

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Zemcelpro är en kryokonserverad allogen hematopoetisk stam- och progenitorcellsterapi innehållande två cellkomponenter, nämligen de expanderade och oexpanderade komponenterna, som båda härrör från samma patientspecifika navelsträngsblodenhet (CBU, cord blood unit).

Den expanderade komponenten, som kallas dorokubicel och som är de expanderade CD34+-cellerna, består av CD34+-fraktionen som expanderats *ex-vivo* i närvaro av UM171.

Den oexpanderade komponenten, som kallas oexpanderade CD34--celler, består av CD34--fraktionen från vilken CD3+-cellerna är den aktiva fraktionen.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Dorokubicel

Varje patientspecifik infusionspåse med Zemcelpro innehåller en tillverkningsbaserad koncentration av *ex vivo* UM171-expanderad CD34+-cellberikad population. Läkemedlet är förpackat i upp till fyra infusionspåsar som innehåller en infusionsvätska, dispersion av minst $0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml suspenderade i en dimetylsulfoxid-lösning (DMSO).

Varje infusionspåse innehåller 20 ml infusionsvätska, dispersion.

Oexpanderade CD34--celler

Varje patientspecifik infusionspåse innehåller en tillverkningsbaserad koncentration av oexpanderade CD34--celler. Läkemedlet är förpackat i fyra infusionspåsar som innehåller en infusionsvätska, dispersion av minst $0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml suspenderade i en dimetylsulfoxid-lösning (DMSO).

Varje infusionspåse innehåller 20 ml infusionsvätska, dispersion.

Kvantitativ information

Den kvantitativa informationen för varje cellkomponent i läkemedlet, inräknat den tillverkningsbaserade cellkoncentrationen och antalet infusionspåsar som ska administreras, visas i frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) som medföljer läkemedlet för behandling. Det finns ett RfIC för båda cellkomponenterna (se avsnitt 6).

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller högst 477 mg natrium, 50 mg kalium och 10 procent v/v DMSO per dos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion

Dorokubice

Färglös till lätt gulaktig celldispersion för infusion.

Oexpanderade CD34+-celler

Rödaktig celldispersion för infusion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zemcelpro är avsett för behandling av vuxna patienter med hematologiska maligniteter som kräver transplantation av allogena hematopoetiska stamceller efter myeloablative konditionering och för vilka det inte finns någon annan typ av lämpliga donatorceller.

4.2 Dosering och administreringsätt

Zemcelpro måste administreras vid en kvalificerad transplantationsklinik med expertkunskap inom hematopoetisk stamcellstransplantation av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter.

Dosering

Behandlingen består av en engångsdos för infusion som innehåller en infusionsvätska, dispersion av expanderade CD34+-celler i 1 till 4 infusionspåsar och oexpanderade CD34+-celler i 4 infusionspåsar.

Måldosen är $0,4$ till $7,5 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/kg för den expanderade CD34+-cellkomponenten (dorokubice) och $\geq 0,52 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/kg för den oexpanderade CD34+-cellkomponenten.

Se det medföljande frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) för ytterligare information avseende dosen.

Val av navelsträngsblodenhet

Förskrivaren ska välja erythrocyt-reducerad navelsträngsblodenhet (CBU) för expansion som uppfyller minimikraven för överensstämmelse med humant leukocytantigen (HLA) och celldos (dvs. CD34-celletal före frysning $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg och totalt antal kärnförsedda celler (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Matchning för minst 4 av 6 HLA (HLA-A-antigener, HLA-B-antigener och HLA-DRB1-alleler) rekommenderas med ett mål på 6 av 8 HLA-matchningar (högupplöst typning). HLA-typningen och de kärnförsedda cellernas specifikation för varje enskild navelsträngsblodenhet (CBU) som använts som utgångsmaterial vid tillverkningen av Zemcelpro tillhandahålls i det medföljande frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC).

Myeloablative konditionering före behandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

En lämplig myeloablative konditioneringsbehandling måste administreras i enlighet med klinikkens riktlinjer. Den valda behandlingen ska vara av hög eller medelhög intensitet, dvs. med en TCI-poäng (transplantatkonditioneringsintensitet) på minst 2,5. Konditioneringsbehandlingen får inte sättas in

innan det är säkerställt att det patientspecifika Zemcelpro finns tillgängligt på transplantationskliniken. Insättning av anti-tymocytglobulin (ATG) rekommenderas inte som del av konditioneringsbehandlingen (se avsnitt 4.5).

Profylaktisk och stödjande behandling för att förebygga komplikationer efter transplantation

Profylaktiska och stödjande behandlingar för att förebygga komplikationer efter transplantation (t.ex. transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD), infektion) måste administreras i enlighet med klinikens riktlinjer. Kombinationen takrolimus och mykofenolatmofetil är rekommenderad profylax för GvHD.

Under perioden direkt efter transplantationen rekommenderas administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) för att minimera risken för neutropeni och infektion (se avsnitt 4.4).

Premedicinering

I enlighet med klinikens lokala riktlinjer rekommenderas premedicinering med febernedsättande medel, histaminantagonister och antiemetika, vilket ska administreras 30–60 minuter före infusionen av båda fraktionerna av Zemcelpro för att minska risken för en infusionsreaktion. Dessutom rekommenderas premedicinering med kortikosteroider före administrering av den oexpanderade CD34-komponenten i Zemcelpro för att minska risken för en infusionsreaktion vid större HLA histokompatibilitet.

Särskilda populationer

Äldre

Zemcelpros säkerhet och effekt i den äldre populationen (i åldern ≥ 65 år eller äldre) har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Zemcelpro har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter ska bedömas avseende nedsatt njurfunktion för att avgöra lämplighet för transplantation.

Nedsatt leverfunktion

Zemcelpro har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter ska bedömas avseende nedsatt leverfunktion för att avgöra lämplighet för transplantation.

Pediatrisk population

Zemcelpros säkerhet och effekt för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. De för närvarande tillgängliga uppgifterna beskrivs i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Det föreskrivna antalet påsar med dorokubicel (1 till 4 påsar) och oexpanderade CD34-celler (alltid 4 påsar) måste infunderas för att slutföra en engångsdos av Zemcelpro. Det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste bekräftas genom den patientspecifika informationen i frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC).

Dorokubicel infunderas först, följt av de oexpanderade CD34-cellerna. Det rekommenderas att de oexpanderade CD34-cellerna infunderas samma dag som dorokubicel, men inte senare än följande dag.

För att undvika en ogynnsam immunreaktion får inte de oexpanderade CD34-cellerna infunderas om dorokubicel inte administreras.

Vid en infusionsreaktion rekommenderas det att infusionen pausas och att understödjande vård sätts in, i enlighet med behov (se avsnitt 4.4).

Späd inte, tvätta inte och ta inte prov på Zemcelpro före infusionen.

Endast för intravenös användning. Central venkateter (CVK) rekommenderas för infusionen med Zemcelpro.

- Förbered infusionsmaterialet. En latexfri slang med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 µm) måste användas. Använd INTE leukocytreducerande filter.
- Bekräfta i) patientens identitet genom patientidentitetsbeteckningen på påsen och ii) cellkomponentens identitet (dorokubicel eller oexpanderade CD34–celler).
- Ta av skyddspåsen och inspektera innehållet i den upptinade infusionspåsen avseende synliga cellaggregat. Om synliga cellaggregat förekommer ska påsens innehåll blandas försiktigt. Små aggregat av cellmaterial ska lösas upp genom försiktig manuell blandning. Kvarvarande aggregat avlägsnas effektivt genom filtrering före infusion.
- Den upptinade och inspekterade påsen måste omedelbart infunderas vid en hastighet på cirka 10 till 20 ml per minut genom gravitationsflöde. Zemcelpro är stabilt mellan 15 °C–30 °C i upp till 1 timme efter avslutad upptining.
 - Fyll på slangen före infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska.
 - Infundera allt innehåll i infusionspåsen (20 ml per påse).
 - Skölj infusionspåsen två gånger med 10 ml till 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska genom ”back priming” för att tillse att alla celler infunderas till patienten.
- Infusionsförfarandet måste upprepas för de andra påsarna. Vänta med att tina upp och infundera nästa påse tills det har fastställts att den föregående påsen har administrerats säkert.

Infundera inte Zemcelpro om infusionspåsen är skadad eller läcker eller i övrigt visar tecken på åverkan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kontraindikationer för den myeloablative kemoterapi måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten måste läkemedlets namn, tillverkningsnumret och den behandlade patientens namn sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Överföring av smittämne

Det finns en risk för överföring av smittämnen. Virustester som genomförs på navelsträngsblodenheter inkluderar test för humant immunbristvirus (hiv) 1 och hiv-2, hepatit B och hepatit C, humant T-lymfotropt virus (HTLV) I och HTLV II, syfilis och cytomegalovirus (CMV). Specifika virus från modern kan dokumenteras som del av anamnesen, t.ex. transmissibel spongiform encefalopati (TSE), Epstein-Barr-virus (EBV), toxoplasma, hepatit E (HEV) och malaria. Navelsträngsbanker dokumenterar också om spädbarnet är fritt från eventuella fynd som tyder på sjukdom som potentiellt kan överföras genom administrering av en navelsträngsblodenhet.

Testresultaten kan finnas i den medföljande produktdokumentationen.

Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Zemcelpro måste därför övervaka patienterna med avseende på tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov ge lämplig behandling.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Zemcelpro får inte donera blod, organ, vävnader eller celler.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan bero på innehållsämnena som ingår i Zemcelpro, t.ex. DMSO. Reaktionen ska behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikkens riktlinjer.

Infektioner

Allvarliga infektioner, däribland livshotande eller dödliga infektioner, har förekommit hos patienter efter infusion med Zemcelpro (se avsnitt 4.8). Mediandebuten var 109 dagar efter transplantation, med vissa sena händelser (mellan 0–945). Patienterna ska informeras om vikten av att omedelbart anmäla tecken på infektion till sin behandlande läkare. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infektion, genom lämpliga diagnostiska tester, och behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikkens riktlinjer. Profylaktiska antibiotika ska i tillämpliga fall administreras, och övervakningstester ska utföras före och efter behandling med Zemcelpro (se avsnitt 4.2).

Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD)

Fatala och livshotande händelser med akut och kronisk GvHD har förekommit efter behandling med Zemcelpro (se avsnitt 4.8). GvHD efter behandling med Zemcelpro skiljer sig inte från standardmässiga allogena stamcellstransplantat, med en mediandebut vid 40 dagar efter transplantation, och 93 procent av dem försvinner med ett medianvärde på 18 dagar. Det rekommenderas att patienterna övervakas avseende tecken eller symtom på GvHD och behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikkens riktlinjer. Profylaktisk och understödjande vård ska övervägas efter behandling med Zemcelpro. Kombinationen takrolimus och mykofenolatmofetil är rekommenderad profylax för transplantat-mot-värdsjukdom (se avsnitt 4.2).

Engraftmentsyndrom

Livshotande fall av engraftmentsyndrom har rapporterats i kliniska prövningar med Zemcelpro (se avsnitt 4.8), som förekom vid en mediantid på 13 dagar efter transplantation. Förekomst av oförklarlig feber, hudutslag, hypoxemi, viktökning och lunginfiltrat i perioden kring implantationen ska övervakas. Patienter ska behandlas med kortikosteroider i enlighet med klinikkens riktlinjer så snart som engraftmentsyndrom har bekräftats för att lindra symtomen. Engraftmentsyndrom kan obehandlat leda till multiorgansvikt och dödsfall.

Transplantatsvikt

Livshotande fall av transplantatsvikt, definierat som ett misslyckande att uppnå ett absolut neutrofilantal på över 500 per mikroliter blod senast dag 42 efter transplantation, har rapporterats i kliniska prövningar med Zemcelpro (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende hematopoetisk återhämtning.

Användning av ATG som del av konditioneringsbehandlingen och före implantationen rekommenderas inte eftersom det kan störa implantationen av celler från navelsträngsblod. Granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) ska ges för att minimera risken för neutropeni och infektion, 5 µg/kg/dag med början 1–3 dagar efter transplantation tills antalet neutrofiler når 1 000 per mikroliter blod (se avsnitt 4.2).

Pulmonell alveolär blödning (PAH)

PAH är en väldokumenterad biverkning hos patienter som behandlas med Zemcelpro. Fall av PAH har rapporterats, dessa inträffade vid en mediantid på 22 dagar efter transplantationen, inräknat fatala händelser (se avsnitt 4.8). PAH kännetecknas av utveckling av dyspné, feber, ibland hemoptys, multifokala infiltrat på toraxröntgen och snabb progression till andningssvikt. Det rekommenderas att

patienterna övervakas avseende tecken eller symptom på PAH och behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikens riktlinjer.

Pneumonit

Pneumonit, t.ex. idiopatiskt pneumonisyndrom (IPS) eller kryptogen organiserad pneumoni (COP), är en väldokumenterad händelse efter behandling med Zemcelpro. Fall av pneumonit rapporterades i de kliniska prövningarna med Zemcelpro, även fatala händelser (se avsnitt 4.8). Både IPS och COP uppträder vanligtvis med andfåddhet, hosta och ibland feber. IPS inträffar vanligtvis +22 dagar efter transplantationen, delvis i samband med konditioneringsbehandling före transplantation, medan COP inträffar vanligtvis 3–6 månader efter transplantation. Det rekommenderas att patienterna övervakas avseende tecken eller symptom på pneumonit och behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikens riktlinjer.

Posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom (PTLD)

Posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) har setts som biverkning hos patienter efter behandling med Zemcelpro. Fall av PTLD har rapporterats bland patienter som transplanterades med Zemcelpro i de kliniska prövningarna (se avsnitt 4.8). PTLD är en av de vanligaste maligniteterna efter transplantation, och förknippas oftast med Epstein-Barr-virus (EBV)-infektion i B-celler, antingen till följd av reaktivering av viruset efter transplantation eller av primär EBV-infektion. Seriell övervakning av blodet avseende EBV-DNA kan vara motiverad hos patienter med kvarstående cytopenier. PTLD måste behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikens riktlinjer.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner kan förekomma efter infusion med Zemcelpro. Dessa reaktioner uppträder främst under den eller de första infusionerna och kan kännetecknas av rodnad, hudutslag, feber, rigor, frossa, dyspné, lindrig och/eller allvarlig hypotoni med/utan bronkospasmer, hjärtdysfunktion och/eller anafylaxi.

Premedicinering med febernedsättande medel, histaminantagonister, antiemetika och kortikosteroider kan minska infusionsreaktionernas incidens och intensitet. Övervaka patienterna avseende tecken och symptom på infusionsreaktioner under och efter administreringen av Zemcelpro. När en infusionsrelaterad reaktion inträffar, pausa infusionen och sätt in understödjande vård i enlighet med behov (se avsnitt 4.2). Vid återupptagen infusion måste rekommendationerna i klinikens riktlinjer följas.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi är en väldokumenterad händelse som har rapporterats efter behandling med Zemcelpro och som kan vara förknippad med minskad överlevnad. Den har rapporterats hos 19 procent av patienterna som transplanterats med Zemcelpro (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienterna övervakas avseende hypogammaglobulinemi och behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikens riktlinjer.

Venocklusiv sjukdom

Venocklusiv sjukdom (VOD) är en väldokumenterad händelse som ibland rapporteras efter transplantation av hematopoetiska stamceller (HSCT). Sällsynta fall av VOD rapporterades i de kliniska prövningarna med Zemcelpro (se avsnitt 4.8, tabell 1), inräknat en fatal händelse. Även om ingen skillnad ses från en vanlig HSCT rekommenderas det att patienterna övervakas avseende tecken eller symptom på VOD och behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikens riktlinjer.

Hemolytiskt uremiskt syndrom

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är en väldokumenterad händelse som ibland rapporteras efter HSCT. Sällsynta fall av HUS rapporterades i de kliniska prövningarna med Zemcelpro (se avsnitt 4.8, tabell 1). Även om ingen skillnad ses från en vanlig HSCT rekommenderas det att patienterna övervakas avseende tecken eller symptom på HUS och behandlas på lämpligt sätt i enlighet med klinikens riktlinjer.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller 477 mg natrium per dos, vilket motsvarar 24 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium för vuxna.

Kalium

Detta läkemedel innehåller kalium, mindre än 1,3 mmol (50 mg) per dos.

Dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller 17,6 g DMSO per dos. För en vuxen på 70 kg motsvarar DMSO-infusionen 25 procent av den dagliga högsta rekommenderade dosen på 1 g DMSO/kg. Detta hjälpämne är känt för att möjligen orsaka en anafylaktisk reaktion efter parenteral administrering. Alla patienter bör observeras noga under infusionstiden.

Teoretiska risker förknippade med donatorn

Även om det inte stöds av klinisk erfarenhet kan behandling med Zemcelpro följas av klonal hematopoes och risker förknippade med donatorn (t.ex. maligniteter eller ärftliga genetiska störningar). Patienterna bör övervakas på lämpligt sätt i enlighet med klinikens riktlinjer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande vacciner under eller efter behandling med Zemcelpro har inte studerats. Vaccination med levande vacciner rekommenderas inte under minst 6 veckor före inledningen av konditioneringsbehandlingen, och tills immunförsvaret har återhämtat sig efter behandling med Zemcelpro.

Anti-tymocytglobulin (ATG)

Användning av ATG rekommenderas inte som del av konditioneringsbehandlingen eller före implantation.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Avseende risker förknippade med myeloablative konditioneringsbehandling som behövs före användning av Zemcelpro och den tillhörande rådgivningen, läs produktinformationen till den myeloablative konditioneringsbehandlingen.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnliga patienter måste ha ett negativt svar på graviditetstest i serum inom 30 dagar före behandlingen med Zemcelpro och måste vara villiga att använda ett effektivt preventivmedel.

Preventivmetoder för män och kvinnor

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att ge en rekommendation om användningstiden för

preventivmetoder efter behandling med Zemcelpro. Effektiva preventivmetoder bör användas av fertila män och kvinnor som har fått Zemcelpro.

Graviditet

Det finns inga data från användning av dorokubicel hos gravida kvinnor. Inga djurstudier har utförts med dorokubicel för att bedöma om det kan orsaka fosterskada vid administrering till gravida kvinnor (se avsnitt 5.3). Zemcelpro ska inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om dorokubicel utsöndras i bröstmjolk. Användning av Zemcelpro rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

Det finns inga data från människor eller djur om effekten av dorokubicel på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är inte känt om Zemcelpro har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom konditioneringsbehandling, profylaktisk och stödjande behandling som ges i samband med Zemcelpro kan ge trötthet och förändra den psykiska förmågan, uppmanas patienter att avstå från att framföra fordon och ägna sig åt riskfyllda yrken eller aktiviteter såsom att hantera tunga eller potentiellt farliga maskiner under denna inledande period.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av grad 3 var lymfopeni (46,6 procent), infektioner (44,8 procent), anemi (44,0 procent), neutropeni (35,3 procent), trombocytopeni (31,9 procent), leukopeni (20,3 procent), hypogammaglobulinemi (18,1 procent), febril neutropeni (15,5 procent), hypertoni (12,9 procent), engraftmentsyndrom (11,2 procent) och pneumoni (11,2 procent). Enligt NIH-kriterierna rapporterades akut GvHD hos 60,0 procent av patienterna, och kronisk GvHD hos 16,0 procent av patienterna.

Biverkningar med dödlig utgång förekom hos 7,8 procent av patienterna som behandlades med Zemcelpro, däribland infektioner (2,6 procent), inklusive sepsis (0,9 procent), enterokockinfektion (0,9 procent), pneumoni (0,9 procent), akut GvHD (1,7 procent), PAH (1,7 procent), IPS (0,9 procent), COP (0,9 procent) och pulmonell hypertension (0,9 procent).

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna med Zemcelpro i tabell 1 bygger på sammanslagna data från fem studier (001, 002, 003, 004 och 007) hos 116 patienter, som fick en dos av Zemcelpro och följdes under en medianduration på 24 månader. Biverkningsfrekvenserna från kliniska studier bygger på frekvenser för biverkningar av alla orsaker, där en andel av biverkningarna kan ha andra orsaker.

Vanliga terminologikriterier för biverkningar (CTCAE) av grad 3 eller högre och ovanliga biverkningar av grad 1–2 presenteras nedan. Dessa biverkningar visas efter MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Inom varje klass av organsystem rankas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste reaktionerna först, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp redovisas läkemedelsbiverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 CTCAE-biverkningar som observerats i kliniska studier med Zemcelpro enligt klass av organsystem

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Lymfopeni Anemi Neutropeni Trombocytopeni Leukopeni Febril neutropeni
Mindre vanliga	Autoimmun hemolytisk anemi Cytopeni Trombotisk mikroangiopati
Hjärtat	
Mindre vanliga	Angina pectoris Förmaksflimmer Förmaksfladder Perikardit Högerkammardysfunktion
Medfödda och/eller genetiska störningar	
Mindre vanliga	Aplasi Cytogenetisk avvikelse
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Hörselnedsättning
Endokrina systemet	
Mindre vanliga	Binjureinsufficiens
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré Illamående Stomatit Buksmärta
Mindre vanliga	Analstenos Kolit Enterokolit Jejunal perforation Malabsorption, Pneumatoxis intestinalis
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Feber Trötthet
Mindre vanliga	Generaliserat ödem Allmän sjukdomskänsla Slemhinneinflammation
Lever och gallvägar	
Vanliga	Venoocklusiv leversjukdom
Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi
Immunsystemet	
Mycket vanliga	Akut GvHD (grad II–III)* Hypogammaglobulinemi Engraftmentsyndrom Kronisk GvHD **
Infektioner och infestationer***	
Mycket vanliga	Bakterieinfektioner (inklusive pneumonier) Virusinfektioner.

Vanliga	Svampinfektioner Ospecificerade infektioner
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Transplantatsvikt
Undersökningar och provtagningar	
Vanliga	Minskade CD4-lymfocyter Förhöjt alaninaminotransferas Minskade immunglobuliner Förhöjt aspartataminotransferas
Mindre vanliga	Förhöjt bilirubin i blodet Minskat bilirubin i blodet Sänkt diffusionskapacitet för kolmonoxid CMV-positivt test EKG med QT-förlängning Sänkt hemoglobin Minskat antal neutrofiler
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Nedsatt aptit Hypokalemi Hyperglykemi Hypofosfatemi
Mindre vanliga	Dehydrering Hyponatremi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Smärta i skelettet Muskelsvaghet
Mindre vanliga	Mjukvävnadsnekros
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer	
Vanliga	<u>Posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom</u>
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse Encefalopati
Psykiatriska tillstånd	
Mindre vanliga	Delirium Tvångssyndrom
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) Akut njurskada Hemorragisk cystit
Mindre vanliga	Njurbegränsad trombotisk mikroangiopati
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Kryptogen organiserande pneumoni (lunginflammation) Epistaxis Pulmonell alveolär blödning (PAH) Pulmonell hypertension Lungemboli
Mindre vanliga	Idiopatiskt pneumonisyndrom (pneumonit) Lunginfiltration Pneumotorax
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Makulopapulöst utslag
Mindre vanliga	Akneiform dermatit Eksem Pruritus (klåda i huden)

Kirurgiska och medicinska åtgärder	
Mindre vanliga	Kolektomi
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Mikroangiopati
Mindre vanliga	Sänkt blodtryck och icke-specifika blodtryckssjukdomar Hematom Hypotoni Ortostatisk hypotoni

*enligt NIH-kriterierna (45,7 procent grad II, 10,3 procent grad III och 0,9 procent grad IV akut GvHD vid 100 dagar efter transplantation)

** enligt NIH-kriterierna (7,8 procent måttlig och 5,2 procent måttlig till svår kronisk GvHD vid 1 år efter transplantation).

*** Redovisade infektioner och infestationer återspeglar termer för gruppen på hög nivå.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

Allvarliga infektioner, däribland livshotande och dödliga infektioner, förekom efter infusion med Zemcelpro. Den totala incidensen av infektioner av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad ≥ 3 efter transplantation var 75,0 procent (62,1 procent allvarliga, 6,0 procent livshotande och 6,9 procent dödliga). Deras ursprung var bakteriellt (52,6 procent med sepsis och pneumoni är de vanligaste), viralt (45,7 procent med Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, coronavirus och adenovirus är de vanligaste), svamprelaterat (9,5 procent) eller ospecificerat (8,6 procent). Deras debut har stor spridning, med ett medianvärde på 109 dagar efter transplantation. De flesta av dem läkte ut med en medianduration på 13 dagar. Dödliga infektioner inkluderar sepsis, septisk chock och pneumoni. Se avsnitt 4.4 för behandlingsrekommendationer.

Engraftmentsyndrom

Engraftmentsyndrom rapporterades hos 11,2 procent (13/116) av patienterna som transplanterades med Zemcelpro, med en incidens på 8,6 procent utan allvarliga fall bland dem som behandlades med takrolimus/mykofenolatmofetil som profylax för GvHD. Mediandebuten var 13 dagar efter transplantation (intervall: 8–25). Samtliga fall återhämtade sig efter kortikosteroidbehandling med en medianduration på 5 dagar (intervall: 1–18. Se avsnitt 4.4 för behandlingsrekommendationer.

Pulmonell alveolär blödning

Pulmonell alveolär blödning rapporterades hos 3 (2,6 procent) patienter som transplanterats med Zemcelpro med en mediandebut vid 22 dagar efter transplantation (intervall: 20–355). En patient återhämtade sig efter 9 dagar, medan 2 patienter avled trots lämplig behandling. Se avsnitt 4.4 för behandlingsrekommendationer.

Pneumonit

Pneumonit har rapporterat hos 8 (6,9 procent) patienter som transplanterats med Zemcelpro med en mediandebut vid 157 dagar efter transplantation (intervall: 7–283). Fallen omfattade 3 idiopatiska pneumonisyndrom (IPS) (2,6 procent), 4 kryptogen organiserande pneumoni (COP) (3,4 procent) och 1 ospecificerad pneumonit (0,9 procent). Återhämtning uppnåddes i 66,7 procent av fallen, med en medianduration på 29 dagar (intervall: 9–201). Två patienter (1,7 procent) (en med IPS och en med COP) avled av sjukdomen. Se avsnitt 4.4 för behandlingsrekommendationer.

Posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom

Posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom rapporterades hos 3 (2,6 procent) patienter som transplanterats med Zemcelpro med en mediandebut vid 90 dagar efter transplantation (intervall: 70–112). Samtliga återhämtade sig med rituximabbehandling med en medianduration på 39 dagar (intervall: 33–157). Se avsnitt 4.4 för behandlingsrekommendationer.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD)

Totalt sett var incidensen av akut och kronisk GvHD 66,4 procent respektive 14,7 procent. 100 dagar efter transplantation rapporterades akut GvHD av grad II, III och IV hos 52,0 procent, 11,8 procent

respektive 1,0 procent. På samma sätt rapporterades lindriga och medelsvåra fall av kronisk GvHD 1 år efter transplantation hos 12,9 procent respektive 8,6 procent. De flesta fallen kunde kontrolleras med en kortikosteroidbaserad behandling med en medianduration på 18 (0–321) dagar, men 2 (1,7 procent) patienter dog av infektioner relaterade till GvHD. Behandling av GvHD ska följa klinikkens lokala riktlinjer (se avsnitt 4.4 för behandlingsrekommendationer).

Transplantatsvikt

Transplantatsvikt rapporterades hos 5,2 procent av patienterna som transplanterats med Zemcelpro med en mediandebut på 26,5 dagar efter transplantation (intervall: 7–28). Akutbehandling kunde genomföras med en medianduration på 23 dagar (intervall: 7–32) hos alla utom en patient som avled till följd av en icke-relaterad mortalitetshändelse utan återfall före akutbehandlingen.

Långvariga cytopenier

Långvariga cytopenier, inräknat neutropeni (64,7 procent), trombocytopeni (63,8 procent), leukopeni (62,9 procent), lymfopeni (61,2 procent) och anemi (56,9 procent), är mycket vanliga efter myeloablativ konditioneringsbehandling. Se avsnitt 4.4 för behandlingsrekommendationer.

Pediatrisk population

Trots begränsade uppgifter liknar säkerhetsprofilen den hos vuxna (biverkningar med en frekvens på ≥ 20 procent: anemi, nedsatt aptit, febril neutropeni, illamående, stomatit och epistaxis). En medianuppföljningstid på 7 månader möjliggör inga ytterligare tolkningar av de kliniska resultaten.

Rapportering av misstänkta läkemedelsbiverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt kontrollera läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Risken för överdosering är begränsad. Det fanns inga fall av överdosering under de kliniska prövningarna.

Alla fyra påsar av den oexpanderade CD34–cellkomponenten som är ett resultat av tillverkningen av Zemcelpro kommer alltid att infunderas. Endast under mycket sällsynta omständigheter kommer frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) att förbjuda administrering av samtliga 4 påsar av den expanderade CD34+–cellkomponenten (dorokubicel) som är ett resultat av tillverkningen av Zemcelpro. Om inte detta noga följs kan den resulterande överdoseringen av dorokubicel leda till ökad risk för infusionsreaktioner och engraftmentsyndrom. Patienterna kommer att behöva övervakas med avseende på förekomsten av sådana händelser.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodsubstitut och perfusionslösningar, övriga blodprodukter. ATC-kod: B05AX04

Verkningsmekanism

Dorokubicel är en kryokonserved UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-bensyl-7-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yl)cyklohexan-1,4-diamindihydrobromid) expanderad allogen hematopoetisk progenitorcellsterapi som härrör från en enda navelsträngsblodenhet och används som donatorkälla för allogena stamceller.

Den primära verkningsmekanismen för dorokubicel är att främja hematopoetisk återhämtning och immunrekonstitution genom expanderade hematopoetiska CD34+-stamcellers aktivitet.

De oexpanderade CD34--cellerna, som främst består av CD3+ T-celler, spelar en kompletterande roll genom att stödja immunrekonstitution och tillhandahålla effekter avseende transplanterat-mot-leukemi (GVL) efter transplantation.

Hematopoetiska stam-/progenitorceller från Zemcelpro migrerar till benmärgen där de delar sig, mognar och differentierar i samtliga hematologiska cellinjer. De mogna cellerna frisätts i blodomloppet, där vissa cirkulerar och andra migrerar till platser i vävnaderna, där de helt eller delvis återställer blodvärden och blodfunktion, inklusive immunfunktion, hos blodburna celler från benmärgen.

Farmakodynamisk effekt

Transplantation av Zemcelpro resulterade i hematologisk rekonstitution, med fullständig donorchimärism i alla hematopoetiska stamcellslinjer. T-cellrekonstitutionen var också omedelbar, med T-cellsdiversitet (TCR) vid 6 och 12 månader efter transplantation.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av behandling med Zemcelpro hos patienter med hematologiska maligniteter som behöver ett hematopoetiskt stamcellstransplanterat har utvärderats i två öppna, okontrollerade enarmade studier utan jämförelse med andra typer av donatorceller; hos patienter med leukemi och myelodysplasi av hög riskgrad (ECT-001-CB.002 (002), n=30 och ECT-001-CB.004 (004), n=30).

Zemcelpros säkerhet utvärderades även i tre ytterligare öppna, okontrollerade enarmade studier utan jämförelse med andra typer av donatorceller, (en (1) studie på patienter med blodcancer som saknar standardmässig HLA-matchad donator i eller utanför familjen (ECT-001-CB.001 (001), en (1) studie på patienter med multipelt myelom av hög riskgrad (ECT-001-CB.003 (003), n=18), en (1) studie på pediatrika patienter med myeloiska maligniteter av hög riskgrad (ECT-001-CB.007 (007), n=12). Se avsnitt 4.8.

För att bedöma effekten av Zemcelpro i en representativ population av vuxna patienter med hematologiska maligniteter som kräver transplantation av allogena hematopoetiska stamceller och saknar en lättillgänglig lämplig donator analyserades sammanställda data från studierna 002 och 004, med fokus på en pivotal population av 25 patienter som registrerades för att få kryokonservat Zemcelpro tillverkat från en liten CBU, efter hög eller intermediär myeloablativ konditioneringsbehandling. Se tabell 2 för patienters egenskaper. Litet CB definieras nedan i enlighet med minimala celldoskriterier för enstaka CB-transplantation till The Match & National Marrow Donor Program/American Society for Transplantation and Cell Therapy (NMDP/ASTCT), dvs. ett TNC- och CD34-cellinnehåll före kryokonservering på högst $2,5 \times 10^7$ TNC/kg respektive $1,5 \times 10^5$ CD34-celler/kg.

Tabell 2 Sammanställd demografi och sjukdomskaraktistika vid baslinjen för patienter i Zemcelpro-studierna (den 15 mars 2024)

Kategori	Registrerad med Zemcelpro tillverkat från litet CB och kryokonservat (Intent-to-treat, n=25)
Ålder (år) Median (IQR) Min–Max	47 (40, 53) 24–64
Kön – n (%)	

Kategori	Registrerad med Zemcelpro tillverkat från litet CB och kryokonserverat (Intent-to-treat, n=25)
Man	18 (72,0 %)
Kvinna	7 (28,0 %)
Etniskt ursprung	
Vit	17 (68,0 %)
Svart	1 (4,0 %)
Asiat	1 (4,0 %)
Andra	6 (24,0 %)
Sjukdomskategori	
Akut myeloisk leukemi	11 (44,0 %)
Akut lymfatisk leukemi (ALL)	3 (12,0 %)
Myelodysplastiskt syndrom	0 (0,0 %)
Kronisk myeloisk leukemi (blastkris)	0 (0,0 %)
Hodgkins lymfom	0 (0,0 %)
Non-Hodgkins lymfom, aggressivt lymfom	0 (0,0 %)
Adult T-cellsleukemi/lymfom	0 (0,0 %)
Kronisk lymfatisk leukemi och omvandling till Hodgkins lymfom	0 (0,0 %)
Tidigare HSCT	7 (28,0 %)

Av de 25 registrerade patienterna i den pivotala populationen fick 24 patienter infusion med Zemcelpro. Effekten bedömdes utifrån effektmåten neutrofilimplantation och trombocytimplantation (Tabell 3). Vid sista datum för datainsamling (cut-off) pågår fortfarande studierna 002 och 004.

Tabell 3 Effektförhållande hos vuxna patienter med hematologiska maligniteter som behandlats med kryokonserverat Zemcelpro härlett från en liten CBU (n=25), 13,3 månaders median för uppföljning

Effektmått	Registrerad med Zemcelpro tillverkat från en liten CBU och kryokonserverat (Intent-to-treat, n=25 ³)
Mediantid till neutrofilimplantation* (ANC ≥ 500/μl): Median (IQR)[intervall] ¹ , Median (IQR)[intervall] ² (värsta tänkbara scenario)	20 dagar (17–29) [10–39] 25 dagar (17–30) [10–42]
Incidens av neutrofilimplantation ANC ≥ 500/μl vid dag 42 – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Mediantid till implantation av trombocyter* (≥ 20 000/μl) Median (IQR)[intervall] Median (IQR)[intervall] ² (värsta tänkbara scenario)	40 dagar (37–62) [29–175] 48 dagar (38–100) [29–175]
Incidens av implantation av trombocyter (≥ 20 000/μl) vid dag 100 – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Median (IQR) uppföljning (månader) **	13,3 (0,9–38,2)

* Alla durationer rapporteras som "tid från infusion". Mediandurationen för registrering i studien till datumet för tillgång till Zemcelpro vid kliniken var 31 dagar (IQR: 22–41 dagar) och mediandurationen för registrering i studien till datumet för infusion med Zemcelpro var 42 dagar (IQR: 35–56 dagar).

** Tid från infusion till datumet för slutförande eller avbrytande från uppföljning före sista datum för datainsamling.

ANC: absolut antal neutrofiler; IQR: kvartilavstånd

¹ Granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) administrerades under perioden direkt efter transplantationen (5 μg/kg/dag)

för att minimera risken för neutropeni och infektion

² I intent-to-treat-populationer, i en analys av värsta tänkbara scenario, visade det sig att patienter som inte uppnådde implantation av neutrofiler vid dag 42 eller implantation av trombocyter vid dag 100 efter transplantationen, inräknat patienter som inte transplanterades, eller där implantationen av något skäl hade misslyckats (NRM eller återfall före implantation) påstods ha sviktat vid dag 42 respektive dag 100.

³ Inkluderar 1 patient som inte transplanterades på grund av ej fullföljd leverans.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zemcelpro för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för HSCT hos patienter med hematologiska maligniteter (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Vid tidpunkten för godkännandet för vuxna är de pediatrika uppgifterna begränsade till 9/12 försökspersoner yngre än 18 år som transplanterats med Zemcelpro för myeloida maligniteter av hög riskgrad i 007-studien (6 med AML, 3 med MDS). Zemcelpro resulterade i 88,9 procents respektive 77,8 procents implantation av neutrofiler och trombocyter, vid en mediantid på 21,5 respektive 48 dagar.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "villkorat godkännande för försäljning". Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst en gång om året och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I kliniska studier ledde Zemcelpro till fullständig donorchimärism (definierat som ≥ 95 procent celler från donatorn) i myeloida celler hos alla patienter, så tidigt som 0,5 månader efter transplantation. Endast patienter med återfall av sjukdomen visade senare på donorchimärism < 95 procent vid senare tidpunkter. I enlighet med den längre tid som krävs för T-cellrekonstitution efter transplantation uppnåddes fullständig donorchimärism i T-cellergruppen något senare: 63 procent och 88 procent av patienterna uppnådde fullständig donorchimärism i T-cellpopulationen 0,5 och 1 månad efter transplantation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Implantation av de UM171-expanderade CD34+-cellerna efter primär eller sekundär transplantation och hematologisk rekonstitution i upp till 28 veckor hos NSG-möss med nedsatt immunförsvar som transplanterats med upp till 5 000 000 celler (motsvarande upp till $2,5 \times 10^8$ celler/kg hos människa, vilket överskred den mänskliga dosen) gav inte upphov till någon skadlig toxicitet.

Inga studier av toxicitet vid upprepad dosering har utförts.

Inga karcinogenicitetsstudier utfördes.

Cytogenetisk in vitro-analys av de expanderade CD34+-cellerna avslöjade inga onormala kromosomförändringar i de expanderade cellerna.

Med tanke på produktens karaktär utfördes inga icke-kliniska studier om fertilitet, reproduktion och utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylsulfoxid
Human albuminlösning

Magnesiumklorid (E 511)
Kaliumklorid (E508)
Natriumacetat (E262)
Natriumklorid
Natriumglukonat (E576)

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom blandbarhetsstudier saknas får Zemcelpro inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Kryokonserverad: Ett år.

Efter upptining: 1 timme vid 15 °C–30 °C.

Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Zemcelpro måste förvaras och transporteras i gasfasen av flytande kväve (≤ -150 °C) och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att säkerställa att det finns viabla celler som kan administreras till patienten.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Zemcelpro är förpackat i en infusionspåse av etenvinylacetat (EVA) (50 ml) med två portar som innehåller 20 ml celldispersion.

Varje infusionspåse är placerad i en skyddspåse. Detta sekundära förpackningsskikt av EVO-sampolymer har förseglats två gånger. Varje infusionspåse i en förseglad skyddspåse är placerad i en metallkassett. Kassetterna placeras därefter i en märkt modpak inuti en standardmässig, kontrollerad kryobehållare.

En enskild behandlingsdos består av upp till åtta (8) infusionspåsar på vardera 20 ml, upp till fyra (4) påsar med dorokubice och fyra (4) påsar med oexpanderade CD34-celler.

Med Zemcelpro tillhandahålls även en liten kryoflaska innehållande provet från den ursprungliga navelsträngsblodenheten för övervakning av chimärism.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Zemcelpro måste transporteras inom kliniken i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Zemcelpro måste transporteras i en behållare som håller produkten under -150 °C och hanteras med lämpliga skyddskläder och skyddshandskar.

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Zemcelpro måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (bära skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

Zemcelpro består av två (2) allogena hematopoetiska cellkomponenter:

- Dorokubicel (expanderade CD34+-celler)
- Oexpanderade CD34--celler

Bekräftelse av antalet påsar med dorokubicel (1 till 4 påsar) och antalet påsar för oexpanderade CD34--celler (alltid 4 påsar) som ska infunderas måste vara baserad på frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC). Frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) innehåller båda komponenterna.

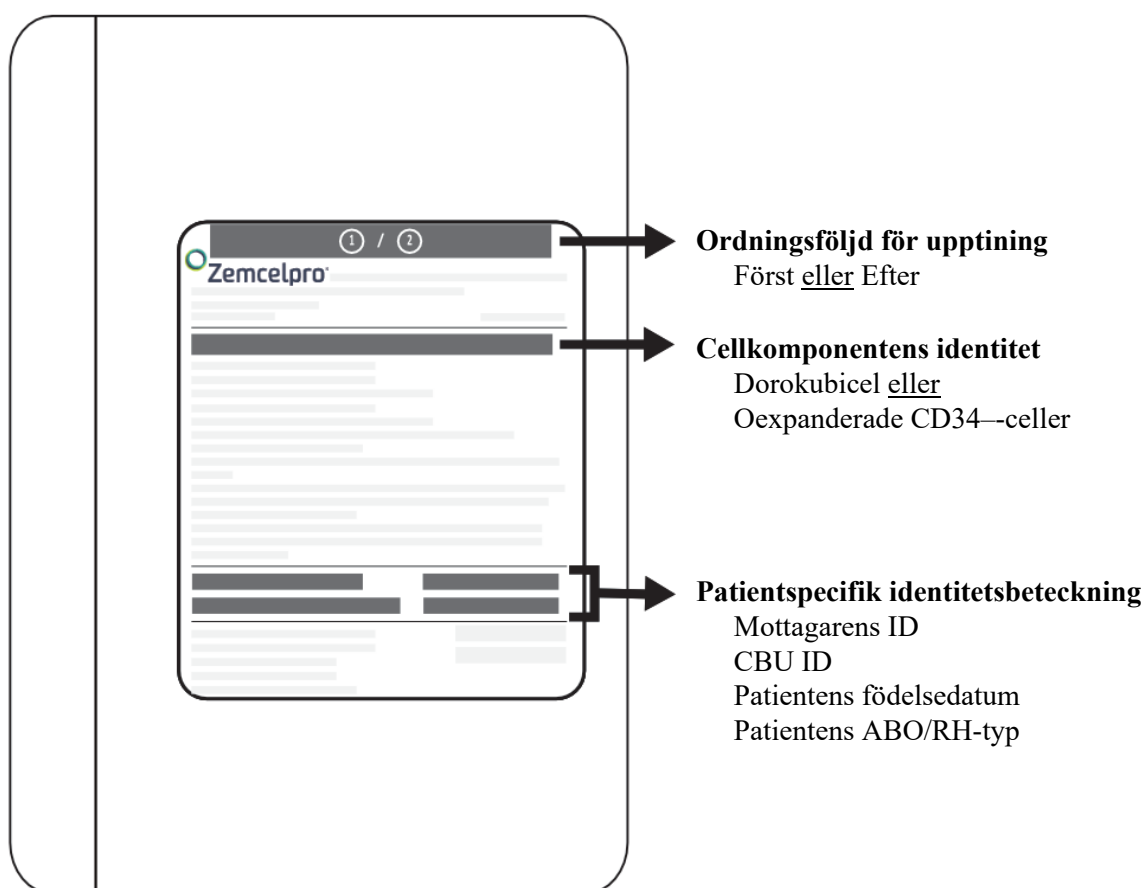
Dorokubicel infunderas först, följt av de oexpanderade CD34--cellerna. Det rekommenderas att de oexpanderade CD34--cellerna infunderas samma dag som dorokubicel, men inte senare än följande dag.

Samordna tidpunkterna för infusionen och upptiningen av Zemcelpro på följande sätt: bekräfta i förväg att patienten är redo för infusion och justera starttiden för upptiningen av Zemcelpro så att den är tillgänglig för infusion när patienten är redo.

Upptining

Före upptiningen av Zemcelpro, bekräfta patientens identitet och antalet påsar som ska infunderas i enlighet med frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC). Tina upp alla förskrivna påsar med dorokubicel före påsarna från oexpanderade CD34--celler. Tina upp en (1) påse åt gången. Vänta med att tina upp nästa påse tills det har fastställts att den föregående påsen har administrerats säkert.

Figur 1. Kassetten för förvaring av Zemcelpro



- Ta ut förvaringskassetten ur kryobehållaren. Bekräfta i) patientens identitet genom kassetten patientidentitetsbeteckning och ii) cellkomponentens identitet (dorokubicel eller oexpanderade CD34--celler) (figur 1).

- Efter att kassetten verifierats, ta omedelbart ut infusionspåsen ur kassetten. Bekräfta i) patientens identitet genom infusionspåsens patientidentitetsbeteckning och ii) cellkomponentens identitet (dorokubicel eller oexpanderade CD34—celler) (figur 2).
- Inspektera infusionspåsen/-påsar avseende eventuella skador eller sprickor före upptining. Om en påse är skadad ska inte innehållet infunderas.
- Placera genast infusionspåsen, som är innesluten i sin förseglade skyddspåse, i ett vattenbad med en temperatur på 37 °C. När den har nått en halvflytande konsistens, börja knåda påsen försiktigt tills all kristallis försvunnit. Fullständig upptining tar cirka 2–5 minuter per påse.
- Ta upp påsen med skyddspåsen ur vattenbadet. Efter att infusionspåsen tinats ska den infunderas så snart som möjligt. Zemcelpro har visat sig vara stabilt mellan 15 °C–30 °C i upp till 1 timme. Späd inte ut, tvätta inte och ta inte prov på Zemcelpro före infusionen.
- Om läkemedlet inte bereds vid patientens säng, transportera det till sängen vid rumstemperatur i en stängd låda/påse för att skydda produkten under transport.

Infundera inte Zemcelpro om infusionspåsen är skadad eller läcker eller i övrigt visar tecken på åverkan.

Administrering

Det föreskrivna antalet påsar med dorokubicel (1 till 4 påsar) och oexpanderade CD34—celler (alltid 4 påsar) måste infunderas för att slutföra en engångsdos av Zemcelpro. Det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste bekräftas genom den patientspecifika informationen i frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC).

Dorokubicel infunderas först, följt av de oexpanderade CD34—cellerna. Det rekommenderas att de oexpanderade CD34—cellerna infunderas samma dag som dorokubicel, men inte senare än följande dag.

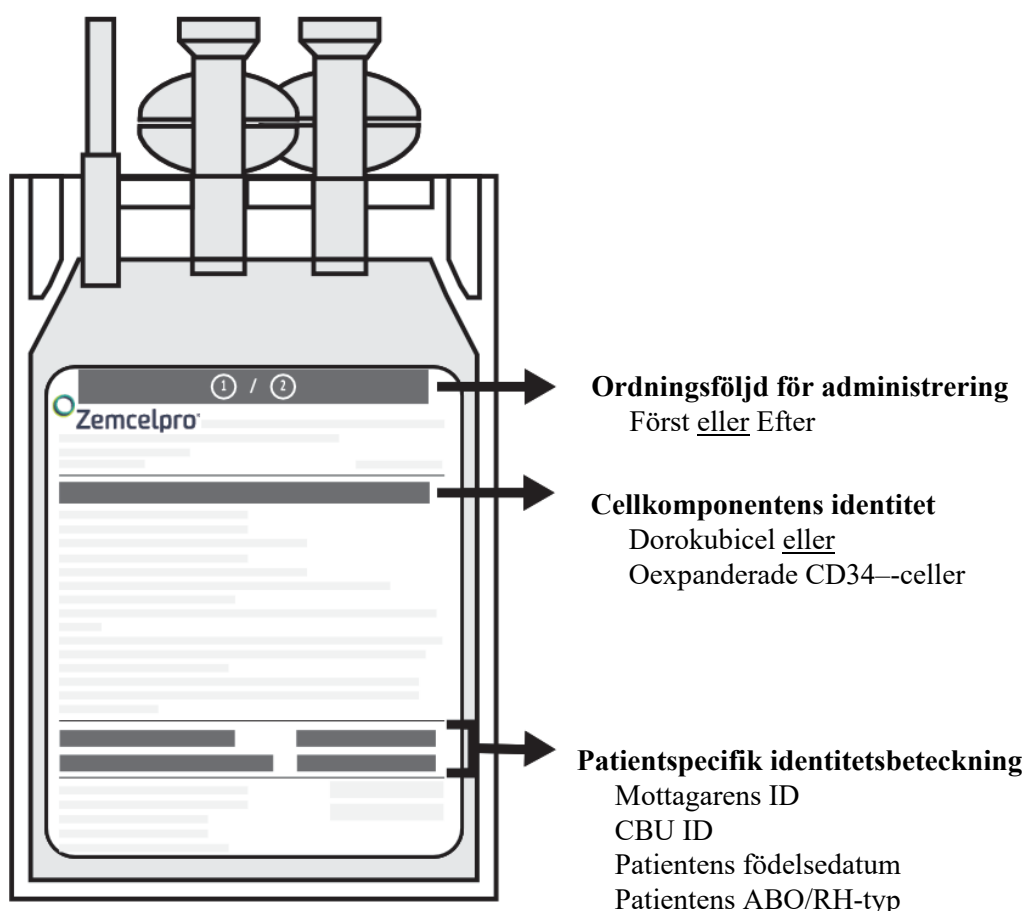
För att undvika en ogynnsam immunreaktion får inte de oexpanderade CD34—cellerna infunderas om dorokubicel inte administreras.

Vid en infusionsreaktion rekommenderas det att infusionen pausas och att understödjande vård sätts in, i enlighet med behov (se avsnitt 4.4).

Späd inte, tvätta inte och ta inte prov på Zemcelpro före infusionen.

Endast för intravenös användning. Central venkateter (CVK) rekommenderas för infusionen med Zemcelpro.

Figur 2. Zemcelpro infusionspåse



- Förbered infusionsmaterialet. En latexfri slang med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 µm) måste användas. Använd INTE leukocytreducerande filter.
- Bekräfta i) patientens identitet genom patientidentitetsbeteckningen på påsen och ii) cellkomponentens identitet (dorokubicel eller oexpanderade CD34-celler) (figur 2).
- Ta av skyddspåsen och inspektera innehållet i den upptinade infusionspåsen avseende synliga cellaggregat. Om synliga cellaggregat förekommer ska påsens innehåll blandas försiktigt. Små aggregat av cellmaterial ska lösas upp genom försiktig manuell blandning. Kvarvarande aggregat avlägsnas effektivt genom filtrering före infusion.
- Den upptinade och inspekterade påsen måste omedelbart infunderas vid en hastighet på cirka 10 till 20 ml per minut genom gravitationsflöde. Zemcelpro är stabilt mellan 15 °C–30 °C i upp till 1 timme efter avslutad upptining.
 - Fyll på slangen före infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska.
 - Infundera allt innehåll i infusionspåsen (20 ml per påse).
 - Skölj infusionspåsen två gånger med 10 ml till 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska genom ”back priming” för att tillse att alla celler infunderas till patienten.
- Infusionsförfarandet måste upprepas för de andra påsarna. Vänta med att infundera nästa påse tills det har fastställts att den föregående påsen har administrerats säkert.

Infundera inte Zemcelpro om infusionspåsen är skadad eller läcker eller i övrigt visar tecken på åverkan.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Följ lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung vid oavsiktlig exponering.

Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Zemcelpro måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Zemcelpro (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1960/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, varför innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter var 6:e månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta Zemcelpros effekt och säkerhet hos vuxna patienter med hematologiska maligniteter som kräver allogen HSCT efter myeloablativ konditionering för vilka ingen annan typ av lämpliga donatorceller finns tillgänglig ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in de slutgiltiga resultaten från studie ECT-001-CB.002: En öppen fas II-studie av ECT-001-expanderad navelsträngsblodtransplantation hos patienter med akut leukemi/myelodysplasi av hög riskgrad.	28 februari 2026
För att bekräfta Zemcelpros effekt och säkerhet hos vuxna patienter med hematologiska maligniteter som kräver allogen HSCT efter myeloablativ konditionering för vilka ingen annan typ av lämpliga donatorceller finns tillgänglig ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in de slutgiltiga resultaten från studie ECT-001-CB.004: Öppen fas II-studie av ECT-001-expanderad navelsträngsblodtransplantation hos patienter med akut leukemi/myelodysplasi av hög och mycket hög riskgrad.	31 augusti 2026
För att bekräfta Zemcelpros effekt och säkerhet hos patienter i åldern 18–21 år med hematologiska maligniteter som kräver allogen HSCT efter myeloablativ konditionering för vilka ingen annan typ av lämpliga donatorceller finns tillgänglig ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av undergruppsanalysen för patienter i åldern 18–21 år från studie ECT-001-CB.010: En prospektiv randomiserad fas II-prövning av allogen stamcellstransplantation med ECT-001-CB-expanderad navelsträngsblodtransplantation utan seroterapi jämfört med annan stamcellskälla hos pediatrika patienter med hög riskgrad av/refraktär/recidiverande akut myeloisk leukemi, enligt ett överenskommet protokoll.	30 juni 2030
För att bekräfta Zemcelpros effekt och säkerhet, och för att ytterligare utvärdera de dosparametrar som används hos vuxna patienter med akut leukemi/MDS av hög och mycket hög riskgrad, ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in resultaten av studie ECT-001-CB.011: En multicenter, prospektiv, randomiserad, öppen fas III-studie av ECT-001-CB (ECT-001-expanderad navelsträngsblodtransplantation) jämfört med bästa alternativa transplantation av allogen stamcellskälla (Haplo, MMUD) hos patienter med akut leukemi/myelodysplasi av hög riskgrad, vilken utförs i enlighet med ett överenskommet protokoll.	30 juni 2030
För att bekräfta Zemcelpros effekt och säkerhet hos vuxna patienter med hematologiska maligniteter som kräver allogen HSCT efter myeloablativ konditionering för vilka det inte finns någon annan typ av lämpliga donatorceller, ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en prospektiv, icke-interventionell studie baserad på data från ett register, och utvärdera dosparametrar som samlats in för Zemcelpro-parti som tillverkats för varje patient som registrerades i studien, i enlighet med ett överenskommet protokoll.	30 juni 2031

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ MODPAK SOM TÄCKER BÅDA CELLKOMPONENTERNA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa som tagits från donerat navelsträngsblod. Läkemedlet innehåller två cellkomponenter:

- 1) Dorokubice (expanderade CD34+-celler) innehåller $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml infusionsvätska, dispersion
- 2) Oexpanderad CD34--cellkomponent innehåller $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: human albuminlösning, dimetylsulfoxid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) och magnesiumklorid (E511). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

Kombinationsförpackning på upp till 4 påsar med expanderade CD34+-celler och 4 påsar med oexpanderade CD34--celler.

Innehåll: 20 ml per påse.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning via central venkateter

Administrera som intravenös infusion genom gravitationsflöde.

Använd inte leukocytreducerande filter.

Anslut infusionspåsen till den latexfria slangen med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 μm).

Bekräfta att patientens identitet överensstämmer med infusionspåsen före infusion.

Läs bipacksedeln före användning.

Administrera alla påsar med dorokubice först

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter upptining är hållbarhetstiden 1 timme mellan 15 °C–30 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras vid en temperatur under –150 °C. Tina inte upp läkemedlet innan det ska användas. Får ej frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1960/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Mottagarens ID:
CBU ID:
Lot:

Födelsedatum:
ABO/Rh:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej tillämpligt

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej tillämpligt.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANFÖRPACKNINGEN (METALLKASSETT)

DOROKUBICEL (EXPANDERADE CD34+-CELLER)

3. LÄKEMEDLETS NAMN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

4. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Dorokubicel (expanderade CD34+-celler) innehåller $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34-celler/ml infusionsvätska, dispersion

5. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: human albuminlösning, dimetylsulfoxid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) och magnesiumklorid (E511). Se bipacksedeln för ytterligare information.

6. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

Påse X/4 med expanderade CD34+-celler

Innehåll: 20 ml per påse.

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning via central venkateter

Administrera som intravenös infusion genom gravitationsflöde

Använd inte leukocytreducerande filter.

Anslut infusionspåsen till den latexfria slangen med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 μm).

Bekräfta att patientens identitet överensstämmer med infusionspåsen före infusion

Läs bipacksedeln före användning.

Administrera FÖRST

8. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

9. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

10. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter upptining är hållbarhetstiden 1 timme mellan 15 °C–30 °C.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras vid en temperatur under $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tina inte upp läkemedlet innan det ska användas. Får ej frysas ned på nytt.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

13. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

14. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1960/001

15. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Mottagarens ID:	Födelsedatum:
CBU ID:	ABO/Rh:
Lot:	

16. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

17. BRUKSANVISNING

18. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

19. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej tillämpligt

20. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej tillämpligt

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANFÖRPACKNINGEN (METALLKASSETT)

OEXPANDERAD CD34–CELLKOMPLEMENT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Oexpanderad CD34–cellkomplement innehåller $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: human albuminlösning, dimetylsulfoxid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) och magnesiumklorid (E511). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

Påse X/4 med oexpanderade CD34–celler

Innehåll: 20 ml per påse.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning via central venkateter

Administrera som intravenös infusion genom gravitationsflöde

Använd inte leukocytreducerande filter.

Anslut infusionspåsen till den latexfria slangen med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 μm).

Bekräfta att patientens identitet överensstämmer med infusionspåsen före infusion

Läs bipacksedeln före användning.

Administrera EFTER att administreringen av alla påsar med dorokubicel slutförts.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter upptining är hållbarhetstiden 1 timme mellan 15 °C–30 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras vid en temperatur under –150 °C. Tina inte upp läkemedlet innan det ska användas. Får ej frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1960/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Mottagarens ID:	Födelsedatum:
CBU ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej tillämpligt

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej tillämpligt

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNING

INFUSIONSPÅSENS ETIKETT – DOROKUBICEL (EXPANDERADE CD34+-CELLER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Dorokubicel (expanderade CD34+-celler) innehåller $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: human albuminlösning, dimetylsulfoxid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) och magnesiumklorid (E511). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

1 påse av 4 påsar med dorokubicel
20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning via central venkateter. Administrera som intravenös infusion genom gravitationsflöde

Använd inte leukocytreducerande filter.

Anslut infusionspåsen till den latexfria slangen med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 μm).

Bekräfta att patientens identitet överensstämmer med infusionspåsen före infusion

Läs bipacksedeln före användning.

Administrera först

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter upptining är hållbarhetstiden 1 timme mellan 15 °C–30 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras vid en temperatur under $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tina inte upp läkemedlet innan det ska användas. Får ej frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1960/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Mottagarens ID:	Födelsedatum:
CBU ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej tillämpligt

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej tillämpligt

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNING

INFUSIONSPÅSENS ETIKETT – OEXPANDERAD CD34—CELLKOMPLEMENT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Oexpanderad CD34—cellkomplement innehåller $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml infusionsvätska, dispersion

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: human albuminlösning, dimetylsulfoxid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) och magnesiumklorid (E511). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

1 påse av 4 påsar med oexpanderade CD34—celler
20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning via central venkateter

Administrera som intravenös infusion genom gravitationsflöde

Använd inte leukocytreducerande filter.

Anslut infusionspåsen till den latexfria slangen med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 μm).

Bekräfta att patientens identitet överensstämmer med infusionspåsen före infusion

Läs bipacksedeln före användning.

Administrera EFTER att administreringen av alla påsar med dorokubicel slutförts.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter upptining är hållbarhetstiden 1 timme mellan 15 °C–30 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras vid en temperatur under $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tina inte upp läkemedlet innan det ska användas. Får ej frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1960/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Mottagarens ID:	Födelsedatum:
CBU ID:	ABO/Rh:
Lot:	

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej tillämpligt

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej tillämpligt

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml
infusionsvätska, dispersion
dorokubicel / oexpanderade CD34+-celler

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zemcelpro är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zemcelpro
3. Hur Zemcelpro ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zemcelpro ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zemcelpro är och vad det används för

Zemcelpro är en blodbaserad cellterapi. Detta läkemedel framställs specifikt för dig av stamceller från mänskligt blod (celler i ditt blod som kan utvecklas till alla andra typer av blodkroppar) som tas från donerat navelsträngsblod. Läkemedlet innehåller både den aktiva substansen dorokubicel och oförändrade donatorceller (s.k. CD34+-celler).

Zemcelpro används för att behandla vuxna med blodcancer som behöver transplanterade blodstamceller efter kemoterapi och som inte har en lämplig donator att tillgå.

Hur verkar Zemcelpro?

Blodstamcellerna i detta läkemedel förändras och mångfaldigas i laboratoriet. Detta säkerställer att de kommer att fungera optimalt för din behandling. Innan du får detta läkemedel kommer du att få kemoterapi för att förstöra cancercellerna i ditt blod. När du sedan får Zemcelpro kommer de nya stamcellerna i detta läkemedel att ersätta dina egna stamceller. Detta hjälper immunsystemet (kroppens naturliga försvar) att skydda dig mot eller bekämpa blodcancer.

Kontakta din läkare om du har några frågor om hur Zemcelpro verkar eller varför Zemcelpro har förskrivits till dig.

2. Vad du behöver veta innan du får Zemcelpro

Du får inte ta Zemcelpro

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du inte tål en lämplig kemoterapibehandling innan du får Zemcelpro.

Varningar och försiktighet

Zemcelpro tillverkas specifikt för dig från donatorblodceller och ska endast ges till dig.

Innan du får Zemcelpro ska du tala om för din läkare om

- du lägger märke till symtom på att din cancer förvärras (t.ex. feber, svaghetskänsla, blödande tandkött eller blåmärken),
- har tecken på infektioner (t.ex. feber, hosta, frossa, halsont).

Din läkare kommer att kontrollera dina lungor, ditt hjärta och blodtryck och ditt blod för att bedöma ditt hälsotillstånd och för att se om din leukemi (blodcancer) förvärras.

Under eller efter att du har fått Zemcelpro

Tala genast med läkare eller sjuksköterska om du får något av följande:

- Tryck över bröstet, hosta, svårigheter att svälja, yrsel, snabba hjärtslag, svullnad, hudutslag, klåda, andningssvårigheter under eller efter användning av detta läkemedel. Detta kan vara symtom på allvarliga allergiska eller infusionsrelaterade reaktioner som kan kräva att behandlingen pausas eller avbryts (se avsnitt 3 – Hur Zemcelpro ges).
- Feber, som kan vara ett symtom på en infektion. Mät din temperatur två gånger om dagen i 3–4 veckor efter behandlingen med Zemcelpro. Om din temperatur är hög ska du genast uppsöka din läkare eftersom vissa infektioner kan vara livshotande.
- Diarré, feber, hudutslag, oförklarlig viktökning eller gul missfärgning av ögonen (gulsot). Detta kan vara symtom på allvarliga tillstånd som kallas transplantat-mot-värd-sjukdom eller engraftmentsyndrom. De kan vara livshotande och kräva ytterligare behandling.
- Allmän sjukdomskänsla, svullna körtlar, viktminskning eller gul missfärgning av huden och ögonen. Detta kan vara tecken på sekundär cancer, såsom posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom. Din läkare kan komma att ta ytterligare prov.
- Andfåddhet, bröstsmärta, feber och blod i upphostat slem (sputum) kan vara tecken på blödning i lungorna (pulmonell alveolär blödning, PAH). PAH kan vara livshotande och kräva ytterligare behandling.
- Andfåddhet, hosta och feber kan vara tecken på pneumonit (inflammation i lungorna). Pneumonit, däribland kryptogen organiserande pneumoni (COP) och idiopatiskt lungsyndrom (IPS), kan vara livshotande och kräva ytterligare behandling.
- Återkommande infektioner kan vara tecken på hypogammaglobulinemi som kan kräva ytterligare behandling.
- Gulsot, ömhet i levern (under de högra revbenen), vätska i buken och plötslig viktökning kan vara tecken på venocklusiv sjukdom som kan kräva särskild behandling.
- Kräkningar, blodig diarré, magsmärtor, feber, frossa och huvudvärk kan vara tecken på hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS).
- Allvarliga eller ofta förekommande blödningar eller infektioner kan vara tecken på transplantatsvikt, ett livshotande tillstånd som kräver särskilda åtgärder.

Zemcelpro framställs av donerat mänskligt blod. Vissa humana blodprodukter har överfört vissa virus (t.ex. hiv, hepatit B eller C) eller kan vara relaterade till teoretiska risker förknippade med donatorn (t.ex. cancer eller genetiska sjukdomar) för personer som har fått dem, även om risken är låg. Både mänskliga donatorer och donerat blod testas avseende virus för att hålla överföringsrisken låg. Tala med din läkare om du är orolig över denna risk.

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera dina blodvärden efter att du har fått Zemcelpro, eftersom det kan hända att antalet blodkroppar och andra blodkomponenter minskar.

Tala med läkare innan du överväger att donera blod, organ, vävnader eller celler.

Barn och ungdomar

Zemcelpro rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Detta beror på begränsad erfarenhet i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Zemcelpro

Innan du får Zemcelpro ska du tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även levande vacciner och receptfria läkemedel. Anledningen är att andra läkemedel kan påverka hur Zemcelpro verkar.

Graviditet och amning

Zemcelpro rekommenderas inte under graviditet och amning.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

Effekterna av Zemcelpro under graviditet är inte kända. Detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn eller ditt nyfödda barn/spädbarn.

- Om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med detta läkemedel, tala genast med läkare.
- Om du är kvinna och kan få barn kommer du att få göra ett graviditetstest innan behandlingen börjar. Zemcelpro ska endast ges om resultatet visar att du inte är gravid.

Det är inte känt om detta läkemedel passerar över i bröstmjölken. Detta läkemedel kan skada ditt ammande spädbarn.

Preventivmedel

Effektiva preventivmedel bör användas av fertila män och kvinnor som har fått Zemcelpro. Tala med din läkare om dessa.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om Zemcelpro påverkar din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Läkemedel som används tillsammans med Zemcelpro kan orsaka trötthet eller minska vakenheten. Kör inte bil och ägna dig inte åt riskfyllda yrken eller aktiviteter såsom att hantera tunga eller potentiellt farliga maskiner under denna inledande period.

Zemcelpro innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller 477 mg natrium per dos. Detta motsvarar 24 procent av det rekommenderade dagliga intaget av natrium för vuxna. Du bör observeras noga under infusionstiden.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1,3 mmol (50 mg) kalium per dos, dvs. är nästintill ”kaliumfritt”.

Detta läkemedel innehåller också DMSO, vilket kan orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner.

3. Hur Zemcelpro ges

Zemcelpro ges till dig av en läkare vid en kvalificerad transplantationsklinik.

Zemcelpro är en engångsbehandling. Innan du får Zemcelpro kommer läkaren att ge dig en typ av behandling som kallas konditioneringsbehandling för att förbereda din kropp för stamcellstransplantatet.

Under de 30 till 60 minuterna innan du får Zemcelpro kan du få andra läkemedel. Detta ska hjälpa dig att förebygga reaktioner på infusionen och feber (se avsnitt 2 – Vad du behöver veta innan du får Zemcelpro). Dessa andra läkemedel kan vara febernedsättande medel, antihistaminer (mot allergi) och antiemetika (mot illamående och kräkningar). Det kan även innefatta kortikosteroider som minskar risken för en infusionsreaktion.

Hur du får Zemcelpro

- Din läkare kommer att kontrollera att den enskilda patientidentitetsbeteckningen på Zemcelpros infusionspåsar stämmer med dina uppgifter.
- Din läkare kommer att ge dig detta läkemedel som en infusion (dropp) genom en slang i en ven.
- Du kommer att få 1 till 4 påsar med den aktiva substansen (dorokubicel, som består av celler som odlats och mångfaldigats i laboratorium. Detta är den expanderade komponenten) vilken följs av 4 påsar med de oförändrade donatorcellerna (detta är den oexpanderade komponenten). Infusionstiden varierar, men varje påse infunderas vanligtvis inom mindre än 15 minuter.
- Under infusionen kontrollerar läkaren om du har svårt att andas eller yrsel (möjliga symtom på en allergisk reaktion) (se avsnitt 2 – Vad du behöver veta innan du får Zemcelpro). I vissa fall kan infusionen med Zemcelpro komma att pausas.

Efter att Zemcelpro har getts

Som en del av transplantationsförfarandet kommer du att få läkemedel för att minska risken för GvHD, en komplikation som sker när de transplanterade stamcellerna från navelsträngsblod uppfattar patientens kropp som främmande och angriper den. Läkemedlet kan först ges genom en central venkateter (en tunn slang i en stor ven, även kallad CVK), och ändras sedan till en tablett när du kan ta läkemedlet genom munnen.

Du kommer också att få läkemedel som hjälper dina blodkroppar att återhämta sig så snabbt som möjligt, och som signalerar till benmärgen att producera vita blodkroppar, vilket krävs för att bekämpa och förhindra infektioner. Du kommer att få detta läkemedel via din CVK eller som en injektion under huden dagen efter att du fått Zemcelpro. Du kommer att fortsätta få det varje dag tills nivåerna av dina vita blodkroppar har återhämtat sig.

Före och efter att du har fått Zemcelpro

Din läkare kommer att rekommendera att du stannar kvar på sjukhuset som inlagd patient under veckan inför infusionen, så att du kan få konditioneringsbehandlingen, och i 3–4 veckor efter att du har fått Zemcelpro. Efter din sjukhusvistelse kommer läkaren att be dig komma på regelbundna uppföljningsbesök. Detta gör att läkaren kan kontrollera om din behandling fungerar och hjälpa dig om du får biverkningar.

Om du missar en läkartid, kontakta din läkare eller sjukhuset så snart som möjligt för att få en ny tid.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Innan du påbörjar behandlingen kommer din läkare att diskutera riskerna med att använda detta läkemedel.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar efter infusionen med Zemcelpro.

Mycket vanliga: *kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare*

- Onormalt lågt antal lymfocyter (lymfopeni), en typ av vita blodkroppar. Detta kan öka din risk för infektioner
- Lågt antal röda blodkroppar (anemi). I tecknen ingår blek hud, svaghet och andfåddhet
- Onormalt lågt antal neutrofiler (neutropeni), en typ av vita blodkroppar. Detta kan öka din risk för infektioner
- Lågt antal trombocyter, som är komponenter som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni). Tecknen är kraftig eller långvarig blödning och blåmärken
- Låga halter av vita blodkroppar (leukopeni)
- Onormalt låga halter av neutrofiler med feber (febril neutropeni)

- Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) (ett tillstånd där transplanterade celler angriper kroppens egna celler). I symtomen ingår hudutslag, illamående, kräkningar, diarré inklusive blodig avföring.
- Ofta förekommande och långvariga infektioner till följd av ett minskat antal antikroppar i blodet (hypogammaglobulinemi)
- Engraftmentsyndrom (en komplikation av stamcellstransplantat). I symtomen ingår hosta, feber, andfåddhet, hudutslag
- Infektioner orsakade av bakterier
- Infektioner orsakade av virus
- Pneumoni (lunginflammation), vilket leder till andfåddhet, bröstsmärta, feber, hosta
- Högt blodtryck (hypertoni)

Andra möjliga biverkningar:

Andra biverkningar listas nedan. Om dessa biverkningar blir allvarliga ska du omedelbart tala om det för läkaren.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Diarré
- Illamående
- Munont, blödning i munnen, inflammation i tandköttet (stomatit)
- Buksmärta
- Feber (pyrexia)
- Trötthet
- Leversjukdom som täpper till blodkärlen (venoklusiv leversjukdom). Symtomen innefattar gulsot, ömhet över levern (under de högra revbenen), vätska i buken, viktökning
- Infektioner orsakade av svamp
- Onormala blodprovresultat (lågt antal CD34-lymfocyter – minskade CD4-lymfocyter, låga halter av immunglobuliner – minskade immunglobuliner).
- Höga halter av leverenzymerna i blodet (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas). Detta är ett tecken på att din lever kanske inte fungerar normalt.
- Nedsatt aptit
- Höga halter av socker i blodet (hyperglykemi)
- Låga halter av kalium (hypokalemi) och fosfor (hypofosfatemi) i blodet. Detta är tecken på att njurarna kanske inte fungerar normalt
- Smärta i skelettet
- Muskelsvaghet
- Okontrollerade höga halter av vita blodkroppar (posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom). Möjliga tecken på svullna lymfkörtlar, feber, nattsveptningar, viktnedgång, trötthet, allmän obehagskänsla
- Huvudvärk
- Akut njurskada. I tecknen på att njurarna inte fungerar som de ska ingår lite eller ingen urin, svullnad i ben och fötter, trötthet, andfåddhet, förvirring, illamående
- Inflammation i urinblåsan som leder till blödning (hemorragisk cystit). I symtomen ingår blod i urinen, koagulerat blod i urinen, smärtsam urinering, feber, tvingande behov eller oförmåga att kissa.
- Inflammation i lungorna (kryptogen organiserande pneumoni (pneumonit) – COP). Symtomen innefattar andfåddhet, torrhosta, feber, trötthet, aptitlöshet
- Blödning från näsan (epistaxis)
- Blödning i lungorna (pulmonell alveolär blödning – PAH). Symtomen innefattar hosta, feber, bröstsmärta, upphostning av blod
- Blockering av blodcirkulationen i lungorna (lungemboli). Tecknen innefattar plötslig andfåddhet, bröstsmärta, ångest, feber, hosta
- Hudutslag (makulopapulöst utslag)

- Skador på de minsta blodkärlen (mikroangiopati). Symtomen innefattar bröstsmärta, obehag, andfåddhet, trötthet.
- Misslyckad transplantation (transplantatsvikt). I symtomen ingår allvarliga eller ofta förekommande blödningar eller infektioner.
- Kräkningar, blodig diarré, magsmärtor, feber, frossa och huvudvärk kan vara tecken på hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS).

Mindre vanliga: *kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare*

- Trötthet eller svaghet, blek hud och lätthet att få blåmärken eller blödningar kan vara tecken på ett lågt antal blodkroppar eller små blodproppar (autoimmun hemolytisk anemi, cytopeni, trombotisk mikroangiopati)
- Bröstsmärta, oregelbundna hjärtslag, hjärtinflammation eller svaghet och andfåddhet (angina pectoris, förmaksflimmer, förmaksfladder, perikardit, högerkammardysfunktion)
- Ofta förekommande infektioner, trötthet och lätthet att få blåmärken eller blödningar kan tyda på benmärgssvikt eller onormala cellgener (aplasi, cytogenetisk avvikelse)
- Hörselnedsättning (hypoacusis)
- Trötthet eller svaghet, saltbegär kan vara tecken på låga halter av ett hormon som utsöndras av körteln ovanpå njurarna (binjuresvikt)
- Buksmärtor eller kramp i buken, diarré eller förstoppning, viktninskning eller nedsatt aptit kan vara tecken på tarmproblem (analstenos, kolit, enterokolit, jejunal perforation, malabsorption, pneumatosis intestinalis).
- Svullnad, trötthet och ömhet i mun/tarm (generaliserat ödem, allmän sjukdomskänsla, slemhinneinflammation)
- Gul missfärgning av ögonen (gulsot), mörk urin kan vara tecken på hyperbilirubinemi
- Förändringar i blodprov eller lungfunktion eller hjärtfunktion (förhöjt bilirubin i blodet, minskat bilirubin i blodet, sänkt diffusionskapacitet för kolmonoxid, CMV-positivt test, QT-förlängning på EKG, sänkt hemoglobin, minskat antal neutrofiler)
- Törst eller muntorrhet, yrsel eller förvirring, huvudvärk eller illamående kan tyda på låga kroppsvätskor eller låga blodsalter (dehydrering, hyponatremi)
- Döende hud eller muskler (mjukvävnadsnekros)
- Plötsligt insättande svaghet eller domningar, svårigheter att tala eller förstå samt förvirring kan tyda på stroke eller problem med hjärnfunktionen (cerebrovaskulär händelse, encefalopati)
- Förvirring, desorientering eller repetitiva tankar/beteenden (delirium, tvångssyndrom)
- Svullnad, nedsatt urinutsöndring, högt blodtryck kan vara tecken på små blodproppar som skadar njurarna (njurbegränsad trombotisk mikroangiopati).
- Andfåddhet, bröstsmärta eller hosta kan tyda på lunginflammation, vätska i lungorna eller lungkollaps (idiopatiskt pneumonisyndrom [pneumonit], lunginfiltration, pneumotorax)
- Röd inflammerad hud, kliande eller brännande känsla, utslag kan vara tecken på eksem, akneiform dermatit, klåda
- Kirurgisk borttagning av hela eller delar av tjocktarmen (kolektomi)
- Yrsel, trötthet, dimsyn och lokala svullnader, knölar eller blåmärken kan vara tecken på sänkt blodtryck och icke-specifika blodtryckssjukdomar, hematom, hypotoni, ortostatisk hypotoni

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zemcelpro ska förvaras

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare och apotekspersonal.

Används före utgångsdatum som anges på infusionspåsens etikett efter ”Utg.dat.” respektive ”EXP”.

Förvaras och transporteras vid en temperatur under $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tina inte upp läkemedlet innan det är klart att användas. Används inom 1 timme efter upptining. Efter upptining får det inte frysas ned på nytt.

Detta läkemedel får inte användas om infusionspåsar har skadats eller läcker.

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall ska följas avseende använt läkemedel och avfallsmaterial.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Zemcelpro innehåller

Zemcelpro är en kryokonserverad allogen hematopoetisk stam- och progenitorcellsterapi innehållande två cellkomponenter, nämligen de expanderade och oexpanderade komponenterna, som båda härrör från samma patientspecifika navelsträngsblodenhet (CBU).

- Den expanderade komponenten, som kallas dorokubiceL och som är de expanderade CD34+-cellerna, består av CD34+-fraktionen som expanderats *ex vivo* i närvaro av UM171. Denna komponent är förpackad i upp till fyra påsar som innehåller minst $0,23 \times 10^6$ viabla CD34+-celler/ml suspenderade i en dimetylsulfoxid-lösning (DMSO).
- Den oexpanderade komponenten, som kallas oexpanderade CD34--celler, består av CD34--fraktionen från vilken CD3+-cellerna är den aktiva fraktionen. Denna komponent är förpackad i fyra påsar som innehåller minst $0,53 \times 10^6$ viabla CD3+-celler/ml suspenderade i en dimetylsulfoxid-lösning (DMSO).

Övriga innehållsämnen är human serumalbuminlösning, dimetylsulfoxid, natriumklorid, kaliumklorid (E508), natriumglukonat (E576), natriumacetat (E262) och magnesiumklorid (E511). Se avsnitt 2, "Zemcelpro innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO)".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zemcelpro är en celldispersion för intravenös infusion.

Den expanderade CD34+-cellkomponenten är en färglös till lätt gulaktig celldispersion. Den oexpanderade CD34--cellkomponenten är en rödaktig celldispersion.

Zemcelpro levereras som en enskild behandlingsdos bestående av upp till åtta (8) infusionspåsar på vardera 20 ml, fyra (4) påsar med oexpanderade CD34--celler och upp till fyra (4) påsar med dorokubiceL.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irland

Tfn: 353 1 905 3140

e-post: info@cordexbio.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst en gång om året och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Zemcelpro måste transporteras inom kliniken i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Zemcelpro måste transporteras i en behållare som håller produkten under -150°C och hanteras med lämpliga skyddskläder och skyddshandskar.

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Zemcelpro måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (bära skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

Zemcelpro består av två (2) allogena hematopoetiska cellkomponenter:

- Dorokubicel (expanderade CD34⁺-celler)
- Oexpanderade CD34[—]-celler

Bekräftelse av antalet påsar med dorokubicel (1 till 4 påsar) och antalet påsar för oexpanderade CD34[—]-celler (alltid 4 påsar) som ska infunderas måste vara baserad på frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC). Frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) innehåller båda komponenterna.

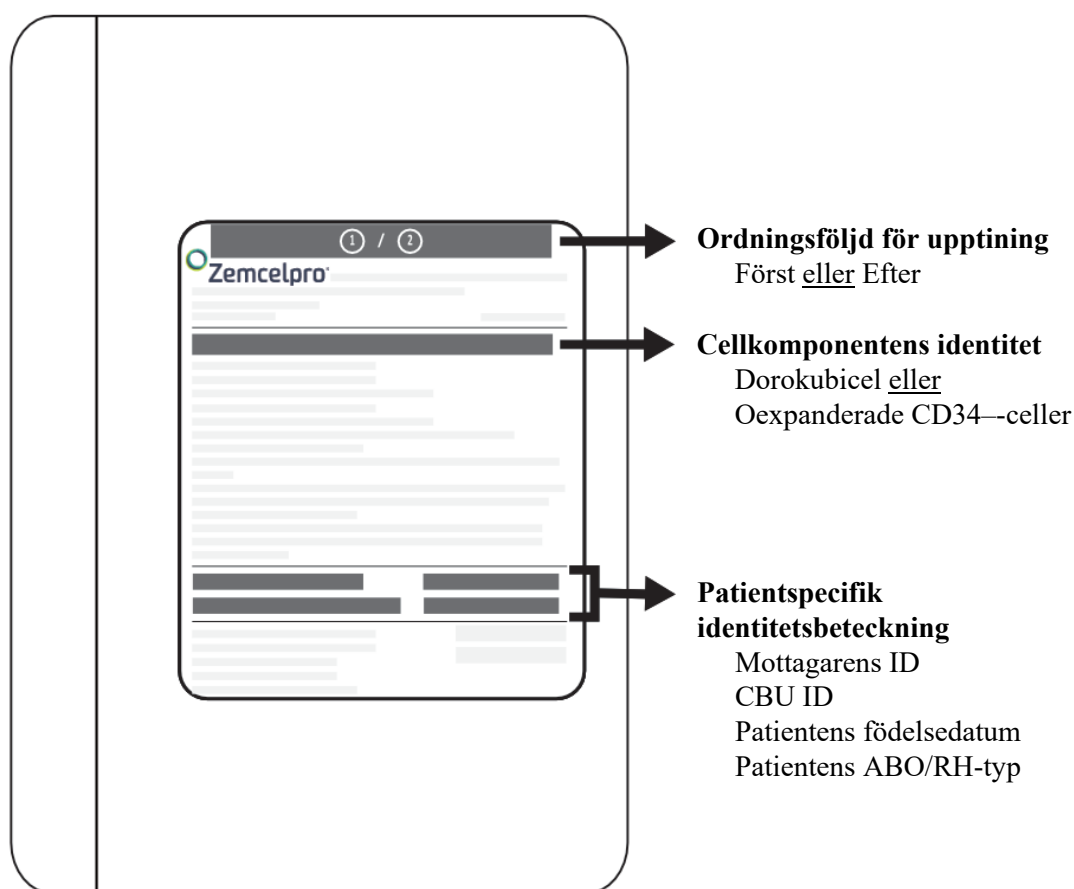
Dorokubicel infunderas först, följt av de oexpanderade CD34[—]-cellerna. Det rekommenderas att de oexpanderade CD34[—]-cellerna infunderas samma dag som dorokubicel, men inte senare än följande dag.

Samordna tidpunkterna för infusionen och upptiningen av Zemcelpro på följande sätt: bekräfta i förväg att patienten är redo för infusion och justera starttiden för upptiningen av Zemcelpro så att den är tillgänglig för infusion när patienten är redo.

Upptining

Före upptiningen av Zemcelpro, bekräfta patientens identitet och antalet påsar som ska infunderas i enlighet med frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC). Tina upp alla förskrivna påsar med dorokubicel före påsarna från oexpanderade CD34[—]-celler. Tina upp en (1) påse åt gången. Vänta med att tina upp nästa påse tills det har fastställts att den föregående påsen har administrerats säkert.

Figur 1. Kassetten för förvaring av Zemcelpro



- Ta ut förvaringskassetten ur kryobehållaren. Bekräfta i) patientens identitet genom kassetten patientidentitetsbeteckning och ii) cellkomponentens identitet (dorokubicel eller oexpanderade CD34--celler) (figur 1).
- Efter att kassetten verifierats, ta omedelbart ut infusionspåsen ur kassetten. Bekräfta i) patientens identitet genom infusionspåsens patientidentitetsbeteckning och ii) cellkomponentens identitet (dorokubicel eller oexpanderade CD34--celler) (figur 2).
- Inspektera infusionspåsen/-påsar avseende eventuella skador eller sprickor före upptining. Om en påse är skadad ska inte innehållet infunderas.
- Placera genast infusionspåsen, som är innesluten i sin förseglade skyddspåse, i ett vattenbad med en temperatur på 37 °C. När den har nått en halvflytande konsistensen, börja knåda påsen försiktigt tills all kristallis försvunnit. Fullständig upptining tar cirka 2–5 minuter per påse.
- Ta upp påsen ur vattenbadet. Efter att infusionspåsen tinats ska den infunderas så snart som möjligt. Zemcelpro har visat sig vara stabilt mellan 15 °C–30 °C i upp till 1 timme. Späd inte ut, tvätta inte och ta inte prov på Zemcelpro före infusionen.
- Om läkemedlet inte bereds vid patientens säng, transportera det till sängen vid rumstemperatur i en stängd låda/påse för att skydda produkten under transport.

Infundera inte Zemcelpro om infusionspåsen är skadad eller läcker eller i övrigt visar tecken på åverkan.

Administrering

Det föreskrivna antalet påsar med dorokubicel (1 till 4 påsar) och oexpanderade CD34--celler (alltid 4 påsar) måste infunderas för att slutföra en engångsdos av Zemcelpro. Det totala antalet infusionspåsar

som ska administreras måste bekräftas genom den patientspecifika informationen i frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC).

Dorokubicel infunderas först, följt av de oexpanderade CD34–cellerna. Det rekommenderas att de oexpanderade CD34–cellerna infunderas samma dag som dorokubicel, men inte senare än följande dag.

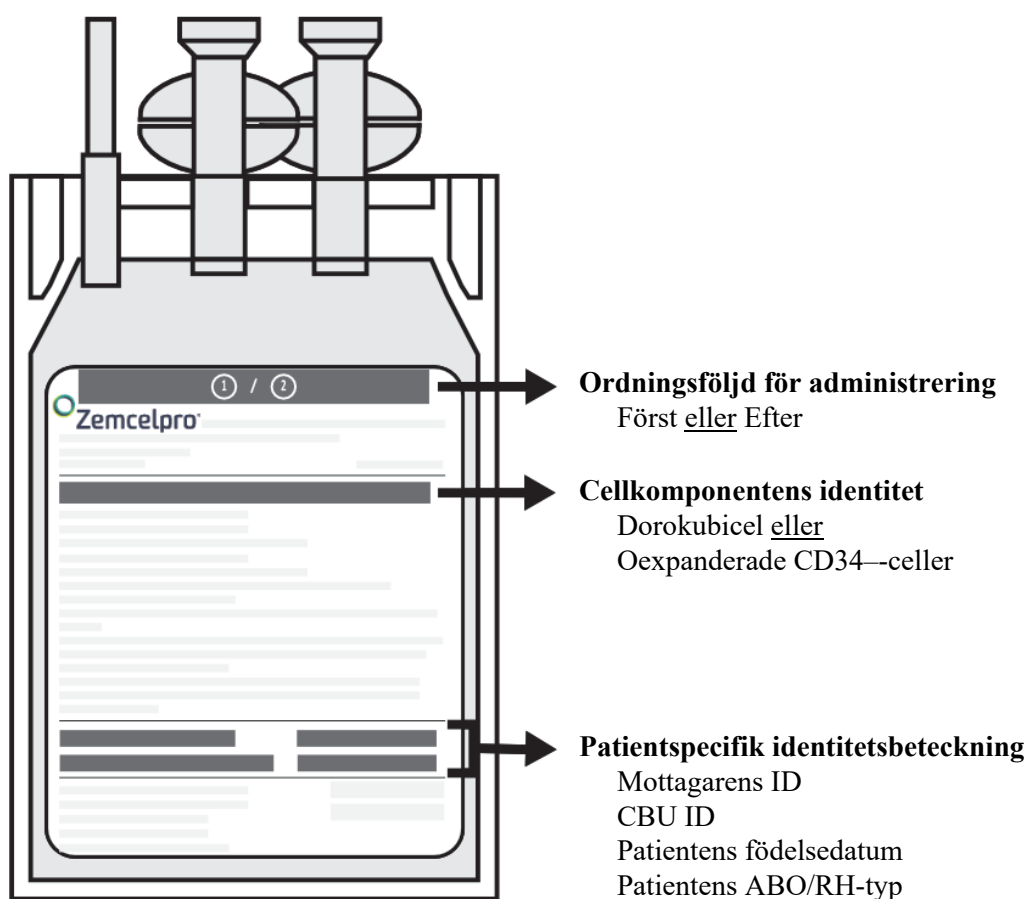
För att undvika en ogynnsam immunreaktion får inte de oexpanderade CD34–cellerna infunderas om dorokubicel inte administreras.

Vid en infusionsreaktion rekommenderas det att infusionen pausas och att understödjande vård sätts in, i enlighet med behov (se avsnitt 4.4 i produktresumén).

Späd inte, tvätta inte och ta inte prov på Zemcelpro före infusionen.

Endast för intravenös användning. Central venkateter (CVK) rekommenderas för infusionen med Zemcelpro.

Figur 2. Zemcelpro infusionspåse



- Förbered infusionsmaterialet. En latexfri slang med ett infusionsfilter av standardtyp (170–260 µm) måste användas. Använd INTE leukocytreducerande filter.
- Bekräfta i) patientens identitet genom patientidentitetsbeteckningen på påsen och ii) cellkomponentens identitet (dorokubicel eller oexpanderade CD34–celler) (figur 2).
- Ta av skyddspåsen och inspektera innehållet i den upptinade infusionspåsen avseende synliga cellaggregat. Om synliga cellaggregat förekommer ska påsens innehåll blandas försiktigt. Små aggregat av cellmaterial ska lösas upp genom försiktig manuell blandning. Kvarvarande aggregat avlägsnas effektivt genom filtrering före infusion.

- Den upptinade och inspekterade påsen måste omedelbart infunderas vid en hastighet på cirka 10 till 20 ml per minut genom gravitationsflöde. Zemcelpro är stabilt mellan 15 °C–30 °C i upp till 1 timme efter avslutad upptining.
 - Fyll på slangen före infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska.
 - Infundera allt innehåll i infusionspåsen (20 ml per påse).
 - Skölj infusionspåsen två gånger med 10 ml till 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska genom ”back priming” för att tillse att alla celler infunderas till patienten.
- Infusionsförfarandet måste upprepas för de andra påsarna. Vänta med att tina upp och infundera nästa påse tills det har fastställts att den föregående påsen har administrerats säkert.

Infundera inte Zemcelpro om infusionspåsen är skadad eller läcker eller i övrigt visar tecken på åverkan.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Följ lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung vid oavsiktlig exponering. Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Zemcelpro måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Zemcelpro (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorat godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorat godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.