáva až z ôsmich (8) infúzných vakov, každý s objemom 20 ml: štyri (4) vaky s neexpandovanými CD34- bunkami a až štyri (4) vaky s dorokubicelom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Cordex Biologics International Limited

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublín, Írsko

Tel.: 353 1 960 2797

E-mail: info@cordexbio.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplnujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Zemcelpro sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných obaloch.

Zemcelpro sa musí prepravovať v nádobe, ktorá uchováva liek pri teplote nižšej ako -150 °C a má sa s ním zaobchádzať vo vhodnom ochrannom odevu a rukaviciach.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Zemcelpro, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranný odev a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podávaním

Zemcelpro sa skladá z dvoch (2) alogénnych hematopoetických bunkových zložiek:

- dorokubicel (expandované CD34+ bunky)
- neexpandované CD34- bunky.

Na základe predpisu uvedeného v certifikáte o uvoľnení infúzie (RfIC) sa musí potvrdiť počet vakov dorokubicelu (1 až 4 vaky) a počet vakov s neexpandovanými CD34- bunkami (vždy 4 vaky), ktoré sa majú infúzne podať. Certifikát o uvoľnení infúzie sa vzťahuje na obidve zložky.

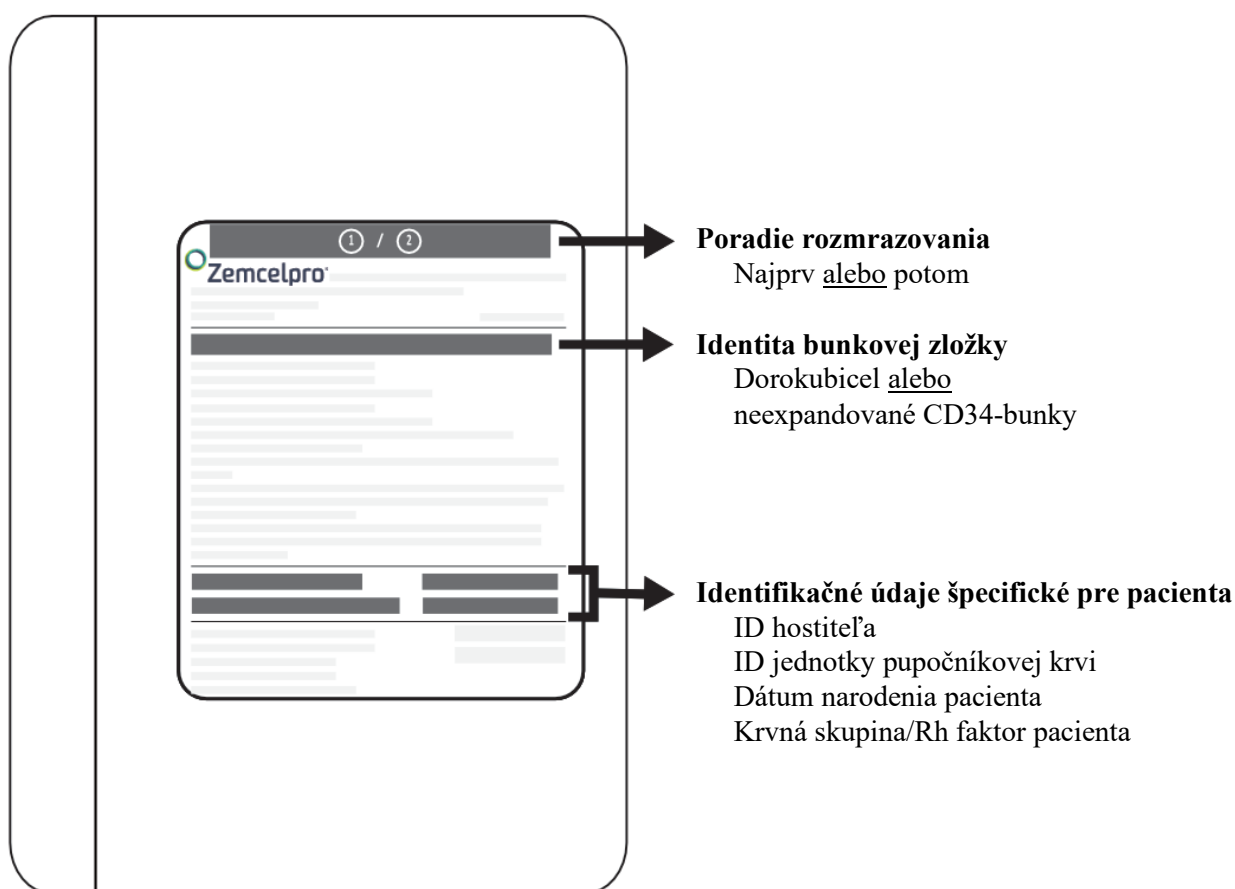
Najskôr sa infúzne podáva dorokubicel a potom neexpandované CD34- bunky. Odporúča sa, aby sa neexpandované CD34- bunky infúzne podali v ten istý deň ako dorokubicel, najneskôr však v nasledujúci deň.

Koordinujte načasovanie rozmrazenia a podanie infúzie lieku Zemcelpro nasledovne: vopred potvrdte pripravenosť pacienta na podanie infúzie a upravte čas začatia rozmrazovania lieku Zemcelpro tak, aby bol k dispozícii na podanie infúzie, keď bude pacient pripravený.

Rozmrazovanie

Pred rozmrazením lieku Zemcelpro potvrdte totožnosť pacienta a počet vakov, ktoré sa majú infúzne podať podľa certifikátu o uvoľnení infúzie (RfIC). Najprv rozmrazte všetky predpísané vaky dorokubicelu a až potom vaky s neexpandovanými CD34- bunkami. Rozmrazujte vždy len jeden (1) vak. S rozmrazovaním ďalšieho vaku počkajte, kým sa neuistíte, že bol predchádzajúci vak bezpečne podaný.

Obrázok 1: Skladovacia kazeta lieku Zemcelpro



- Vyberte skladovaciu kazetu z kryogénnej nádoby. Potvrďte i) totožnosť pacienta podľa identifikačných údajov špecifických pre pacienta na kazete a ii) identitu bunkovej zložky (dorokubiciel alebo neexpandované CD34- bunky) (obrázok 1).
- Po overení kazety ihneď vyberte infúzny vak z kazety. Potvrďte i) totožnosť pacienta pomocou identifikačných údajov špecifických pre pacienta na infúznom vaku a ii) identitu bunkovej zložky (dorokubiciel alebo neexpandované CD34- bunky) (obrázok 2).
- Pred rozmrazením skontrolujte infúzny vak, či nie je porušený alebo prasknutý. Ak je vak poškodený, jeho obsah infúzne nepodávajte.
- Infúzny vak, ktorý sa nachádza v nepriedušne uzavretom vonkajšom obale, ihneď vložte do vodného kúpeľa s teplotou 37 °C. Keď sa dosiahne polotekutá konzistencia, začnite vak jemne stláčať, až kým v ňom nezostanú žiadne kryštáliky ľadu. Úplné rozmrazenie jedného vaku trvá približne 2 – 5 minút.
- Vyberte vak z vodného kúpeľa. Po rozmrazení infúzneho vaku sa má infúzia podať čo najskôr. Preukázalo sa, že Zemcelpro je stabilný pri teplote 15 °C – 30 °C maximálne 1 hodinu. Pred infúziou Zemcelpro neriedte, nepremývajte ani z neho neodoberajte vzorky.
- Ak sa liek nepripravuje pri lôžku pacienta, prepravte ho k lôžku pri izbovej teplote v uzavretej škatuli/vrecku, aby bol liek počas prepravy chránený.

Zemcelpro infúzne nepodávajte, ak je infúzny vak poškodený alebo presakuje alebo sa zdá, že je inak porušený.

Podávanie

Na dokončenie jednorazovej dávky lieku Zemcelpro sa musí infúziou podať predpísaný počet vakov s dorokubicelom (1 až 4 vaky) a vakov s neexpandovanými CD34- bunkami (vždy 4 vaky). Celkový

počet infúzných vakov určených na podanie musí byť potvrdený na základe údajov špecifických pre pacienta uvedených v certifikáte o uvoľnení infúzie.

Najprv sa infúzne podá dorokubicel a potom neexpandované CD34- bunky. Odporúča sa, aby sa neexpandované CD34- bunky infúzne podali v ten istý deň ako dorokubicel, najneskôr však v nasledujúci deň.

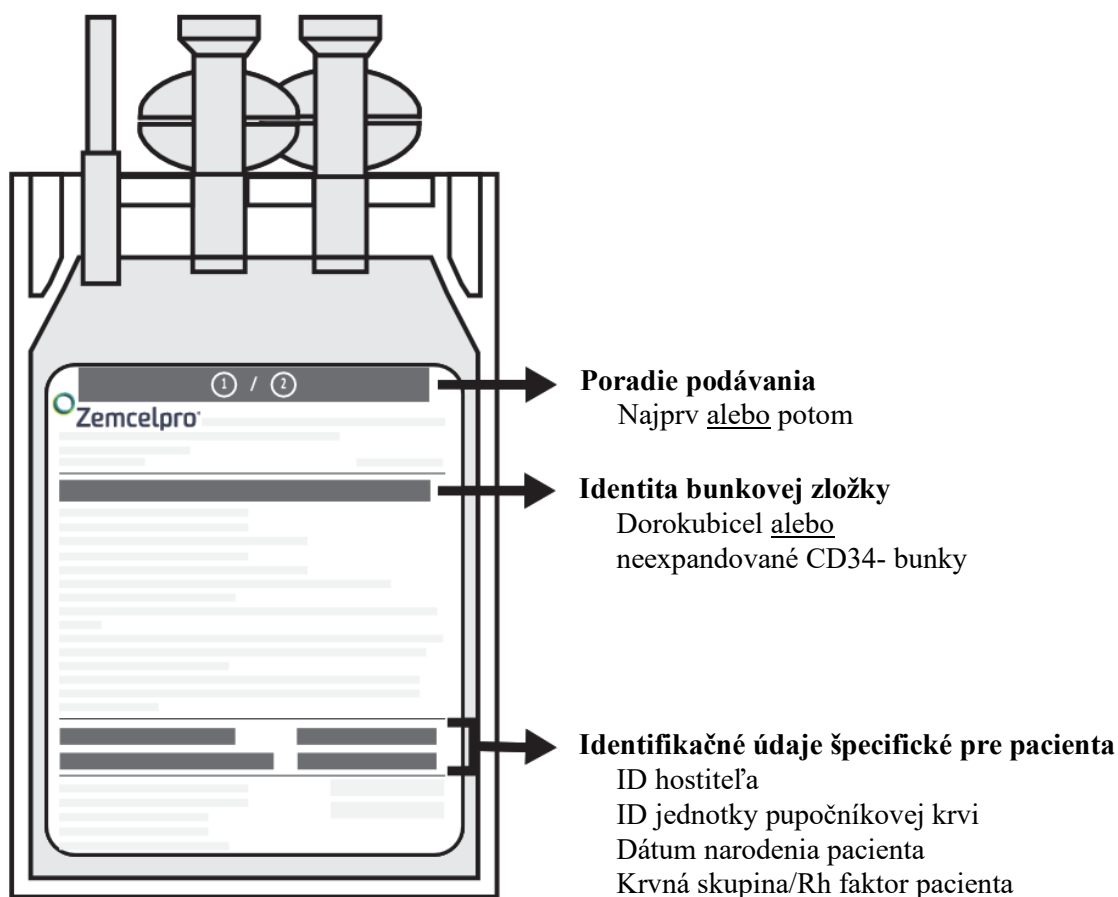
Ak sa dorokubicel nepodá, neexpandované CD34- bunky sa nesmú infúzne podať, aby sa zabránilo prípadnej nežiaducej imunitnej reakcii.

V prípade reakcie na infúziu sa odporúča podľa potreby pozastaviť infúziu a zahájiť podpornú liečbu (pozri časť 4.4).

Pred infúziou Zemcelpro neried'te, nepremývajte ani z neho neodoberajte vzorky.

Len na intravenózne použitie. Na podanie infúzie Zemcelpro sa odporúča použiť centrálny venózný prístup.

Obrázok 2: Infúzny vak lieku Zemcelpro



- Pripravte si infúzny materiál. Musí sa použiť hadička bez latexu so štandardným infúznym filtrom (170 – 260 µm). NEPOUŽÍVAJTE filter, ktorý znižuje počet leukocytov.
- Potvrďte i) totožnosť pacienta podľa identifikačných údajov pacienta na vaku a ii) identitu bunkovej zložky (dorokubicel alebo neexpandované CD34- bunky) (obrázok 2).
- Odstráňte vonkajší obal a skontrolujte obsah rozmrazeného infúzneho vaku, či neobsahuje akékoľvek viditeľné zhluky buniek. Ak sú prítomné viditeľné zhluky buniek, jemne obsah vaku premiešajte. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným miešaním. Zvyšné zhluky sa pred infúziou účinne odstránia filtráciou.

- Rozmrazený a skontrolovaný vak sa musí okamžite podať infúziou s gravitačným prietokom približne 10 až 20 ml za minútu. Zemcelpro je stabilný pri teplote 15 °C – 30 °C po dobu až 1 hodiny po rozmrazení.
 - Hadičku pred infúziou naplňte injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
 - Infúzne podajte celý obsah infúzneho vaku (20 ml na vak).
 - Spätným naplnením dvakrát vypláchnite infúzny vak s 10 ml až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo, že sa pacientovi podajú všetky bunky.
- Rovnaký postup podania infúzie sa musí opakovať aj v prípade ostatných vakov. S rozmrazovaným a infúznym podaním ďalšieho vaku počkajte, kým sa neuistíte, že bol predchádzajúci vak bezpečne podaný.

Zemcelpro infúzne nepodávajte, ak je infúzny vak poškodený alebo presakuje alebo sa zdá, že je inak porušený.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Zemcelpro, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Zemcelpro (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.