

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabilnih celic CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Zemcelpro so krioprezervirane alogene hematopoetske matične in progenitorske celice za zdravljenje, ki vsebuje dve celični komponenti, in sicer ekspanzirano in neekspanzirano komponento, obe pa sta pridobljeni iz iste enote popkovnične krvi za posameznega bolnika.

Ekspanzirana komponenta, imenovana dorokubicele, ki so ekspanzirane celice CD34+, je sestavljena iz frakcije CD34+ ekspanzirane *ex-vivo* v prisotnosti UM171.

Neekspanzirana komponenta, imenovana neekspanzirane celice CD34–, je sestavljena iz frakcije CD34–, iz katere so celice CD3+ aktivna frakcija.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Dorokubicele

Ena infuzijska vrečka zdravila Zemcelpro za posameznega bolnika vsebuje v koncentraciji, odvisni od serije, obogatene populacije z UM171 ekspanzirane *ex-vivo* CD34+ celice. Zdravilo je pakirano v največ štiri infuzijske vrečke, ki vsebujejo disperzijo za infundiranje z najmanj $0,23 \times 10^6$ viabilnih celic CD34+/ml, suspendiranih v raztopini dimetilsulfoksida (DMSO).

Ena infuzijska vrečka vsebuje 20 ml disperzije za infundiranje.

Neekspanzirane celice CD34–

Ena infuzijska vrečka za posameznega bolnika vsebuje v koncentraciji, odvisni od serije, neekspanzirane celice CD34–. Zdravilo je pakirano v štiri infuzijske vrečke, ki vsebujejo disperzijo za infundiranje z najmanj $0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, suspendiranih v raztopini dimetilsulfoksida (DMSO).

Ena infuzijska vrečka vsebuje 20 ml disperzije za infundiranje.

Kvantitativne informacije

Kvantitativne informacije za vsako celično komponento zdravila, vključno s koncentracijo celic, ki je odvisna od serije, in številom infuzijskih vrečk, ki jih je treba dati, so navedene v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC – Release for infusion certificate), priloženem zdravilu. Obstaja samo en certifikat RfIC za obe celični komponenti (glejte poglavje 6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo vsebuje največ 477 mg natrija, 50 mg kalija in 10 % v/v dimetilsulfoksida na odmere (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Dorokubicel

Brezbarvna do rahlo rumena disperzija za infundiranje.

Neekspandirane celice CD34–

Rdečkasta celična disperzija za infundiranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zemcelpro je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s hematološkimi malignomi, pri katerih je potrebna alogenska presaditev hematopoetskih matičnih celic po mieloablativnem kondicioniranju, za katere ni na voljo druge vrste primernih donorskih celic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zemcelpro mora v kvalificiranem transplantacijskem centru s strokovnim znanjem na področju presaditve hematopoetskih matičnih celic uporabljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignomov.

Odmerjanje

Zdravljenje je sestavljeno iz enega odmerka za infundiranje, ki vsebuje disperzijo za infundiranje ekspandiranih celic CD34+ v eni do štirih infuzijskih vrečkah in neekspandiranih celic CD34– v štirih infuzijskih vrečkah.

Ciljni odmerek je $0,4$ do $7,5 \times 10^6$ viabilnih celic CD34+/kg pri ekspandirani celični komponenti CD34+ (dorokubicel) in $\geq 0,52 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/kg pri neekspandirani komponenti celic CD34–.

Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).

Izbira enote popkovnične krvi

Z eritrociti osiromašeno enoto popkovnične krvi (CBU) za ekspanzijo mora izbrati zdravnik, ki predpiše zdravilo, pri čemer mora upoštevati minimalne zahteve za ujemanje in odmerjanje človeških levkocitnih antigenov (HLA – human leukocyte antigen) (tj. število celic CD34 pred zamrzovanjem $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg in skupno število jedrnih celic (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Priporočljivo je ujemanje za vsaj štirih od šestih HLA (antigeni HLA-A, antigeni HLA-B in aleli HLA-DRB1) s ciljnim ujemanjem šestih od osmih HLA (tipizacija z visoko ločljivostjo). Podatki o tipizaciji HLA in vsebnosti jedrnih celic za vsako posamezno enoto popkovnične krvi, ki se uporabi kot vhodna snov pri izdelavi zdravila Zemcelpro, so na voljo v priloženem certifikatu o sprostitvi za infundiranje.

Predhodno zdravljenje z mieloablativnim kondicioniranjem (limfodeplecijska kemoterapija)

Uporabiti je treba ustrezen režim mieloablativnega kondicioniranja v skladu z uradnimi smernicami.

Izbrani režim mora biti visoke ali srednje intenzivnosti, tj. z oceno intenzivnosti kondicioniranja presaditve (TCI – transplant conditioning intensity) 2,5 in več. Režim kondicioniranja se ne sme uvesti, preden se v transplantacijskem centru ne potrdi razpoložljivost zdravila Zemcelpro za posameznega za bolnika.

Vključitev antitimocitnega globulina (ATG – anti-thymocyte globulin) ni priporočljiva kot del režima kondicioniranja (glejte poglavje 4.5).

Profilaktično in podporno zdravljenje za preprečevanje zapletov po presaditvi

Profilaktično in podporno zdravljenje za preprečevanje zapletov po presaditvi (npr. bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – Graft-versus-Host Disease), okužba) je treba izvajati v skladu z uradnimi smernicami. Najprimernejša profilaksa bolezni presadka proti gostitelju je kombinacija takrolimusa in mofetilmikofenolata.

V obdobju takoj po presaditvi je za zmanjšanje tveganja za nevtropenijo in okužbo priporočljivo dajanje faktorja, ki stimulira kolonije granulocitov (glejte poglavje 4.4).

Premedikacija

Priporočljivo je, da se 30–60 minut pred infundiranjem obeh frakcij zdravila Zemcelpro uporabi premedikacija z antipiretiki, antagonisti histamina in antiemetiki v skladu z lokalnimi uradnimi smernicami, da se zmanjša možnost reakcije, povezane z infundiranjem. Poleg tega je pred dajanjem neekspandirane komponente CD34– zdravila Zemcelpro priporočljiva tudi premedikacija s kortikosteroidi, da se zmanjša možnost reakcije, povezane z infundiranjem, v primeru večje histokompatibilnosti HLA.

Posebne populacije

Starejše osebe

Varnost in učinkovitost zdravila Zemcelpro pri starejši populaciji (starejših od 65 let) nista bili dokazani.

Okvara ledvic

Uporaba zdravila Zemcelpro pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila raziskana. Za določitev primernosti za presaditev je treba bolnike oceniti glede okvare ledvic.

Okvara jeter

Uporaba zdravila Zemcelpro pri bolnikih z okvaro jeter ni bila raziskana. Za določitev primernosti za presaditev je treba bolnike oceniti glede okvare jeter.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zemcelpro pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Za popoln enkratni odmerek zdravila Zemcelpro je treba infundirati predpisano število vrečk dorokubicela (1 do 4 vrečke) in neekspandiranih celic CD34– (vedno 4 vrečke). Potrditi je treba, da se skupno število infuzijskih vrečk, ki jih je treba uporabiti, ujema s podatki o posameznem bolniku na certifikatu o sprostivni zdravila za infundiranje.

Najprej je treba infundirati dorokubicel, nato pa še neekspandirane celice CD34–. Neekspandirane celice CD34– je priporočljivo infundirati isti dan kot dorokubicel, vendar najpozneje naslednji dan.

Če se dorokubicel ne uporabi, se neekspandiranih celic CD34– ne sme infundirati, da se prepreči kakršna koli neželena imunska reakcija.

V primeru reakcije na infundiranje je priporočljivo infundiranje začasno prekiniti in po potrebi uvesti podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Zemcelpro pred infundiranjem ne redčite, ne perite ali vzorčite.

Samo za intravensko uporabo. Za infundiranje zdravila Zemcelpro je priporočljiv centralni venski dostop.

- Pripravite pripomočke za infundiranje. Uporabiti je treba cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 µm). NE uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.
- Potrdite, da se i) identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na vrečki in ii) identiteto celične komponente (dorokubice ali neekspandirane celice CD34–).
- Odstranite ovojnino in preglejte vsebino odtaljene infuzijske vrečke glede morebitnih vidnih celičnih skupkov. Če so prisotni vidni celični skupki, nežno premešajte vsebino vrečke; majhni skupki celičnega materiala bi se morali z nežnim ročnim mešanjem razpršiti. Preostali skupki se pred infuzijo učinkovito odstranijo s filtracijo.
- Odtaljeno in pregledano vrečko je treba takoj infundirati s hitrostjo približno 10 do 20 ml na minuto s pomočjo gravitacijskega pretoka. Zdravilo Zemcelpro je stabilno pri temperaturi od 15 °C do 30 °C največ eno uro po koncu odtaljevanja.
 - Cevko pred infundiranjem napolnite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
 - Infundirajte celotno vsebino infuzijske vrečke (20 ml na vrečko).
 - Infuzijsko vrečko dvakrat sperite z 10 ml do 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje s povratnim polnjenjem, da se vse celice infundirajo v bolnika.
- Postopek infundiranja je treba ponoviti tudi za preostale vrečke. Počakajte, da se naslednja vrečka odtali in je ne infundirajte, dokler ne potrdite, da je bila prejšnja vrečka varno uporabljena.

Zdravila Zemcelpro ne infundirajte, če je infuzijska vrečka poškodovana ali pušča ali se zdi, da je kako drugače oporečna.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Upoštevati je treba kontraindikacije za mieloablativno kemoterapijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Prenos povzročitelja okužbe

Obstaja tveganje prenosa povzročiteljev okužb. Virusni testi, ki se izvajajo na enotah popkovnične krvi, so za virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV) 1 in HIV 2, hepatitis B in hepatitis C, humani limfotropni virus T-celice (HTLV) I in HTLV II, sifilis in citomegalovirus (CMV). Specifični virusi matere so lahko dokumentirani kot del zdravstvene anamneze, kot so transmisivna spongiformna encefalopatija (TSE), virus Epstein-Barr (EBV), toksoplazma, hepatitis E (HEV) in malarija. Banke popkovnične krvi dokumentirajo tudi, ali so pri dojenčku kakršne koli ugotovitve, ki bi kazale na bolezen, ki bi se lahko prenesla z dajanjem enote popkovnične krvi.

Rezultati testov so na voljo v priloženi dokumentaciji o zdravilu.

Zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Zemcelpro, morajo zato bolnike po zdravljenju spremljati

glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Zemcelpro, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic.

Preobčutljivostne reakcije

Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, so lahko posledica sestavin, ki jih vsebuje zdravilo Zemcelpro, npr. dimetilsulfoksid. Reakcije je treba ustrezno obravnavati v skladu z uradnimi smernicami.

Okužbe

Po infundiranju zdravila Zemcelpro so se pri bolnikih pojavile resne okužbe, vključno z življenjsko nevarnimi ali smrtnimi okužbami (glejte poglavje 4.8). Povprečni čas pojava simptomov je bila 109 dni po presaditvi, z nekaj zapoznelimi dogodki (v razponu 0–945). Bolnike je treba obvestiti o pomembnosti takojšnjega obveščanja lečečega zdravnika o znakih okužbe. Bolnike je treba z ustreznimi diagnostičnimi testi spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti v skladu z uradnimi smernicami. Po potrebi je treba dajati profilaktične antibiotike, in opraviti nadzorno testiranje pred in po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro (glejte poglavje 4.2).

Bolezen presadka proti gostitelju

Po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro so se pojavili smrtni in življenjsko nevarni dogodki akutne in kronične bolezni presadka proti gostitelju (glejte poglavje 4.8). Bolezen presadka proti gostitelju po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro se ne razlikuje od standardne alogenske presaditve matičnih celic, pri čemer se mediana pojavi pri 40 dneh po presaditvi, 93 % pa izzveni povprečno v 18 dneh. Priporočljivo je spremljanje bolnikov glede znakov bolezni presadka proti gostitelju in ustrezno zdravljenje v skladu z uradnimi smernicami. Po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro je treba razmisliti o profilaktični in podporni oskrbi. Najprimernejša profilaksa za bolezen presadka proti gostitelju je kombinacija takrolimusa in mofetilmikofenolata.

Sindrom presaditve

Med kliničnimi preskušnji z zdravilom Zemcelpro so poročali o življenjsko nevarnih primerih sindroma presaditve (glejte poglavje 4.8), ki so se pojavili v povprečju 13 dni po presaditvi. Spremljati je treba pojav nepojasnjene zvišane telesne temperature, izpuščajev, hipoksemije, pridobivanja telesne mase in pljučnih infiltratov v obdobju pred prejemom presadka. Bolnike je treba zdraviti v skladu z uradnimi smernicami s kortikosteroidi takoj, ko je sindrom presaditve dokazan za ublažitev simptomov. Če se sindrom presaditve ne zdravi, lahko napreduje v odpoved več organov in smrt.

Odpoved presadka

Med kliničnimi preskušnji z zdravilom Zemcelpro so poročali o smrtno nevarnih primerih odpovedi presadka, ki so bili opredeljeni kot nezmožnost doseganja absolutnega števila nevtrofilcev, večjega od 500 na mikroliter krvi do 42. dne po presaditvi (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede laboratorijskih znakov hematopoetskega okrevanja.

Ker lahko vpliva na prijetje popkovničnih krvnih celic, uporaba ATG ni priporočljiva v okviru režima kondicioniranja in pred vsaditvijo. Za zmanjšanje tveganja za nevtropenijo in okužbo je treba uporabiti faktor, ki spodbuja nastajanje kolonij granulocitov (G-CSF), in sicer 5 µg/kg/dan z začetkom od enega do tri dni po presaditvi, dokler število nevtrofilcev ne doseže 1 000 na mikroliter krvi (glejte poglavje 4.2).

Pljučna alveolarna krvavitev (PAH)

Pljučna alveolarna krvavitev je dobro dokumentiran neželeni učinek pri bolnikih, ki jih zdravijo z zdravilom Zemcelpro. Poročali so o primerih pljučne alveolarne krvavitve, ki so se pojavili v povprečju 22 dni po presaditvi, vključno s smrtnimi dogodki (glejte poglavje 4.8). Zanja so značilni razvoj dispneje, zvišana telesna temperatura, včasih hemoptiza, multifokalni infiltrati na rentgenskem slikanju prsnega koša in hitro napredovanje do respiratorne odpovedi. Priporočljivo je spremljanje bolnikov glede znakov pljučne alveolarne krvavitve in ustrezno zdravljenje v skladu z uradnimi smernicami.

Pnevmonitis

Pnevmonitis, kot je sindrom idiopatske pljučnice (IPS) ali kriptogena organizirajoča pljučnica (COP), je dobro dokumentiran dogodek po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro. V kliničnih preskušanjih zdravila Zemcelpro so poročali o primerih pnevmonitisa, vključno s smrtnimi dogodki (glejte poglavje 4.8). Tako sindrom idiopatske pljučnice kot kriptogena organizirajoča pljučnica se običajno kaže s kratko sapo, kašljem in včasih zvišano telesno temperaturo. Medtem ko se sindrom idiopatske pljučnice običajno pojavlja v povprečju na dan +22 po presaditvi, kar je delno povezano z režimom kondicioniranja pred presaditvijo, se kriptogena organizirajoča pljučnica običajno pojavi od tri do šest mesecev po presaditvi. Priporočljivo je spremljanje bolnikov glede znakov pnevmonitisa in ustrezno zdravljenje v skladu z uradnimi smernicami.

Limfoproliferativna bolezen po presaditvi (PTLD – Post-transplant lymphoproliferative disorder)

Limfoproliferativna bolezen po presaditvi (PTLD) je neželeni učinek, ki so ga opazili pri bolnikih po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro. Pri bolnikih, ki so jim v kliničnih preskušanjih opravili presaditev z zdravilom Zemcelpro, so poročali o primerih PTLD (glejte poglavje 4.8). PTLD je ena najpogostejših malignih bolezni po presaditvi, v večini primerov povezana z okužbo celic B z virusom Epstein-Barr (EBV), bodisi kot posledica reaktivacije virusa po presaditvi bodisi kot posledica primarne okužbe s tem virusom. Pri bolnikih z vztrajnimi citopenijami je lahko potrebno stalno spremljanje krvi za prisotnost virusa Epstein-Barr v DNK. PTLD je treba ustrezno obravnavati v skladu z uradnimi smernicami.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Po infuziji zdravila Zemcelpro se lahko pojavijo reakcije, povezane z infundiranjem. Te reakcije se pojavijo predvsem med začetnimi infuzijami, zanje pa so značilni rdečica, izpuščaj, zvišana telesna temperatura, okorelost, mrzlica, dispneja, blaga in/ali huda hipotenzija z bronhospazmi, motnjami delovanja srca in/ali anafilaksijo.

Premedikacija z antipiretiki, histaminskimi antagonisti, antiemetiki in kortikosteroidi lahko zmanjša pojavnost in intenzivnost reakcij, povezanih z infundiranjem. Med in po dajanju zdravila Zemcelpro je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov reakcij, povezanih z infundiranjem. Ko se pojavi takšna reakcija, začasno ustavite infundiranje in po potrebi uvedite podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.2). Nadaljevanje infundiranja mora biti v skladu z uradnimi smernicami.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je dobro dokumentiran dogodek, o katerem so poročali po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro in ki je lahko povezan s krajšim preživetjem. O tem so poročali pri 19 % bolnikov, pri katerih je bila opravljena presaditev z zdravilom Zemcelpro (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je spremljanje bolnikov glede laboratorijskih dokazov hipogamaglobulinemije in ustrezno zdravljenje v skladu z uradnimi smernicami.

Venookluzivna bolezen

Venookluzivna bolezen je dobro dokumentiran dogodek, o katerem včasih poročajo po presaditvi krvotvornih matičnih celic. V kliničnih preskušanjih zdravila Zemcelpro so poročali o redkih primerih venookluzivne bolezni (glejte poglavje 4.8, preglednica 1), vključno z enim smrtnim dogodkom. Ker

se ne razlikuje od običajne presaditve krvotvornih matičnih celic, je priporočljivo spremljanje bolnikov glede znakov venookluzivne bolezni in ustrezno zdravljenje v skladu z uradnimi smernicami.

Hemolitično-uremični sindrom

Hemolitično-uremični sindrom je dobro dokumentiran dogodek, o katerem včasih poročajo po presaditvi krvotvornih matičnih celic. V kliničnih preskušanjih zdravila Zemcelpro so poročali o redkih primerih atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (glejte poglavje 4.8, preglednica 1). Čeprav se to ne razlikuje od običajne presaditve krvotvornih matičnih celic, je priporočljivo spremljanje bolnikov glede znakov hemolitično-uremičnega sindroma in ustrezno zdravljenje v skladu z uradnimi smernicami.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 477 mg natrija na odmerek, kar ustreza 24 % največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1,3 mmol (50 mg) kalija na odmerek.

Dimetilsulfoksid (DMSO)

To zdravilo vsebuje 17,6 g dimetilsulfoksida na odmerek. Za odraslo osebo s telesno maso 70 kg predstavlja infundirani dimetilsulfoksid 25 % največjega dnevnega priporočenega odmerka 1 g dimetilsulfoksida/kg.

Znano je, da ta pomožna snov lahko povzroči anafilaktično reakcijo po parenteralni uporabi. Vse bolnike je treba med infundiranjem skrbno opazovati.

Teoretična tveganja, povezana z darovalcem

Čeprav klinične izkušnje tega ne podpirajo, se lahko po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro pojavijo klonska hematopoeza in tveganja, povezana z darovalcem (npr. malignomi ali dedne genetske motnje). Bolnike je treba ustrezno spremljati v skladu z uradnimi smernicami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro niso preučili. Iz previdnostnih razlogov se cepljenje z živimi cepivi ne priporoča najmanj šest tednov pred začetkom režima kondicioniranja in do imunskega okrevanja po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro.

Antitimocitni globulin (ATG)

Uporaba antitimocitnega globulina ni priporočljiva v okviru režima kondicioniranja in pred presaditvijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Za tveganja povezana z mieloablativnim kondicioniranjem, ki je potrebno pred uporabo zdravila Zemcelpro in sočasnim svetovanjem, je treba prebrati informacije o zdravilu za zdravljenje z mieloablativnim kondicioniranjem.

Ženske v rodni dobi

Bolnice v rodni dobi morajo imeti v 30 dneh pred zdravljenjem z zdravilom Zemcelpro negativen serumski test nosečnosti in morajo biti pripravljene uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Za priporočilo glede trajanja kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro ni dovolj podatkov o izpostavljenosti. Moški in ženske v rodni dobi, ki so prejeli zdravilo Zemcelpro, morajo uporabljati učinkovite metode kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi dorokubicela pri nosečnicah ni. Študije na živalih z dorokubicelom za oceno, ali lahko pri nosečnicah povzroči škodo plodu (glejte poglavje 5.3), niso bile izvedene. Zdravila Zemcelpro ne smejo uporabljati nosečnice ali ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se dorokubicel izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Zemcelpro med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu dorokubicela na plodnost pri ljudeh ali živalih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, ali zdravilo Zemcelpro vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker lahko kondicioniranje, profilaktično in podporno zdravljenje, ki se uporablja v povezavi z zdravilom Zemcelpro, povzročijo utrujenost in vplivajo na duševno zdravje, se bolnikom priporoča, naj se v tem začetnem obdobju vzdržijo vožnje in opravljanja nevarnih poklicev ali dejavnosti, kot je upravljanje težkih ali potencialno nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali višje so bili limfopenija (46,6 %), okužbe (44,8 %), anemija (44,0 %), nevtropenija (35,3 %), trombocitopenija (31,9 %), levkopenija (20,3 %), hipogamaglobulinemija (18,1 %), febrilna nevtropenija (15,5 %), hipertenzija (12,9 %), sindrom presaditve (11,2 %) in pljučnica (11,2 %). V skladu z merili NIH so o akutni bolezni presadka proti gostitelju poročali pri 60,0 % bolnikov, o kronični bolezni presadka proti gostitelju pa pri 16,0 % bolnikov.

Smrtni neželeni učinki so se pojavili pri 7,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zemcelpro, vključno z okužbami (2,6 %, vključno s sepso (0,9 %), enterokokno okužbo (0,9 %), pljučnico (0,9 %), akutno boleznijo presadka proti gostitelju (1,7 %), pljučno alveolarno krvavitvijo (1,7 %), sindromom idiopatske pljučnice (0,9 %), kriptogeno organizirajočo pljučnico (0,9 %) in pljučno hipertenzijo (0,9 %)).

Seznam neželenih učinkov

Pogostost neželenih učinkov zdravila Zemcelpro, navedena v preglednici 1, temelji na združenih podatkih iz petih študij (001, 002, 003, 004 in 007) pri 116 bolnikih, ki so prejeli odmerek zdravila Zemcelpro in so jih spremljali v povprečju 24 mesecev. Pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih študij temeljijo na pogostnostih neželenih učinkov zaradi vseh vzrokov, pri katerih ima lahko del dogodkov zaradi neželenega učinka druge vzroke.

Skupna terminološka merila za neželene učinke (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) stopnje 3 ali višje in neobičajni neželeni učinki stopnje 1–2 so predstavljeni spodaj. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. V vsakem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki CTCAE, opaženi v kliničnih študijah z zdravilom Zemcelpro, predstavljeni po organskih sistemih

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	limfopenija anemija nevtropenija trombocitopenija levkopenija febrilna nevtropenija
Občasni	avtoimunska hemolitična anemija trombocitopenija trombotična mikroangiopatija
Srčne bolezni	
Občasni	angina pectoris atrijska fibrilacija atrijska undulacija perikarditis disfunkcija desnega prekata
Prirojene in dedne genetske okvare	
Občasni	aplazija citogenetska nepravilnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	naglušnost
Bolezni endokrinega sistema	
Občasni	insuficienca nadledvične žleze
Bolezni prebavil	
Pogosti	driska navzeja stomatitis bolečine v trebuhu
Občasni	analna stenoza kolitis enterokolitis perforacija jejunuma malabsorpcija intestinalna pnevmatoza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	pireksija utrujenost
Občasni	generaliziran edem splošno slabo počutje vnetje sluznice
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	venookluzivna bolezen jeter
Občasni	hiperbilirubinemija
Bolezni imunskega sistema	
Zelo pogosti	akutna bolezen presadka proti gostitelju (stopnja II–III)*

	hipogamaglobulinemija sindrom presaditve kronična bolezen presadka proti gostitelju **
infekcijske in parazitske bolezni***	
Zelo pogosti	bakterijske okužbe (vključno s pljučnicami) virusne okužbe
Pogosti	glivične okužbe neopredeljene okužbe
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti	odpoved presadka
Preiskave	
Pogosti	zmanjšanje števila limfocitov CD4 zvišana raven alanin aminotransferaze znižane vrednosti imunoglobulinov zvišana raven aspartat aminotransferaze
Občasni	zvišana vrednost bilirubina v krvi znižana vrednost bilirubina v krvi zmanjšana sposobnost za difuzijo ogljikovega monoksida pozitiven test na CMV podaljšan interval QT na elektrokardiogramu zmanjšanje vrednosti hemoglobina zmanjšanje števila nevtrofilcev
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	zmanjšan apetit hipokaliemija hiperglikemija hipofosfatemija
Občasni	dehidracija hiponatriemija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	bolečine v kosteh mišična oslabelost
Občasni	nekroza mehkega tkiva
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme	
Pogosti	limfoproliferativna bolezen po presaditvi.
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol
Občasni	cerebrovaskularni dogodek encefalopatija
Psihiatrične motnje	
Občasni	delirij obsesivno-kompulzivna motnja
Bolezni sečil	
Pogosti	hemolitično-uremični sindrom (HUS) akutna okvara ledvic hemoragični cistitis
Občasni	ledvična omejena trombotična mikroangiopatija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	kriptogena organizirajoča pljučnica epistaksa pljučna alveolarna krvavitev pljučna hipertenzija pljučna embolija
Občasni	sindrom idiopatske pljučnice (pnevmonitis) infiltracija pljuč

	pnevmotoraks
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	makulopapulozni izpuščaj
Občasni	akneiformni dermatitis ekcem pruritus
Kirurški in medicinski postopki	
Občasni	kolektomija
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipertenzija
Pogosti	mikroangiopatija
Občasni	znižane in nespecifične motnje krvnega tlaka hematom hipotenzija ortostatska hipotenzija

*V skladu z merili NIH (45,7 % razreda II, 10,3 % razreda III in 0,9 % razreda IV aGvHD po 100 dneh po presaditvi).

**V skladu z merili NIH (7,8 % zmerna in 5,2 % zmerna do huda cGvHD po enem letu po presaditvi).

***Predstavljene okužbe in infestacije odražajo skupinske izraze na visoki ravni.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Po infundiranju zdravila Zemcelpro so se pojavile hude okužbe, vključno z življenjsko nevarnimi in smrtnimi okužbami. Skupna pojavnost okužb po presaditvi stopnje ≥ 3 po lestvici CTCAE je bila 75,0 % (62,1 % hude, 6,0 % smrtno nevarne in 6,9 % smrtne). Vzroki so bili bakterijskega (52,6 %, pri čemer sta bili sepsa in pljučnica najpogostejši), virusnega (45,7 %, pri čemer so bili najpogostejši virus Epstein-Barr, citomegalovirus, koronavirus in adenovirus), glivičnega (9,5 %) ali neopredeljenega (8,6 %) izvora. Njegov pojav je zelo razširjen z mediano 109 dni po presaditvi. Večina okužb je bila odpravljena v povprečju 13 dni. Okužbe s smrtnim izidom vključujejo sepsa, septični šok in pljučnico. Priporočila za zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

Sindrom presaditve

O sindromu presaditve so poročali pri 11,2 % (13/116) bolnikov, pri katerih je bila opravljena presaditev z zdravilom Zemcelpro, s pojavnostjo 8,6 % brez hudih primerov pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom/SDT kot profilakso GvHD. Povprečni čas nastopa simptomov je bil 13 dni po presaditvi (razpon: 8–25). V vseh primerih so bolniki okrevali s kortikosteroidnim zdravljenjem v povprečju po petih dneh (razpon: 1–18. Glejte poglavje 4.4 za priporočila za obvladovanje.

Pljučna alveolarna krvavitev

O pljučni alveolarni krvavitvi so poročali pri treh (2,6 %) bolnikih, pri katerih so opravili presaditev z zdravilom Zemcelpro, s povprečnim časom nastopa 22 dni po presaditvi (razpon: 20–355). Medtem ko je en bolnik okrevl po devetih dneh, sta dva bolnika kljub ustreznemu zdravljenju umrla. Priporočila za zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

Pnevmonitis

O pnevmonitisu so poročali pri osmih (6,9 %) bolnikih, pri katerih so opravili presaditev z zdravilom Zemcelpro, s povprečnim časom nastopa 157 dni po presaditvi (razpon: 7–283). Primeri so vključevali tri sindrome idiopatske pljučnice (IPS) (2,6 %), štiri kriptogene organizirajoče pljučnice (3,4 %) (COP) in en neopredeljen pnevmonitis (0,9 %). Okrevanje je bilo doseženo pri 66,7 % primerov, pri čemer je bilo povprečno trajanje zdravljenja 29 dni (razpon: 9–201). Dva bolnika (1,7 %) (eden s sindromom idiopatske pljučnice in eden s kriptogeno organizirajočo pljučnico) sta podlegla bolezni. Priporočila za zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

Limfoproliferativna bolezen po presaditvi.

O limfoproliferativni bolezni po presaditvi so poročali pri treh (2,6 %) bolnikih, pri katerih so opravili presaditev z zdravilom Zemcelpro, s povprečnim časom nastopa 90 dni po presaditvi (razpon: 70–

112). Vsi so okrevali po zdravljenju z rituksimabom v povprečju po 39 dneh (razpon: 33–157). Priporočila za zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

Bolezen presadka proti gostitelju

Na splošno je pojavnost akutne in kronične bolezni presadka proti gostitelju znašala 66,4 % oziroma 14,7 %. Po 100 dneh po presaditvi so o akutni bolezni presadka proti gostitelju stopnje II, III in IV poročali pri 52,0 %, 11,8 % oziroma 1,0 %. Podobno so o blagih in zmernih primerih kronične bolezni presadka proti gostitelju poročali eno leto po presaditvi, in sicer pri 12,9 % oziroma 8,6 %. Večino primerov je mogoče obvladati z zdravljenjem na osnovi kortikosteroidov v povprečju po 18 (0–321) dneh, vendar sta dva (1,7 %) bolnika umrla zaradi okužb, povezanih z boleznijo presadka proti gostitelju. Pri zdravljenju bolezni presadka proti gostitelju je treba upoštevati smernice lokalne ustanove (glejte poglavje 4.4 za priporočila za zdravljenje).

Odpoved presadka

O odpovedi presadka so poročali pri 5,2 % bolnikov, pri katerih so opravili presaditev z zdravilom Zemcelpro, ter so imeli povprečni čas nastopa 26,5 dneva po presaditvi (razpon: 7–28). Reševalno zdravljenje je bilo s povprečnim časom trajanja 23 dni (razpon: 7–32) pri vseh bolnikih razen enega, ki je umrl zaradi nepovezanega nerelapsnega smrtnega dogodka, preden je bil rešen.

Dolgotrajne citopenije

Dolgotrajne citopenije, vključno z nevtropenijo (64,7 %), trombocitopenijo (63,8 %), levkopenijo (62,9 %), limfopenijo (61,2 %) in anemijo (56,9 %), so po režimu miceloablativega kondicioniranja zelo pogoste. Priporočila za zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

Pediatrična populacija

Čeprav so podatki omejeni, je varnostni profil podoben kot pri odraslih (neželeni učinki zdravila s pogostnostjo ≥ 20 %: anemija, zmanjšan apetit, febrilna nevtropenija, slabost, stomatitis in epistaksa). Povprečni čas spremljanja sedmih mesecev ne omogoča nadaljnje razlage kliničnih izidov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Tveganje prevelikega odmerka je omejeno. Med kliničnimi preskušnji ni bilo primerov prevelikega odmerjanja.

Vse štiri vrečke neekspandirane komponente celic CD34–, ki nastanejo pri proizvodnji zdravila Zemcelpro, se vedno infundirajo. Samo v zelo redkih okoliščinah bo v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje navedeno, da se ne uporabijo vse štiri vrečke ekspandirane komponente celic CD34+ (dorokubicel), ki nastanejo pri proizvodnji zdravila Zemcelpro. Če tega ne bi dosledno upoštevali, je lahko preveliko odmerjanje dorokubicela povezano s povečanim tveganjem za reakcije, povezane z infundiranjem, in sindrom presaditve. Bolnike je treba spremljati glede pojava tovrstnih dogodkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nadomestki krvi in perfuzijske raztopine, druga zdravila iz krvi.
Oznaka ATC: B05AX04

Mehanizem delovanja

Dorokubicel je krioprezervirano z UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-4-il)cikloheksan-1,4-diamin dihidrobromid) ekspandiranimi alogenimi hematopoetskimi progenitorskimi celicami za zdravljenje, pridobljenimi iz ene same enote popkovnične krvi in uporabljenimi kot vir alogenskih darovalcev matičnih celic.

Primarni mehanizem delovanja dorokubicela je spodbujanje hematopoetskega okrevanja in imunske rekonstitucije z aktivnostjo ekspandiranih hematopoetskih matičnih celic CD34+.

Neekspandirane celice CD34-, ki jih sestavljajo predvsem celice T CD3+, imajo dopolnilno vlogo, saj podpirajo imunsko rekonstitucijo in zagotavljajo učinke presadka proti levkemiji (GVL) po presaditvi.

Hematopoetske matične/progenitorske celice iz zdravila Zemcelpro preidejo v kostni mozeg, kjer se delijo, dozoriijo in diferencirajo v vse hematološke celične linije. Zrele celice se sprostijo v krvni obtok, kjer nekatere krožijo, druge pa potujejo do tkivnih mest, s čimer delno ali v celoti obnovijo število krvnih celic in delovanje, vključno z imunskim delovanjem, krvnih celic kostnega mozga.

Farmakodinamični učinki

Presaditev z zdravilom Zemcelpro je povzročila hematološko rekonstitucijo s popolnim donorskim himerizmom v vseh linijah hematopoetskih matičnih celic. Hitra je bila tudi rekonstitucija celic T z raznolikostjo receptorjev celic T (TCR) v šest- in 12-mesečnem obdobju po presaditvi.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Zemcelpro pri bolnikih s hematološkimi malignomi, ki zahtevajo presaditev hematopoetskih matičnih celic, sta bili ocenjeni v dveh odprtih, nekontroliranih študijah z enim krakom brez primerjave z drugimi vrstami donorskih celic; pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja levkemije in mielodisplazije (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 in ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Varnost zdravila Zemcelpro so ocenili tudi v treh dodatnih odprtih, nekontroliranih študijah z enim krakom brez primerjave z drugimi vrstami donorskih celic; ena (1) študija pri bolnikih s krvnimi raki brez standardnega družinskega ali nesorodnega darovalca, ki se ne ujema s HLA (ECT-001-CB.001 (001); ena študija (1) pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom z visokim tveganjem (ECT-001-CB.003 (003); n = 18); ena (1) študija pri pediatričnih bolnikih z visoko stopnjo tveganja mieloidnih malignomov (ECT-001-CB.007 (007); n = 12). Glejte poglavje 4.8.

Za oceno učinkovitosti zdravila Zemcelpro pri reprezentativni populaciji odraslih bolnikov s hematološkimi malignomi, pri katerih je bila potrebna alogenska presaditev hematopoetskih matičnih celic in pri katerih ni takoj na voljo ustreznega darovalca, so analizirali združene podatke iz študij 002 in 004, s poudarkom na ključni populaciji 25 bolnikov, vključenih v zdravljenje s krioprotektiranim zdravilom Zemcelpro, izdelanim iz majhne enote popkovnične krvi, po visokem ali srednjem režimu mieloablativnega kondicioniranja. Za značilnosti bolnikov glejte preglednico 2. Majhna enota popkovnične krvi je opredeljena kot najmanjši odmerek celic za posamezno presaditev kostnega mozga, ki ga določata program Be The Match in Nacionalni program za darovanje kostnega mozga/Ameriško združenje za presaditev in celično terapijo (NMDP/ASTCT), tj. vsebnost celic TNC in CD34 pred krioprotekcijo manj kot $2,5 \times 10^7$ TNC/kg oziroma $1,5 \times 10^5$ celic CD34/kg.

Preglednica 2 Združeni demografski podatki in izhodiščne značilnosti bolezni za bolnike v

študijah Zemcelpro (na dan 15. marca 2024)

Kategorija	Vključeni v zdravljenje z zdravilom Zemcelpro, izdelanim iz majhne enote popkovnične krvi in krioprotektiranim (z namenom zdravljenja, n = 25)
Starost (leta) Mediana (IQR) Najmanj–največ	47 (40, 53) 24–64
Spol, n (%) Moški Ženski	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Rasa Belci Črnci Azijci Drugo	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Kategorija bolezni Akutna mieloična levkemija Akutna limfoidna levkemija Mielodisplastični sindrom Kronična mieloična levkemija (blastna kriza) Hodgkinov limfom Ne-Hodgkinov limfom, agresivni limfom T-celična levkemija/limfom pri odraslih Kronična limfocitna levkemija in transformacija v Hodgkinov limfom	11 (44,0 %) 3 (12,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)
Predhodna presaditev krvotvornih matičnih celic	7 (28,0 %)

Od 25 bolnikov, vključenih v ključno populacijo, jih je 24 prejelo infuzijo zdravila Zemcelpro. Učinkovitost je bila ocenjena z opazovanim dogodkom vsaditve nevtrofilcev in trombocitov (Preglednica 3). Na datum zaključka zbiranja podatkov študiji 002 in 004 še vedno potekata.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti pri odraslih bolnikih s hematološkimi malignomi, zdravljenimi s krioprotektiranim zdravilom Zemcelpro, pridobljenim iz majhne enote popkovnične krvi (n = 25), povprečni čas spremljanja 13,3 meseca

Opazovani dogodki	Vključeni v zdravljenje z zdravilom Zemcelpro, izdelanim iz majhne enote popkovnične krvi in krioprotektiranim (z namenom zdravljenja, n = 25 ³)
Povprečni čas vsaditve nevtrofilcev* (ANC ≥ 500/μl): mediana (IQR)[razpon] ¹ , mediana (IQR)[razpon] ² (najslabši možni scenarij)	20 dni (17–29) [10–39] 25 dni (17–30) [10–42]

Incidenca vsaditve nevtrofilcev ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ na 42. dan – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Povprečni čas do vsaditve trombocitov* ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) Mediana (IQR)[razpon] Mediana (IQR)[razpon] ² (najslabši možni scenarij)	40 dni (37–62) [29–175] 48 dni (38–100) [29–175]
Incidenca vsaditve trombocitov ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) na 100. dan – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Povprečni čas (IQR) spremljanja (mesece) **	13,3 (0,9–38,2)

* Vsi časi trajanja so navedeni kot „čas od infundiranja“. Povprečni čas trajanja vključitve v študijo do datuma razpoložljivosti zdravila Zemcelpro na kliničnem mestu je bila 31 dni (IQR: 22–41 dni), povprečno trajanje vključitve v študijo do dneva infundiranja zdravila Zemcelpro pa je bilo 42 dni (IQR: 35–56 dni).

** Čas od infundiranja do zaključka ali prekinitve spremljanja pred zaključkom zbiranja podatkov.

ANC: absolutno število nevtrofilcev; IQR: interkvartilni razpon

¹ Faktor, ki spodbuja nastajanje kolonij granulocitov (G-CSF) so dali takoj po presaditvi (5 $\mu\text{g/kg/dan}$), da se čim bolj zmanjša tveganje nevtropenije in okužbe.

² Pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti v analizi najslabšega možnega primera, so pri bolnikih, ki do 42. dneva vsaditve nevtrofilcev niso dosegli vsaditve nevtrofilcev, ali po 100. dnevu po presaditvi, vključno z bolniki, pri katerih presaditev ni bila presajena ali niso prejeli presadka iz katerega koli razloga (NRM ali relaps pred vsaditvijo), na 42. dan oziroma 100. dan zdravljenja ugotovili, da presaditev ni bila uspešna.

³ Vključuje enega bolnika, pri katerem zaradi neuspele pošiljke ni bila opravljena presaditev.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zemcelpro za eno ali več podskupin pediatrične populacije za presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s hematološkimi malignomi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V času odobritve pri odraslih so pediatrični podatki omejeni na 9/12 preiskovancev, mlajših od 18 let, ki so prejeli zdravilo Zemcelpro zaradi mieloidnih malignomov z visokim tveganjem v študiji 007 (šest bolnikov z akutno mieloidno levkemijo, trije bolniki z mielodisplastičnim sindromom). V povprečnem času 21,5 dneva oziroma 48 dni je prišlo do 88,9 % oziroma 77,8 % vsaditve nevtrofilcev oziroma trombocitov.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V kliničnih študijah je zdravilo Zemcelpro pri vseh bolnikih že 0,5 meseca po presaditvi privedlo do popolnega donatorskega himerizma (opredeljenega kot $\geq 95\%$ celic donorskega izvora) v mieloidnih celicah. Le pri bolnikih v procesu ponovitve bolezni je bil v poznejših časovnih točkah donorski himerizem $< 95\%$. V skladu z daljšim časom, potrebnim za rekonstitucijo celic T po presaditvi, je bil v podskupini celic T že nekoliko kasneje dosežen polni donorski himerizem: 63 % in 88 % bolnikov je doseglo poln donorski himerizem v populaciji celic T v 0,5 in 1 mesecu po presaditvi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Prijem ekspanziranih celic UM171 CD34+ po primarni ali sekundarni presaditvi in hematološka rekonstitucija do 28 tednov pri imunokompromitiranih miših, presajenih z do 5 000 000 celicami (enakovredno do $2,5 \times 10^8$ celic/kg pri človeku in s tem prekoračitve odmerka za človeka), ni povzročila neželene toksičnosti.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso bile izvedene.

Študije kancerogenosti niso bile izvedene.

Citogenetska analiza ekspandiranih celic CD34+ *in vitro* ni razkrila nobenih nenormalnih kromosomskih sprememb v ekspandiranih celicah.

Zaradi narave zdravila neklinične študije o plodnosti, razmnoževanju in razvoju niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dimetilsulfoksid
raztopina človeškega albumina
magnezijev klorid (E511)
kalijev klorid (E508)
natrijevi acetati (E262)
natrijev klorid
natrijev glukonat (E576)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila Zemcelpro ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Krioprotekcija: 1 leto

Po odtalitvi: 1 uro pri temperaturi 15–30 °C.
Odtaljenega zdravila ne zamrzujte ponovno.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Zemcelpro je treba shranjevati in prevažati v parni fazi tekočega dušika (≤ -150 °C) ter mora ostati zamrznjeno, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Zdravilo Zemcelpro je pakirano v infuzijsko vrečko iz etilenvinilacetata (EVA) (50 ml), ki vsebuje 20 ml celične disperzije.

Vsaka infuzijska vrečka je nameščena v zunanji zaščitni omot. Ta sekundarna plast ovojnine, izdelana iz kopolimera EVO, je dvakrat zapečaten. Vsaka infuzijska vrečka v zapečatenem zaščitnem omotu je nameščena v kovinsko kaseto. Kasete se nato namestijo v označen del (modpak) v standardnem, nadzorovanem kriogenskem vsebniku, uporabljenem za prevoz.

Posamezni odmerek za zdravljenje vsebuje do osem (8) infuzijskih vrečk po 20 ml, do štiri (4) vrečke dorokubicela in štiri (4) vrečke neekspandiranih celic CD34–.

Zdravilu Zemcelpro je priložena tudi krioviala z vzorcem originalne enote popkovnične krvi za spremljanje himerizma.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Zemcelpro je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

Zdravilo Zemcelpro je treba prevažati v posodi, ki ohranja temperaturo izdelka pod -150°C , z njim pa je treba ravnati z ustrezno zaščitno obleko in rokavicami.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Zemcelpro, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Priprava pred uporabo

Zdravilo Zemcelpro je sestavljeno iz dveh (2) alogenskih komponent hematopoetskih celic:

- dorokubicela (ekspandirane celice CD34+)
- neekspandiranih celic CD34–

Potrditev števila vrečk dorokubicela (1 do 4 vrečke) in števila vrečk za neekspandirane celice CD34– (vedno 4 vrečke), ki jih je treba infundirati, je treba opraviti na podlagi recepta certifikata o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC). To vključuje obe komponenti.

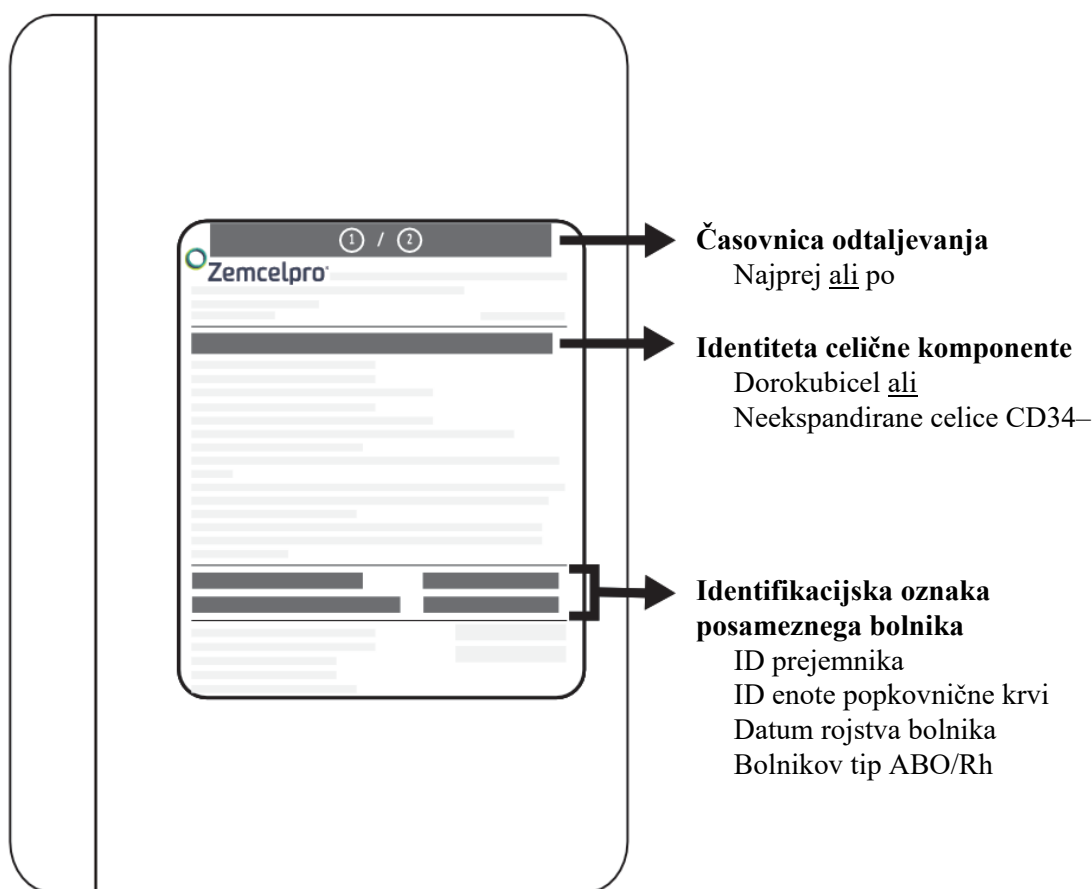
Najprej je treba infundirati dorokubicel, nato pa še neekspandirane celice CD34–. Neekspandirane celice CD34– je priporočljivo infundirati isti dan kot dorokubicel, vendar najpozneje naslednji dan.

Čas odtaljevanja in infundiranja zdravila Zemcelpro uskladite na naslednji način: vnaprej potrdite pripravljenost bolnika za infundiranje in prilagodite čas začetka odtaljevanja zdravila Zemcelpro tako, da bo na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.

Odtaljevanje

Pred odtaljevanjem zdravila Zemcelpro potrdite identiteto bolnika in število vrečk, ki jih boste infundirali, v skladu s certifikatom o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC). Pred vrečkami z neekspandiranimi celicami CD34– odtalite vse predpisane vrečke dorokubicela. Odtaljujte samo eno (1) vrečko naenkrat. Z odtaljevanjem naslednje vrečke počakajte, dokler ne potrdite, da je bila prejšnja vrečka varno uporabljena.

Slika 1: Kaseto za shranjevanje zdravila Zemcelpro



- Vzemite kaseto za shranjevanje iz kriogenskega vsebnika, uporabljenega za prevoz. Potrdite, da se i) identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na kaseti in ii) identiteto celične komponente (dorokubicel ali neekspandirane celice CD34–).
- Po preverjanju kasete takoj odstranite infuzijsko vrečko iz kasete. Potrdite, da se i) identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na infuzijski vrečki in ii) identiteto celične komponente (dorokubicel ali neekspandirane celice CD34–).
- Pred odtaljevanjem preverite infuzijsko vrečko(-e) glede morebitnih poškodb ali razpok. Če je vrečka poškodovana, vsebine ne infundirajte.
- Infuzijsko vrečko v zatesnjenem zaščitnem ovoju takoj postavite v vodno kopel s temperaturo 37 °C. Ko dosežete poltekočo konsistenco, začnite vrečko počasi gnesti, dokler v njej ne bo več kristalnega ledu. Popolno odtaljevanje traja približno 2–5 minut na vrečko.
- Vrečko z ovajem odstranite iz vodne kopeli. Ko je infuzijska vrečka odtaljena, jo je treba čim prej infundirati. Zdravilo Zemcelpro je dokazano stabilno največ eno uro pri temperaturi med 15 °C in 30 °C. Zdravila Zemcelpro pred infundiranjem ne redčite, perite ali vzorčite.
- Če zdravilo ni bilo pripravljeno ob bolnikovi postelji, ga prenesite do postelje pri sobni temperaturi v zaprti škatli/vrečki, da ga zaščitite med prenosom.

Zdravila Zemcelpro ne infundirajte, če je infuzijska vrečka poškodovana ali pušča ali se zdi, da je kako drugače oporečna.

Uporaba zdravila

Za popoln enkratni odmerek zdravila Zemcelpro je treba infundirati predpisano število vrečk dorokubicela (1 do 4 vrečke) in neekspandiranih celic CD34– (vedno 4 vrečke). Potrditi je treba, da se skupno število infuzijskih vrečk, ki jih je treba uporabiti, ujema s podatki o posameznem bolniku na certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje.

Najprej je treba infundirati dorokubicel, nato pa še neekspandirane celice CD34⁺. Neekspandirane celice CD34⁺ je priporočljivo infundirati isti dan kot dorokubicel, vendar najpozneje naslednji dan.

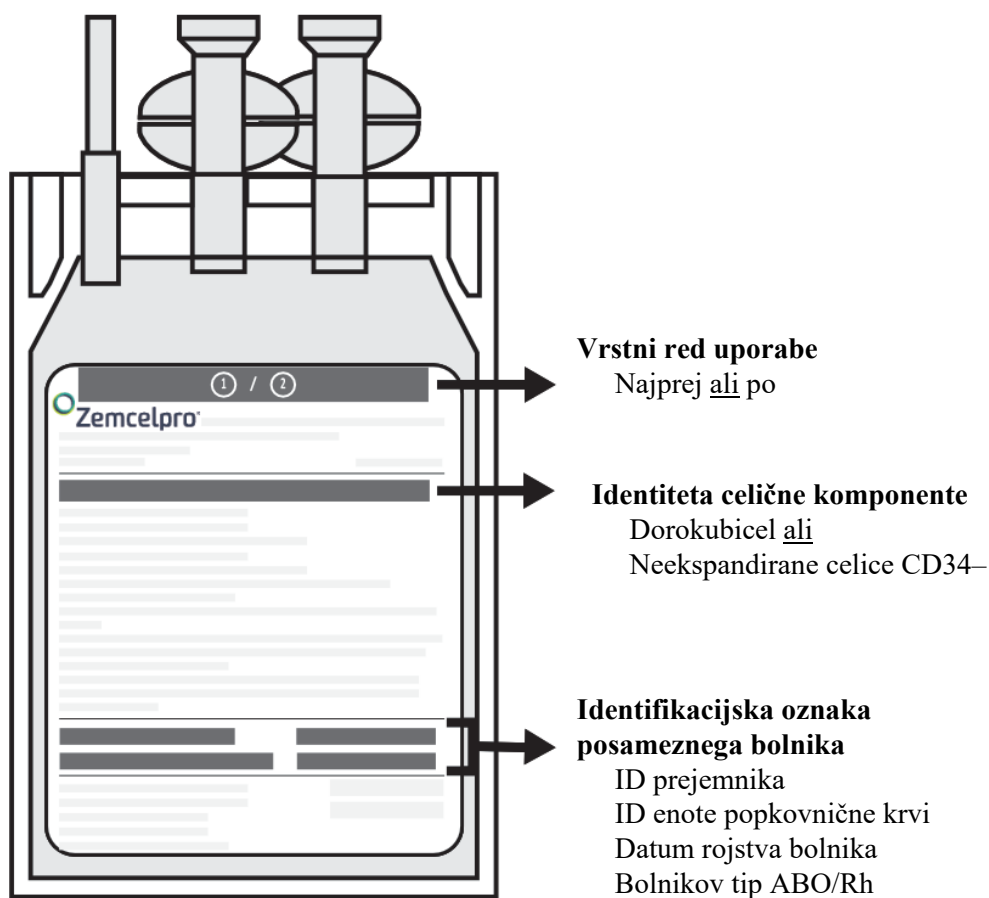
Če se dorokubicel ne uporabi, se neekspandiranih celic CD34⁺ ne sme infundirati, da se prepreči morebitna neželena imunska reakcija.

V primeru reakcije na infundiranje je priporočljivo infundiranje začasno prekiniti in po potrebi uvesti podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Zemcelpro pred infundiranjem ne razredčite, ne perite ali vzorčite.

Samo za intravensko uporabo. Za infundiranje zdravila Zemcelpro je priporočljiv centralni venski dostop.

Slika 2. Infuzijska vrečka zdravila Zemcelpro



- Pripravite pripomočke za infundiranje. Uporabiti je treba cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 µm). NE uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.
- Potrdite, da se i) identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na vrečki in ii) identiteto celične komponente (dorokubicel ali neekspandirane celice CD34⁺) (slika 2).
- Odstranite ovojnino in preglejte vsebino odtaljene infuzijske vrečke glede morebitnih vidnih celičnih skupkov. Če so prisotni vidni celični skupki, nežno premešajte vsebino vrečke; majhni skupki celičnega materiala bi se morali z nežnim ročnim mešanjem razpršiti. Preostali skupki se pred infuzijo učinkovito odstranijo s filtracijo.
- Odtaljeno in pregledano vrečko je treba takoj infundirati s hitrostjo približno 10 do 20 ml na minuto s pomočjo gravitacijskega pretoka. Zdravilo Zemcelpro je stabilno pri temperaturi med 15 °C IN 30 °C največ eno uro po koncu odtaljevanja.
 - Cevko pred infundiranjem napolnite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida

- za injiciranje.
- Infundirajte celotno vsebino infuzijske vrečke (20 ml na vrečko).
- Infuzijsko vrečko dvakrat sperite z 10 ml do 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje s povratnim polnjenjem, da zagotovite infundiranje vseh celic v bolnika.
- Postopek infundiranja je treba ponoviti tudi za preostale vrečke. Z odtaljevanjem naslednje vrečke počakajte, dokler niste prepričani, da je bila prejšnja vrečka varno uporabljena.

Zdravila Zemcelpro ne infundirajte, če je infuzijska vrečka poškodovana ali pušča ali se zdi, da je kako drugače oporečna.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Zemcelpro, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Zemcelpro (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1960/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila (PSUR) vsakih šest mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zemcelpro pri odraslih bolnikih s hematološkimi malignomi, pri katerih je potrebna alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic po mieloablativnem kondicioniranju in za katere ni na voljo nobena druga vrsta primernih donorskih celic, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije ECT-001-CB.002: Odprta študija faze II presaditve popkovnične krvi, ekspanzirane z ECT-001, pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja za akutno levkemijo/mielodisplazijo.	28. februar 2026
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zemcelpro pri odraslih bolnikih s hematološkimi malignomi, pri katerih je potrebna alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic po mieloablativnem kondicioniranju in za katere ni na voljo nobena druga vrsta primernih donorskih celic, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije ECT-001-CB.004: Odprta študija faze II presaditve popkovnične krvi, ekspanzirane z ECT-001, pri bolnikih z visoko in zelo visoko stopnjo tveganja za akutno levkemijo/mielodisplazijo.	31. avgust 2026
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zemcelpro pri bolnikih, starih od 18 do 21 let, s hematološkimi malignomi, pri katerih je potrebna alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic po mieloablativnem kondicioniranju in za katere ni na voljo nobena druga vrsta primernih donorskih celic, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti analizo podskupin bolnikov, starih od 18 do 21 let, iz študije ECT-001-CB.010 in predložiti njene rezultate: Prospektivna randomizirana študija faze II alogenske presaditve matičnih celic ekspanzirane popkovnične krvi ECT-001-CB brez seroterapije v primerjavi z drugim virom matičnih celic pri pediatričnih bolnikih z visoko tvegano/refraktorno/ponovljeno akutno mieloično levkemijo, v skladu z dogovorjenim protokolom.	30. junij 2030
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zemcelpro ter nadaljnjo oceno parametrov odmerjanja, ki se uporabljajo pri odraslih bolnikih z visoko in zelo visoko tvegano akutno levkemijo/mielodisplastičnim sindromom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije ECT-001-CB.011: Multicentrična, prospektivna, randomizirana, odprta študija faze III presaditve popkovnične krvi ECT-001-CB (ECT-001-ekspanzirana popkovnična kri) v primerjavi z najboljšo alternativno presaditvijo alogenskih matičnih celic (Haplo, MMUD) pri bolnikih z visoko tvegano akutno levkemijo/mielodisplazijo, ki se izvaja v skladu z dogovorjenim protokolom.	30. junij 2030
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zemcelpro pri odraslih bolnikih s hematološkimi malignomi, pri katerih je potrebna alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic po mieloablativnem kondicioniranju in za katere ni na voljo nobena druga vrsta primernih donorskih celic, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravi in predloži rezultate prospektivne, neintervencijske študije na podlagi podatkov iz registra ter oceni parametre odmerjanja, zbrane za serijo zdravila Zemcelpro, proizvedeno za posameznega bolnika, vključenega v študijo, v skladu z dogovorjenim protokolom.	30. junij 2031

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

OZNAKA NA MODPAK, KI ZAJEMA OBE KOMPONENTI CELIC

1. IME ZDRAVILA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabilnih celic Cd34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

To zdravilo vsebuje celice človeškega izvora, odvzete iz darovane krvi iz popkovnice. Zdravilo vsebuje dve celični komponenti:

- 1) dorokubicel (ekspandirane celice CD34+) vsebuje $\geq 0,23 \times 10^6$ živih celic CD34+/ml, disperzija za infundiranje
- 2) neekspandirana komponenta celice CD34– vsebuje $\geq 0,53 \times 10^6$ živih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: raztopino humanega albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijeve acetate (E262) in magnezijev klorid (E511). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Kombiniran paket do štirih vrečk z ekspandiranimi celicami CD34+ in štirih vrečk z neekspandiranimi celicami CD34–.

Vsebina: 20 ml na vrečko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba prek centralnega venskega katetra

Zdravilo dajte v obliki intravenske infuzije s pomočjo gravitacijskega pretoka.

Ne uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.

Infuzijsko vrečko priključite na cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 μ m).

Pred infundiranjem preverite, ali se identiteta bolnika ujema z infuzijsko vrečko.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Najprej infundirajte vse vrečke dorokubicela.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Ko je zdravilo odtaljeno, je uporabno 1 uro pri temperaturi od 15 °C–30 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte pri temperaturi pod –150 °C. Zdravila ne odtaljujte pred uporabo. Ne zamrzujte znova.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1960/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ID prejemnika:	Datum rojstva:
ID enote popkovnične krvi:	ABO/Rh:
Serijska:	

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI
(KOVINSKA KASETA)**

DOROKUBICEL (EKSPANDIRANE CELICE CD34+)

1. IME ZDRAVILA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabilnih celic CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Dorokubicel (ekspandirane celice CD34+) vsebuje $\geq 0,23 \times 10^6$ živih celic CD34+/ml, disperzija za infundiranje

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: raztopino humanega albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijeve acetate (E262) in magnezijev klorid (E511). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Vrečka X/4 z ekspandiranimi celicami CD34+

Vsebina: 20 ml na vrečko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba prek centralnega venskega katetra

Zdravilo dajte v obliki intravenske infuzije s pomočjo gravitacijskega pretoka.

Ne uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.

Infuzijsko vrečko priključite na cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 µm).

Pred infundiranjem preverite, ali se identiteta bolnika ujema z infuzijsko vrečko.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite NAJPREJ

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Ko je zdravilo odtaljeno, je uporabno 1 uro pri temperaturi od 15 °C–30 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte pri temperaturi pod –150 °C. Zdravila ne odtaljujte pred uporabo. Ne zamrzujte znova.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cortex Biologics International Limited
5th Floor, Block E, Iveagh Court
Harcourt Road, Dublin, Irska
Tel. št.: 353 1 905 3140
E-pošta: info@cordexbio.com

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1960/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ID prejemnika:	Datum rojstva:
ID enote popkovnične krvi:	ABO/Rh:
Serijska:	

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI
(KOVINSKA KASETA)**

KOMPONENTA NEEKSPANDIRANIH CELIC CD34-

1. IME ZDRAVILA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabilnih celic CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Komponenta neekspandiranih celic CD34- vsebuje $\geq 0,53 \times 10^6$ živih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: raztopino humanega albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijeve acetate (E262) in magnezijev klorid (E511). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Vrečka X/4 z neekspandiranimi celicami CD34-

Vsebina: 20 ml na vrečko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba prek centralnega venskega katetra

Zdravilo dajte v obliki intravenske infuzije s pomočjo gravitacijskega pretoka.

Ne uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.

Infuzijsko vrečko priključite na cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 µm).

Pred infundiranjem preverite, ali se identiteta bolnika ujema z infuzijsko vrečko.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite PO končanem infundiranju vseh vrečk dorokubicela.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Ko je zdravilo odtaljeno, je uporabno 1 uro pri temperaturi od 15 °C–30 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte pri temperaturi pod –150 °C. Zdravila ne odtaljujte pred uporabo. Ne zamrzujte znova.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1960/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ID prejemnika:	Datum rojstva:
ID enote popkovnične krvi:	ABO/Rh:
Serijska:	

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

OZNAKA NA INFUZIJSKI VREČKI – DOROKUBICEL (EKSPANDIRANE CELICE CD34+)

1. IME ZDRAVILA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabilnih celic Cd34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Dorokubicel (ekspandirane celice CD34+) vsebuje $\geq 0,23 \times 10^6$ živih celic CD34+/ml, disperzija za infundiranje

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: raztopino humanega albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijeve acetate (E262) in magnezijev klorid (E511). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

1 vrečka od 4 vrečk dorokubicela

20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba prek centralnega venskega katetra. Zdravilo dajte v obliki intravenske infuzije s pomočjo gravitacijskega pretoka.

Ne uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.

Infuzijsko vrečko priključite na cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 μm).

Pred infundiranjem preverite, ali se identiteta bolnika ujema z infuzijsko vrečko.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite najprej

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Ko je zdravilo odtaljeno, je uporabno 1 uro pri temperaturi od 15 °C–30 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte pri temperaturi pod –150 °C. Zdravila ne odtaljujte pred uporabo. Ne zamrzujte znova.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1960/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ID prejemnika:	Datum rojstva:
ID enote popkovnične krvi:	ABO/Rh:
Serijska:	

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

OZNAKA NA INFUZIJSKI VREČKI – KOMPONENTA NEEKSPANDIRANIH CELIC CD34–

1. IME ZDRAVILA

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabilnih celic Cd34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Komponenta neekspandiranih celic CD34– vsebuje $\geq 0,53 \times 10^6$ živih celic CD3/ml, disperzija za infundiranje

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: raztopino humanega albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijeve acetate (E262) in magnezijev klorid (E511). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

1 vrečka od 4 vrečk neekspandiranih celic CD34–
20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba prek centralnega venskega katetra

Zdravilo dajte v obliki intravenske infuzije s pomočjo gravitacijskega pretoka.

Ne uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.

Infuzijsko vrečko priključite na cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 μ m).

Pred infundiranjem preverite, ali se identiteta bolnika ujema z infuzijsko vrečko.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite PO končanem infundiranju vseh vrečk dorokubicela.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Ko je zdravilo odtaljeno, je uporabno 1 uro pri temperaturi od 15 °C–30 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte pri temperaturi pod –150 °C. Zdravila ne odtaljujte pred uporabo. Ne zamrzujte znova.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1960/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ID prejemnika:
ID enote popkovnične krvi:
Serija:

Datum rojstva:
ABO/Rh:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Navodilo za uporabo

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabilnih celic Cd34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, disperzija za infundiranje

Dorokubicel/neekspandirane celice CD34–

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zemcelpro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zemcelpro
3. Kako se daje zdravilo Zemcelpro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zemcelpro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zemcelpro in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zemcelpro je celična terapija na osnovi krvnih celic. To zdravilo je izdelano posebej za vas iz človeških krvotvornih matičnih celic (celic v vaši krvi, ki lahko zrastejo v katero koli drugo vrsto krvnih celic), ki so odvzete iz darovane krvi iz popkovnice. Zdravilo vsebuje učinkovino dorokubicel skupaj z nespremenjenimi donorskimi celicami (imenovanimi celice CD34–).

Zdravilo Zemcelpro se uporablja za zdravljenje odraslih s krvnimi raki, ki po kemoterapiji potrebujejo presaditev krvotvornih matičnih celic in ki nimajo na voljo primernega darovalca.

Kako zdravilo Zemcelpro deluje

Krvotvorne matične celice v tem zdravilu se v laboratoriju spremenijo in pomnožijo. To zagotavlja, da bodo delovale optimalno za vaše zdravljenje. Preden boste prejeli to zdravilo, boste prejeli kemoterapijo, ki bo uničila rakave celice v vaši krvi. Ko boste nato prejeli zdravilo Zemcelpro, bodo nove matične celice v tem zdravilu nadomestile vaše lastne matične celice. To bo vašemu imunskemu sistemu (naravni obrambi telesa) pomagalo, da vas zaščiti pred krvnim rakom ali se bori proti njemu.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila Zemcelpro ali zakaj vam je bilo zdravilo Zemcelpro predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zemcelpro

Zdravila Zemcelpro ne smete prejeti

- Če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če pred prejemom zdravila Zemcelpro ne prenašate ustreznega zdravljenja s kemoterapijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Zemcelpro je izdelano posebej za vas iz krvnih celic darovalcev in se lahko daje samo vam.

Preden prejmete zdravilo Zemcelpro, obvestite zdravnika, če:

- opazite, da se simptomi vašega raka poslabšujejo (kot so zvišana telesna temperatura, občutek šibkosti, krvavenje iz dlesni ali modrice);
- imate znake okužb (kot so zvišana telesna temperatura, kašelj, mrzlica, vneto grlo).

Zdravnik bo pregledal vaša pljuča, srce in krvni tlak, kri za splošno zdravstveno stanje in ali se vaša levkemija (krvni rak) slabša.

Med ali po prejemu zdravila Zemcelpro

Če opazite kar koli od naslednjega, **se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:**

- stiskanje v prsnem košu, kašelj, težave s požiranjem, omotica, hiter srčni utrip, otekanje, izpuščaj, srbenje, težave z dihanjem med uporabo tega zdravila ali po njej. To so lahko simptomi resne alergijske reakcije ali reakcije, povezane z infundiranjem, ki lahko upravičijo prekinitev ali prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 3 – Kako uporabljati zdravilo Zemcelpro);
- zvišana telesna temperatura, ki je lahko simptom okužbe. Tri do štiri tedne po zdravljenju z zdravilom Zemcelpro si dvakrat na dan izmerite telesno temperaturo. Če imate zvišano telesno temperaturo, takoj obiščite zdravnika, ker so lahko nekatere okužbe smrtno nevarne;
- driska, zvišana telesna temperatura, izpuščaj, nepojasnjeno povečanje telesne mase ali rumene oči (zlatenica), To so lahko simptomi resnih stanj, imenovanih bolezni presadka proti gostitelju (GvHD) ali sindroma presaditve. Lahko so smrtno nevarni in morda bo potrebno dodatno zdravljenje;
- splošno slabo počutje, otekline žleze, hujšanje ali rumena koža in oči. To so lahko znaki sekundarnega raka, kot je potransplantacijska limfoproliferativna bolezen. Zdravnik vam lahko predpiše dodatne preiskave;
- zasoplost, bolečine v prsih, zvišana telesna temperatura, kri v izpljunku so lahko znaki pljučne alveolarne krvavitve. Pljučna alveolarna krvavitev je lahko smrtno nevarna in zahteva dodatno zdravljenje;
- zasoplost, kašelj in zvišana telesna temperatura so lahko znaki pnevmonitisa (vnetja pljuč). Pnevmonitis, vključno s kriptogeno organsko pljučnico in idiopatskim pljučnim sindromom, je lahko življenjsko nevaren; morda bo potrebno dodatno zdravljenje;
- ponavljajoče se okužbe so lahko znaki hipogamaglobulinemije, ki lahko zahteva dodatno zdravljenje;
- zlatenica, občutljivost jeter (pod desnimi rebri), tekočina v trebuhu in nenadno povečanje telesne mase so lahko znaki venookluzivne bolezni, ki lahko zahteva posebno zdravljenje;
- bruhanje, krvava driska, bolečine v želodcu, zvišana telesna temperatura, mrzlica in glavobol so lahko znaki hemolitično uremičnega sindroma;
- hude ali pogoste krvavitve ali okužbe lahko kažejo na odpoved presadka, tj. življenjsko nevarno stanje, ki zahteva posebno pozornost.

Zdravilo Zemcelpro je izdelano iz darovane človeške krvi. Nekateri izdelki iz človeške krvi so na ljudi, ki so jih prejeli, prenesli določene viruse (kot so HIV, hepatitis B ali C) ali so lahko povezani s teoretičnimi tveganji, povezanimi z darovalcem (npr. malignomi ali genetskimi boleznimi), čeprav je tveganje majhno. Človeški darovalci in darovana kri se testirajo na viruse, da se tveganje prenosa kar najbolj zmanjša. Če imate pomisleke glede tega tveganja, se posvetujte z zdravnikom.

Po prejemu zdravila Zemcelpro bo zdravnik redno spremljal vašo krvno sliko, saj se lahko število krvnih celic in drugih krvnih komponent zmanjša.

Preden se odločite glede darovanja krvi, organov, tkiv ali celic, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Zemcelpro se ne priporoča za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Izkušnje pri tej starostni skupini so namreč omejene.

Druga zdravila in zdravilo Zemcelpro

Preden boste prejeli zdravilo Zemcelpro, obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z živimi cepivi in zdravili brez recepta. Druga zdravila lahko namreč vplivajo na delovanje zdravila Zemcelpro.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Zemcelpro med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Učinki zdravila Zemcelpro med nosečnostjo niso znani. To zdravilo lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku ali novorojenčku/dojenčku.

- Če po zdravljenju s tem zdravilom zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Če ste ženska v rodni dobi, boste pred začetkom zdravljenja opravili test nosečnosti. Zdravilo Zemcelpro se lahko daje le, če rezultat pokaže, da niste noseči.

Ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko. To zdravilo lahko škoduje vašemu doječemu dojenčku.

Kontracepcija

Moški in ženske v rodni dobi, ki so prejeli zdravilo Zemcelpro, morajo uporabljati učinkovite metode kontracepcije. O njih se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Zemcelpro vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravila, ki se uporabljajo skupaj z zdravilom Zemcelpro, lahko povzročijo utrujenost ali zmanjšajo budnost. V tem začetnem obdobju se vzdržite vožnje in opravljanja nevarnih poklicev ali dejavnosti, kot je upravljanje težkih ali potencialno nevarnih strojev.

Zdravilo Zemcelpro vsebuje natrij, kalij in dimetilsulfoksid (DMSO).

To zdravilo vsebuje 477 mg natrija na odmerek. To je enako 15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Med infundiranjem vas bo treba skrbno opazovati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1,3 mmol (50 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da „ne vsebuje kalija“.

To zdravilo vsebuje tudi dimetilsulfoksid, ki lahko povzroči hude preobčutljivostne reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Zemcelpro

Zdravilo Zemcelpro vam bo dal zdravnik v kvalificiranem transplantacijskem centru.

Zdravilo Zemcelpro je namenjeno enkratnemu zdravljenju. Preden boste prejeli zdravilo Zemcelpro, vam bo zdravnik predpisal vrsto zdravljenja, imenovano režim kondicioniranja za pripravo telesa na presaditev matičnih celic.

30 do 60 minut pred infundiranjem zdravila Zemcelpro boste morda prejeli druga zdravila. To pomaga preprečiti reakcije, povezane z infundiranjem, in zvišano telesno temperaturo (glejte poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zemcelpro). Ta druga zdravila lahko vključujejo antipiretike (za zniževanje zvišane telesne temperature), antagonist histamina (proti alergiji) in

antiemetike (proti slabosti in bruhanju). To lahko vključuje tudi kortikosteroide za zmanjšanje možnosti reakcije, povezane z infundiranjem.

Kako uporabljati zdravilo Zemcelpro

- Zdravnik bo preveril, ali se posamezne identifikacijske oznake bolnikov na infuzijskih vrečkah zdravila Zemcelpro ujemajo z vašimi podatki.
- Zdravnik vam to zdravilo dal v obliki infuzije (kapalne infuzije) skozi epruveto v veno.
- Prejeli boste eno do štiri vrečke, ki vsebujejo učinkovino (dorokubicel, sestavljen iz celic, vzgojenih in razmnoženih v laboratoriju; to je ekspanzirana komponenta), ki ji sledijo štiri vrečke nespremenjenih donorskih celic (to je neekspanzirana komponenta). Čas infundiranja je različen, vendar se običajno posamezna vrečka infundira v manj kot 15 minutah.
- Med infundiranjem bo zdravnik preveril, ali imate težave z dihanjem ali omotico (morebitne simptome alergijske reakcije) (glejte poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zemcelpro). V določenih primerih se infundiranje zdravila Zemcelpro lahko prekine.

Po uporabi zdravila Zemcelpro

V okviru postopka presaditve boste prejeli zdravilo za zmanjšanje tveganja za bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – graft-versus-host disease), tj. zaplet, ki se pojavi, ko matične celice popkovnične krvi prepoznajo bolnikovo telo kot tujek in ga napadejo. Zdravilo se lahko na začetku daje skozi centralni venski kateter (tanko cevko v veliko veno, ki je znana tudi kot osrednji žilni kateter), nato pa v obliki tablet, ko lahko zdravilo jemljete peroralno.

Prejeli boste tudi zdravilo, ki bo vašim krvnim celicam pomagalo, da se čim prej obnovijo, kostnemu mozgu pa sporočalo, naj proizvaja bele krvne celice, ki so potrebne za boj proti okužbam in njihovo preprečevanje. Zdravilo boste prejeli prek osrednjega žilnega katetra ali v obliki podkožne injekcije, in sicer dan po prejemu zdravila Zemcelpro. Zdravilo boste prejemali vsak dan, dokler se raven belih krvničk ne obnovi.

Preden prejmete zdravilo Zemcelpro in po njem

Zdravnik vam bo priporočil, da v tednu pred infundiranjem ostanete v bolnišnici, tako da boste lahko prejeli režim kondicioniranja, in nato še tri do štiri tedne po prejemu zdravila Zemcelpro. Po bivanju v bolnišnici vas bo zdravnik prosil, da redno prihajate na kontrolne preglede. Tako bo lahko zdravnik preveril, ali zdravljenje deluje, in vam pomagal, če se pojavijo kakršni koli neželeni učinki.

Če izpustite obisk pri zdravniku, čim prej pokličite zdravnika ali bolnišnico, da se dogovorite za nov obisk.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pred začetkom zdravljenja se bo zdravnik z vami pogovoril o tveganjih uporabe tega zdravila.

Nemudoma obvestite zdravnika, če se po infundiranju zdravila Zemcelpro pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nenormalno nizko število limfocitov (limfopenija), vrste belih krvnih celic. To lahko poveča vaše tveganje za okužbo;
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija). Znaki vključujejo blede kožo, šibkost in zasoplost;
- nenormalno nizko število nevtrofilcev (nevtropenija), vrste belih krvnih celic. To lahko poveča vaše tveganje za okužbo;
- nizko število trombocitov, tj. krvnih ploščic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija). Znaki vključujejo pretirano ali dolgotrajno krvavitev in modrice;
- nizke ravni belih krvnih celic (levkopenija);
- nenormalno nizke ravni nevtrofilcev z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija);

- bolezen presadka proti gostitelju (bolezen, pri kateri presajene celice napadejo lastne telesne celice). Simptomi vključujejo izpuščaj, slabost, bruhanje, drisko, vključno s krvavim blatom;
- pogoste in vztrajne okužbe zaradi zmanjšane količine protiteles v krvi (hipogamaglobulinemija);
- sindrom presaditve (zaplet pri presaditvah matičnih celic). Simptomi vključujejo kašelj, zvišano telesno temperaturo, zasoplost, izpuščaj;
- okužbe, ki jih povzročajo bakterije;
- okužbe, ki jih povzročajo virusi;
- pljučnica (okužba pljuč), ki povzroča kratko sapo, bolečine v prsnem košu, zvišano telesno temperaturo, kašelj;
- visok krvni tlak (hipertenzija);

Drugi možni neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni tudi drugi neželeni učinki. Če ti neželeni učinki postanejo hudi ali resni, o tem takoj obvestite zdravnika.

Pogosti: *pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

- driska;
- navzeja;
- boleča usta, krvavitev v ustih, vnetje dlesni (stomatitis);
- bolečine v trebuhu;
- zvišana telesna temperatura (pireksija);
- utrujenost;
- bolezen jeter, ki zamaši krvne žile (venookluzivna bolezen jeter). Simptomi vključujejo zlatenico, občutljivost jeter (pod desnimi rebri), tekočino v trebuhu, povečanje telesne mase,
- okužbe, ki jih povzročajo glive;
- nenormalni izvidi krvnih preiskav (majhno število limfocitov CD34 – zmanjšano število limfocitov CD4, nizka raven imunoglobulinov – zmanjšana količina imunoglobulinov);
- visoke ravni jetrnih encimov v krvi (zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze). To je znak, da vaša jetra morda ne delujejo normalno;
- zmanjšan apetit;
- visoke ravni sladkorja v krvi (hiperglikemija);
- nizke ravni kalija (hipokaliemija) in fosforja (hipofosfatemija) v krvi. To so znaki, da ledvice morda ne delujejo normalno;
- bolečine v kosteh;
- mišična oslabelost
- nenadzorovane visoke ravni belih krvnih celic (limfoproliferativna bolezen po presaditvi). Možni znaki oteklih bezgavk, zvišana telesna temperatura, nočno potenje, izguba telesne mase, utrujenost, splošno neugodje;
- glavobol;
- akutna okvara ledvic. Znaki, da vaše ledvice ne delujejo pravilno, vključujejo malo ali nič urina, otekanje nog in stopal, utrujenost, zasoplost, zmedenost, slabost;
- vnetje mehurja, ki povzroči krvavitev (hemoragični cistitis). Simptomi vključujejo kri v urinu, krvne strdke v urinu, boleče uriniranje, vročino, potrebo po uriniranju ali nezmožnost uriniranja;
- vnetje pljuč (kriptogena organizacija pljučnice (pnevmonitis)). Simptomi vključujejo zasoplost, suh kašelj, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, zvišano telesno temperaturo, izgubo apetita;
- krvavitve iz nosu (epistaksa);
- krvavitev v pljučih (pljučna alveolarna krvavitev). Simptomi vključujejo kašelj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v prsnem košu, izkašljevanje krvi;
- blokada krvnega obtoka v pljučih (pljučna embolija). Znaki vključujejo nenadno zasoplost, bolečino v prsnem košu, tesnobo, zvišano telesno temperaturo, kašelj;
- kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj);
- poškodbe najmanjših krvnih žil (mikroangiopatija). Simptomi vključujejo bolečino v prsnem košu, nelagodje, zasoplost, utrujenost;

- odpoved presadka (neuspešna presaditev). Simptomi vključujejo resne ali pogoste krvavitve ali okužbe;
- bruhanje, krvava driska, bolečine v želodcu, zvišana telesna temperatura, mrzlica in glavobol so lahko znaki hemolitično-uremičnega sindroma.

Občasni: *pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- utrujenost ali šibkost, bleda koža in nagnjenost k podplutbam ali krvavitvi so lahko znaki nizkega števila krvnih celic ali majhnih krvnih strdkov (avtoimunska hemolitična anemija, citopenija, trombocitopenija, mikroangiopatija);
- bolečina v prsih, nereden srčni utrip, vnetje ali šibkost srca in kratka sapa (angina pectoris, atrijska fibrilacija, atrijska undulacija, perikarditis, disfunkcija desnega prekata);
- pogoste okužbe, utrujenost in lahke potplutbe ali krvavitve lahko kažejo na odpoved kostnega mozga ali nenormalne celične gene (aplazija, citogenetična anomalija);
- izguba sluha (hipoakuzija);
- utrujenost ali šibkost, hrepenenje po soli so lahko znaki nizke ravni hormona, ki ga izloča žleza nad ledvico (nadledvična insuficienca);
- bolečine ali krči v trebuhu, driska ali zaprtje, izguba teže ali slab apetit so lahko znaki težav s črevesjem (analna stenoza, kolitis, enterokolitis, perforacija jejunuma, malabsorpcija, črevesna pnevmatoza);
- otekanje, utrujenost in bolečine v ustih/črevesni sluznici (generalizirani edem, slabo počutje, vnetje sluznice).
- rumene oči (zlatenica) in temen urin so lahko znaki hiperbilirubinemije;
- spremembe krvnih preiskav ali delovanja pljuč ali srca (povečanje bilirubina v krvi, zmanjšanje bilirubina v krvi, zmanjšanje sposobnosti difuznega ogljikovega monoksida, pozitiven test CMV, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, zmanjšanje hemoglobina, zmanjšanje števila nevtrofilcev);
- žeja ali suha usta, omotica ali zmedenost, glavobol ali slabost lahko kažejo na nizke ravni telesnih tekočin ali nizko raven soli v krvi (dehidracija, hiponatriemija);
- odmiranje kože ali mišic (nekroza mehkih tkiv);
- nenadna šibkost ali odrevenelost, težave pri govoru ali razumevanju, zmedenost lahko kaže na možgansko kap ali težave z delovanjem možganov (cerebrovaskularni dogodek, encefalopatija);
- zmedenost, dezorientiranost ali ponavljajoče se misli/vedenje (delirij, obsesivno kompulzivne motnje);
- otekanje, zmanjšano izločanje urina in visok krvni tlak so lahko znaki majhnih strdkov, ki poškodujejo ledvice (ledvična omejena trombotična mikroangiopatija);
- zasoplost, bolečine v prsih ali kašelj lahko kažejo na vnetje pljuč, tekočino ali kolaps (sindrom idiopatske pljučnice (pnevmonitis), infiltracija pljuč, pnevmotoraks);
- rdeča vneta koža, srbeč ali pekoč občutek, izpuščaj so lahko znaki ekcema, akneiformnega dermatitisa in pruritusa;
- kirurška odstranitev celotnega ali dela debelega črevesa (kolektomija);
- omotica, utrujenost, zamegljen vid in lokalizirano otekanje, bulica ali podplutba so lahko znaki znižanega in nespecifičnih motenj krvnega tlaka, hematoma, hipotenzije, ortostatske hipotenzije.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zemcelpro

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom in farmacevtom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki infuzijske vrečke poleg oznake EXP.

Shranjujte in prevažajte pri temperaturi pod $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zdravila ne odtaljujte, dokler ni pripravljeno za uporabo. Uporabite v 1 uri po odtalitvi. Odtaljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Ne uporabljajte tega zdravila, če so infuzijske vrečke poškodovane ali puščajo.

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Pri uporabljenih zdravilih ali odpadnem materialu je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z biološkim odpadnim materialom.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zemcelpro

Zdravilo Zemcelpro je krioprotektirano zdravljenje z alogenimi hematopoetskimi matičnimi in progenitorskimi celicami, ki vsebuje dve celični komponenti, in sicer ekspanzirano in neekspanzirano komponento, obe pa sta pridobljeni iz iste enote popkovnične krvi za posameznega bolnika.

- Ekspanzirana komponenta, imenovana dorokubicel, je razširjena celica CD34+, sestavljena iz frakcije CD34+, ekspanzirane *ex-vivo* v prisotnosti UM171. Ta komponenta je pakirana v največ štirih vrečkah, ki vsebujejo vsaj $0,23 \times 10^6$ viabilnih celic CD34+/ml, suspendiranih v raztopini dimetilsulfoksida (DMSO).
- Neekspanzirano komponento, imenovano neekspanzirane celice CD34–, sestavlja frakcija CD34–, iz katere so celice CD3+ aktivna frakcija. Ta komponenta je pakirana v štirih vrečkah, ki vsebujejo vsaj $0,53 \times 10^6$ viabilnih celic CD3+/ml, suspendiranih v raztopini dimetilsulfoksida (DMSO).

Druge sestavine zdravila so raztopina humanega serumskega albumina, dimetilsulfoksid, natrijev klorid, kalijev klorid (E508), natrijev glukonat (E576), natrijevi acetati (E262) in magnezijev klorid (E511). Glejte poglavje 2, „Zdravilo Zemcelpro vsebuje natrij, kalij in dimetilsulfoksid (DMSO)“.

Izgled zdravila Zemcelpro in vsebina pakiranja

Zdravilo Zemcelpro je celična disperzija za intravensko infundiranje.

Komponenta ekspanziranih celic CD34+ je brezbarvna do rahlo rumena disperzija celic. Komponenta neekspanziranih celic CD34– je rdečkasta disperzija celic.

Zdravilo Zemcelpro je dobavljeno v obliki enega posameznega odmerka, ki vključuje do osem (8) infuzijskih vrečk po 20 ml, štiri (4) vrečke neekspanziranih celic CD34– in do štiri (4) vrečke dorokubicela.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irska

Tel. št.: 353 1 905 3140

E-pošta: info@cordexbio.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Zemcelpro je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

Zdravilo Zemcelpro je treba prevažati v vsebniku, ki ohranja temperaturo izdelka pod -150°C , z njim pa je treba ravnati z ustreznim zaščitno obleko in rokavicami.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Zemcelpro, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Priprava pred uporabo

Zdravilo Zemcelpro je sestavljeno iz dveh (2) alogenskih komponent hematopoetskih celic:

- dorokubicela (ekspandirane celice CD34+)
- neekspandiranih celic CD34–

Potrditev števila vrečk dorokubicela (od ena do štiri vrečke) in števila vrečk za neekspandirane celice CD34– (vedno štiri vrečke), ki jih je treba infundirati, je treba opraviti na podlagi recepta certifikata o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC). Certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje vključuje obe komponenti.

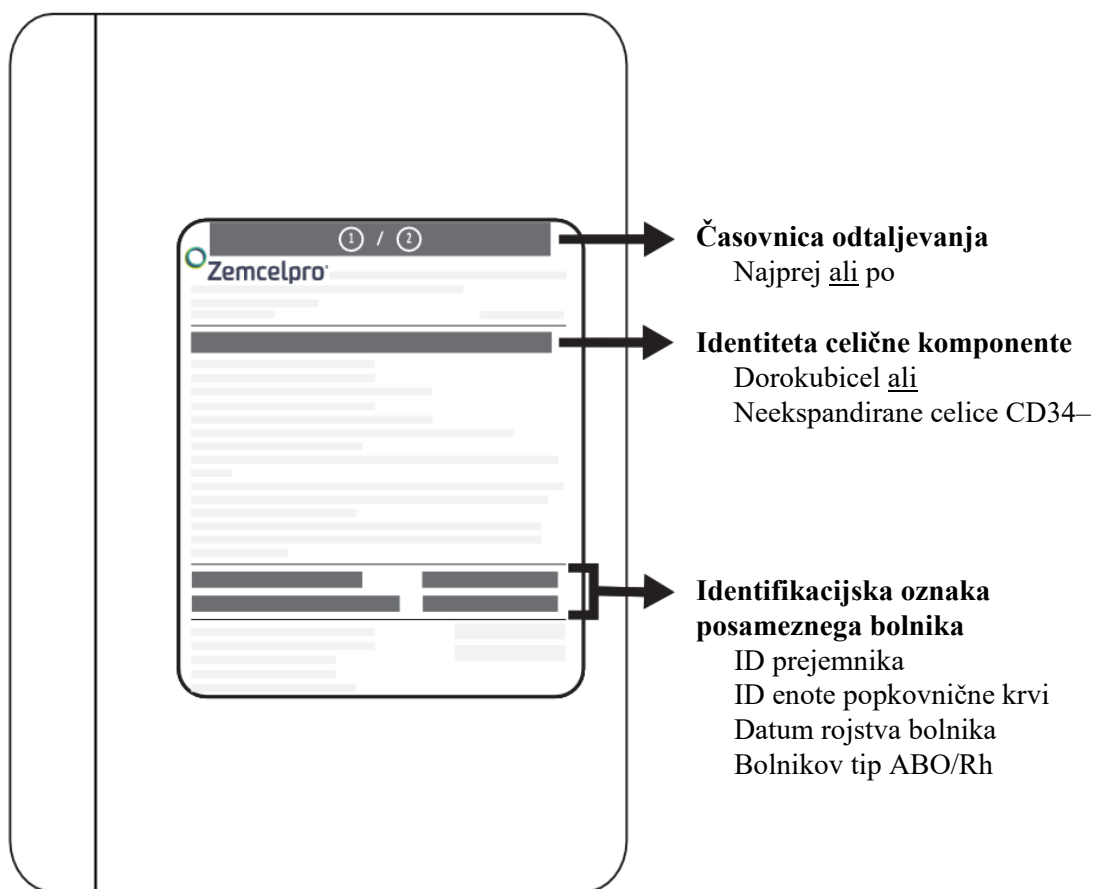
Najprej je treba infundirati dorokubicel, nato pa še neekspandirane celice CD34–. Neekspandirane celice CD34– je priporočljivo infundirati isti dan kot dorokubicel, vendar najpozneje naslednji dan.

Čas odtaljevanja in infundiranja zdravila Zemcelpro uskladite na naslednji način: vnaprej potrdite pripravljenost bolnika za infundiranje in prilagodite čas začetka odtaljevanja zdravila Zemcelpro tako, da bo na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.

Odtaljevanje

Pred odtaljevanjem zdravila Zemcelpro potrdite identiteto bolnika in število vrečk, ki jih boste infundirali, v skladu s certifikatom o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC). Pred vrečkami z neekspandiranimi celicami CD34– odtalite vse predpisane vrečke dorokubicela. Odtalite samo eno (1) vrečko naenkrat. Z odtaljevanjem naslednje vrečke počakajte, dokler ne potrdite, da je bila prejšnja vrečka varno uporabljena.

Slika 1: Kaseta za shranjevanje zdravila Zemcelpro



- Vzemite kaseto za shranjevanje iz kriogenega vsebnika, uporabljenega za prevoz. Potrdite, da se i) identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na kaseti in ii) identiteto celične komponente (dorokubicel ali neekspandirane celice CD34–) (slika 1).
- Po preverjanju kasete infuzijsko vrečko takoj odstranite iz kasete. Potrdite, da se i) identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na infuzijski vrečki in ii) identiteto celične komponente (dorokubicel ali neekspandirane celice CD34–) (slika 2).
- Pred odtaljevanjem preverite infuzijsko vrečko(-e) glede morebitnih poškodb ali razpok. Če je vrečka poškodovana, vsebine ne infundirajte.
- Infuzijsko vrečko v zatesnjenem zaščitnem ovoju takoj postavite v vodno kopel s temperaturo 37 °C. Ko dosežete poltekočo konsistenco, začnite vrečko počasi gnesti, dokler v njej ne bo več kristalnega ledu. Popolno odtaljevanje traja približno 2–5 minut na vrečko.
- Vrečko odstranite iz vodne kopeli. Ko je infuzijska vrečka odtaljena, jo je treba čim prej infundirati. Zdravilo Zemcelpro je dokazano stabilno največ eno uro pri temperaturi 15 °C–30 °C. Zdravila Zemcelpro pred infundiranjem ne redčite, perite ali vzorčite.
- Če zdravilo ni bilo pripravljeno ob bolnikovi postelji, ga prenesite do postelje pri sobni temperaturi v zaprti škatli/vrečki, da ga zaščitite med prenosom.

Ne infundirajte zdravila Zemcelpro, če je infuzijska vrečka poškodovana ali pušča ali se zdi, da je kako drugače oporečna.

Uporaba zdravila

Za popoln enkratni odmerek zdravila Zemcelpro je treba infundirati predpisano število vrečk dorokubicela (1 do 4 vrečke) in neekspandiranih celic CD34– (vedno 4 vrečke). Potrditi je treba, da se skupno število infuzijskih vrečk, ki jih je treba uporabiti, ujema s podatki o posameznem bolniku na

certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje.

Najprej je treba infundirati dorokubicel, nato pa še neekspandirane celice CD34⁺. Neekspandirane celice CD34⁺ je priporočljivo infundirati isti dan kot dorokubicel, vendar najpozneje naslednji dan.

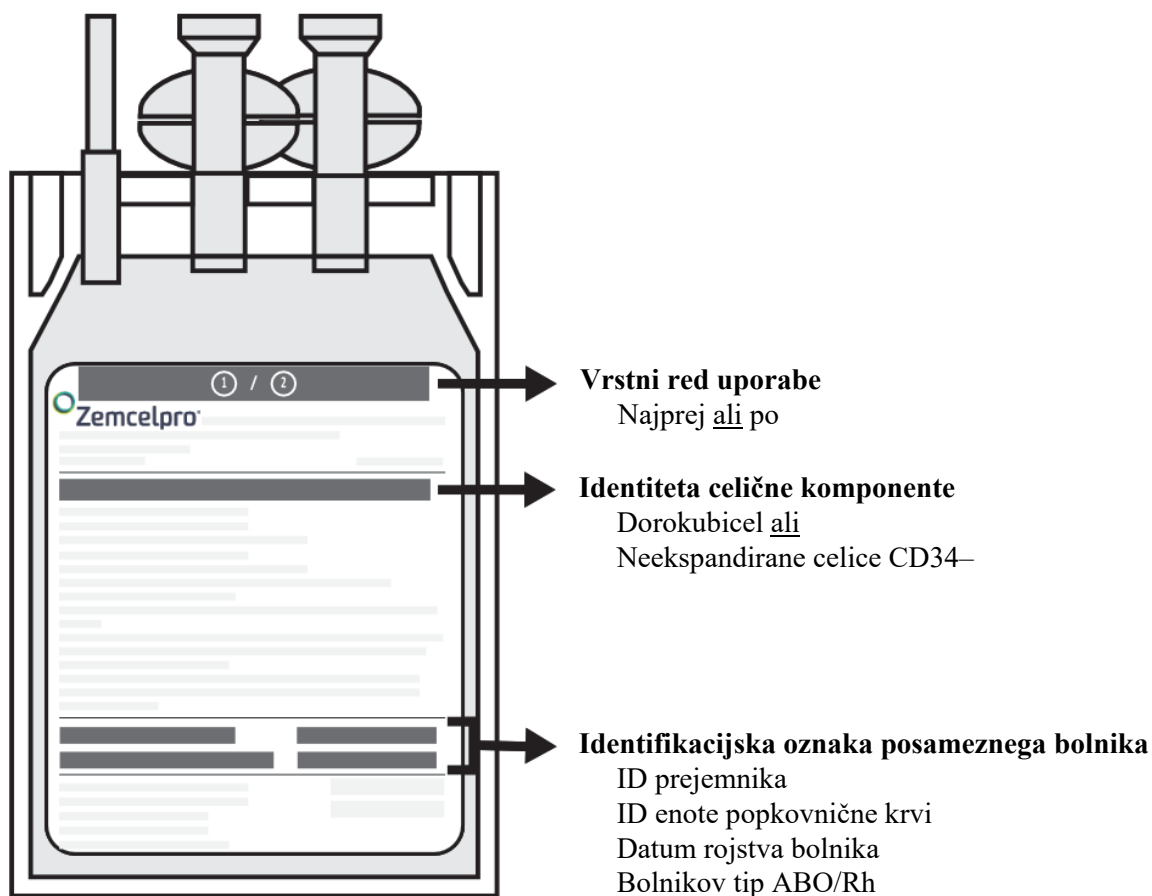
Če se dorokubicel ne uporabi, se neekspandiranih celic CD34⁺ ne sme infundirati, da se prepreči morebitna neželena imunska reakcija.

V primeru reakcije na infundiranje je priporočljivo infundiranje začasno prekiniti in po potrebi uvesti podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Zemcelpro pred infundiranjem ne razredčite, ne perite ali vzorčite.

Samo za intravensko uporabo. Za infundiranje zdravila Zemcelpro je priporočljiv centralni venski dostop.

Slika 2. Infuzijska vrečka zdravila Zemcelpro



- Pripravite pripomočke za infundiranje. Uporabiti je treba cevko brez lateksa s standardnim infuzijskim filtrom (170–260 µm). NE uporabljajte filtra za zmanjšanje števila levkocitov.
- Potrdite, da se i) identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na vrečki in ii) identiteto celične komponente (dorokubicel ali neekspandirane celice CD34⁺) (slika 2).
- Odstranite ovojnino in preglejte vsebino odtaljene infuzijske vrečke glede morebitnih vidnih celičnih skupkov. Če so prisotni vidni celični skupki, nežno premešajte vsebino vrečke; majhni skupki celičnega materiala bi se morali z nežnim ročnim mešanjem razpršiti. Preostali skupki se pred infuzijo učinkovito odstranijo s filtracijo.
- Odtaljeno in pregledano vrečko je treba takoj infundirati s hitrostjo približno 10 do 20 ml na minuto s pomočjo gravitacijskega pretoka. Zdravilo Zemcelpro je stabilno pri temperaturi

med 15 °C in 30 °C največ eno uro po koncu odtaljevanja.

- Cevko pred infundiranjem napolnite z (0,9-%) raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje.
- Infundirajte celotno vsebino infuzijske vrečke (20 ml na vrečko).
- Infuzijsko vrečko dvakrat sperite z 10 ml do 30 ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje s povratnim polnjenjem, da se vse celice infundirajo v bolnika.
- Postopek infundiranja je treba ponoviti tudi za preostale vrečke. Počakajte, da se naslednja vrečka odtali in je ne infundirajte, dokler ne potrdite, da je bila prejšnja vrečka varno uporabljena.

Zdravila Zemcelpro ne infundirajte, če je infuzijska vrečka poškodovana ali pušča ali se zdi, da je kako drugače oporečna.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti upoštevajte lokalne smernice za ravnanje z materiali humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Zemcelpro, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Zemcelpro (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

PRILOGA IV

SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pogojnem dovoljenju za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno ter lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.