

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml, dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Zemcelpro to kriokonserwowana allogeniczna terapia za pomocą krwiotwórczych i progenitorowych komórek macierzystych zawierająca dwa komponenty komórkowe, tj. komponent namnożony i nienamnożony, pochodzące z tej samej spersonalizowanej jednostki krwi pępowinowej (ang. *cord blood unit*, CBU).

Komponent namnożony, określany mianem dorocubicel, czyli namnożone komórki CD34+, składa się z frakcji CD34+ namnożonej *ex-vivo* w obecności UM171.

Komponent nienamnożony, czyli nienamnożone komórki CD34-, składa się z frakcji CD34-, w której aktywnym składnikiem są komórki CD3+.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Dorocubicel

Każdy spersonalizowany worek infuzyjny z produktem leczniczym Zemcelpro zawiera wzbogaconą populację namnożonych *ex vivo* w obecności UM171 komórek CD34+ w stężeniu zależnym od serii. Produkt leczniczy pakuje się w maksymalnie cztery worki infuzyjne zawierające dyspersję do infuzji w postaci co najmniej $0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml zawieszonych w roztworze sulfotlenku dimetylu (ang. *dimethyl sulfoxide*, DMSO).

Każdy worek infuzyjny zawiera 20 ml dyspersji do infuzji.

Nienamnożone komórki CD34-

Każdy spersonalizowany worek infuzyjny zawiera nienamnożone komórki CD34- w stężeniu zależnym od serii. Produkt leczniczy pakuje się w cztery worki infuzyjne zawierające dyspersję do infuzji w postaci co najmniej $0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml zawieszonych w roztworze sulfotlenku dimetylu (DMSO).

Każdy worek infuzyjny zawiera 20 ml dyspersji do infuzji.

Dane ilościowe

Dane ilościowe na temat każdego komponentu komórkowego produktu leczniczego, w tym zależne od serii stężenie komórek i liczba worków infuzyjnych przeznaczonych do podania, są zawarte w certyfikacie dopuszczenia do infuzji (ang. *release for infusion certificate*, RfIC) dołączonym do produktu leczniczego. Jeden RfIC dotyczy obu komponentów komórkowych (patrz punkt 6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera maksymalnie 477 mg sodu, 50 mg potasu i 10% v/v DMSO w jednej dawce (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dorocubichel

Dyspersja do infuzji o barwie od bezbarwnej do żółtawej.

Nienamnożone komórki CD34-

Dyspersja do infuzji o czerwonej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zemcelpro jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zemcelpro musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku transplantacyjnym specjalizującym się w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów hematologicznych.

Dawkowanie

Leczenie polega na podaniu we wlewie pojedynczej dawki dyspersji do infuzji zawierającej namnożone komórki CD34+ w 1 do 4 workach infuzyjnych i nienamnożone komórki CD34- w 4 workach infuzyjnych.

Dawka docelowa wynosi 0,4 do $7,5 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/kg w przypadku namnożonego komponentu komórkowego CD34+ (dorocubichel) i $\geq 0,52 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/kg w przypadku nienamnożonego komponentu komórkowego CD34-.

Dodatkowe informacje dotyczące dawki znajdują się w dołączonym certyfikacie dopuszczenia do infuzji (RfIC).

Wybór jednostki krwi pępowinowej

Jednostkę krwi pępowinowej (CBU) o zredukowanej zawartości erytrocytów przeznaczoną do namnażania wybiera lekarz przepisujący na podstawie minimalnego wymogu dopasowania ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) i dawki komórek (tj. liczby komórek CD34 przed zamrożeniem $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg i całkowitej liczby komórek jądrzastych (ang. *total nucleated cell*, TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Zaleca się dopasowanie co najmniej 4 z 6 antygenów HLA (antygeny HLA-A, antygeny HLA-B i allele HLA-DRB1), a docelowo 6 na 8 dopasowań HLA (typowanie wysokiej rozdzielczości). W dołączonym RfIC zawarto informacje na temat typowania HLA i zawartości komórek jądrzastych dla każdej pojedynczej CBU wykorzystanej jako materiał wyjściowy w

produkcji produktu leczniczego Zemcelpro.

Kondycjonowanie mieloablacyjne przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)

Odpowiedni schemat kondycjonowania mieloablacyjnego należy stosować zgodnie z wytycznymi danej placówki. Wybrany schemat powinien charakteryzować się wysoką lub pośrednią intensywnością, tj. wskaźnikiem TCI (ang. *transplant conditioning intensity*) równym 2,5 lub wyższym. Nie należy rozpoczynać kondycjonowania, dopóki nie zagwarantuje się dostępności spersonalizowanego produktu leczniczego Zemcelpro w ośrodku transplantacyjnym. Włączenie globuliny antytymocytarnej (ang. *anti-thymocyte globulin*, ATG) nie jest zalecane w ramach schematu kondycjonowania (patrz punkt 4.5).

Profilaktyka i leczenie wspomagające w zapobieganiu powikłaniom potransplantacyjnym

Leczenie profilaktyczne i wspomagające w zapobieganiu powikłaniom potransplantacyjnym (np. chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *Graft-versus-Host Disease*, GvHD), zakażeniom) należy prowadzić zgodnie z wytycznymi danej placówki. Preferowaną profilaktykę GvHD stanowi skojarzenie takrolimusu i mykofenolanu mofetylu.

Bezpośrednio po przeszczepieniu zaleca się podawanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), aby zminimalizować ryzyko neutropenii oraz zakażenia (patrz punkt 4.4).

Premedykacja

Na 30–60 minut przed wlewem obu frakcji produktu leczniczego Zemcelpro zaleca się podanie premedykacji lekami przeciwgorączkowymi, antagonistami histaminy i lekami przeciwwymiotnymi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi danej placówki, w celu ograniczenia ryzyka reakcji na wlew. Ponadto przed podaniem nienamnożonego komponentu CD34- produktu leczniczego Zemcelpro zaleca się także premedykację kortykosteroidami w celu redukcji prawdopodobieństwa reakcji na wlew w przypadku zgodności tkankowej głównych antygenów HLA.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zemcelpro u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat).

Zaburzenie czynności nerek

Produktu Zemcelpro nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. W celu określenia kwalifikacji do przeszczepu należy zbadać pacjentów pod kątem zaburzeń czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Produktu leczniczego Zemcelpro nie badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. W celu określenia kwalifikacji do przeszczepu należy zbadać pacjentów pod kątem zaburzeń czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zemcelpro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Jako pojedynczą dawkę produktu leczniczego Zemcelpro należy podać we wlewie przepisaną liczbę worków z dorocubicel (1–4 worków) i nienamnożonymi komórkami CD34- (zawsze 4 worki). Całkowitą liczbę przeznaczonych do podania worków infuzyjnych należy potwierdzić na podstawie informacji o produkcie swoistych dla danego pacjenta zawartych w RfIC.

Najpierw podaje się dorocubicel, a następnie nienamnożone komórki CD34-. Zaleca się, aby nienamnożone komórki CD34- były podawane w tym samym dniu co dorocubicel, a nie później niż w następnym dniu.

Jeśli nie podano dorocubicel, nie wolno podawać nienamnożonych komórek CD34-, aby uniknąć niekorzystnej reakcji immunologicznej.

W razie reakcji na wlew zaleca się w razie potrzeby przerwanie wlewu i włączenie leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4).

Nie rozcieńczać, nie przemywać ani nie pobierać próbek produktu leczniczego Zemcelpro przed wykonaniem wlewu.

Wyłącznie do podawania dożylnego. Do podawania wlewu produktu leczniczego Zemcelpro zaleca się cewnik centralny.

- Przygotować materiał do wlewu. Należy stosować bezlateksową linię infuzyjną ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 µm). NIE należy stosować filtru antyleukocytarnego.
- Potwierdzić i) tożsamość pacjenta oraz jego dane identyfikacyjne na worku oraz ii) tożsamość komponentu komórkowego (dorocubicel czy nienamnożone komórki CD34-).
- Zdjąć zewnętrzne opakowanie i dokonać oględzin zawartości rozmrożonego worka infuzyjnego pod kątem widocznych agregatów komórkowych. Jeśli widoczne są agregaty komórkowe, delikatnie wymieszać zawartość worka; małe agregaty materiału komórkowego powinny ulec dyspersji w wyniku delikatnego mieszania ręcznego. Pozostałe agregaty skutecznie usuwa filtracja przed infuzją.
- Rozmrożoną i sprawdzoną zawartość worka należy niezwłocznie podać we wlewie grawitacyjnym z prędkością około 10–20 ml na minutę. Produkt leczniczy Zemcelpro jest stabilny w temperaturze 15°C–30°C przez maksymalnie 1 godzinę po zakończeniu rozmrażania.
 - Przed wlewem napełnić linię infuzyjną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
 - Podać całą zawartość worka infuzyjnego (20 ml na worek).
 - Dwukrotnie przepłukać worek infuzyjny za pomocą 10 ml do 30 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) metodą napełniania wstecznego (ang. *back priming*), aby wszystkie komórki na pewno dostały się do organizmu pacjenta.
- Procedurę wlewu należy powtórzyć z pozostałymi workami. Kolejny worek rozmrozić i podać dopiero, gdy ma się pewność, że poprzedni został bezpiecznie podany.

Nie należy podawać produktu leczniczego Zemcelpro, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, nieszczelny lub z innego powodu nie nadaje się do użycia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do chemioterapii mieloablacyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy stosować wymogi dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu leczniczego.

Transmisja czynnika zakaźnego

Istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Jednostki krwi pępowinowej bada się na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) 1 i HIV 2, wirusa zapalenia wątroby typu B i C, ludzkiego wirusa T-limfotropowego (ang. *human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) I i HTLV II, kiły i cytomegalowirusa (ang. *cytomegalovirus*, CMV). Wywiad medyczny może zawierać informacje na temat konkretnych wirusów u matki, takich jak pasażowalna encefalopatia gąbczasta (ang. *transmissible spongiform encephalopathy*, TSE), wirus Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr virus*, EBV), toksoplazma, zapalenie wątroby typu E (ang. *hepatitis E*, HEV) i malaria. Banki krwi pępowinowej dokumentują również, czy niemowlę nie wykazuje żadnych oznak choroby potencjalnie przenoszonej wskutek podania jednostki krwi pępowinowej.

Wyniki badań można znaleźć w dołączonej dokumentacji produktu.

Fachowy personel medyczny podający produkt leczniczy Zemcelpro ma zatem obowiązek monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia po podaniu, a w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci po leczeniu produktem Zemcelpro nie mogą oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek.

Reakcje nadwrażliwości

Składniki zawarte w produkcie leczniczym Zemcelpro, np. DMSO, mogą powodować poważne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Reakcje należy odpowiednio leczyć zgodnie z wytycznymi danej placówki.

Zakażenia

U pacjentów po podaniu wlewu produktu leczniczego Zemcelpro obserwowano ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu lub śmiertelne (patrz punkt 4.8). Mediana początku wynosiła 109 dni po przeszczepieniu, przy czym występowały także zdarzenia późne (zakres 0–945). Pacjentów należy poinformować o istotności niezwłocznego powiadomienia lekarza prowadzącego o objawach zakażenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia za pomocą odpowiednich testów diagnostycznych, a następnie odpowiednio leczyć zgodnie z wytycznymi danej placówki. W stosownych przypadkach należy podawać profilaktyczną antybiotykoterapię oraz przeprowadzać badania kontrolne przed leczeniem i po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro (patrz punkt 4.2).

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro występowały śmiertelne i zagrażające życiu przypadki ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) (patrz punkt 4.8). GvHD po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro przebiega tak samo jak w przypadku standardowego allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych; mediana jej pojawienia się wynosi 40 dni po przeszczepieniu, przy czym 93% przypadków ustępuje po okresie, którego mediana wynosi 18 dni. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem GvHD i odpowiednie leczenie zgodnie z wytycznymi danej placówki. Po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro należy rozważyć profilaktykę i leczenie podtrzymujące. Preferowaną metodą profilaktyki GvHD jest skojarzenie takrolimusu i mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2).

Zespół okołowszczepienny

Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Zemcelpro zgłaszano zagrażające życiu przypadki zespołu okołowszczepiennego (patrz punkt 4.8), występujące po medianie 13 dni od przeszczepu. W okresie okołotransplantacyjnym należy monitorować pacjentów pod kątem niewyjaśnionej gorączki,

wysypki, hipoksemii, przyrostu masy ciała i nacieków w płucach. Pacjentów należy leczyć kortykosteroidami zgodnie z wytycznymi danej placówki, gdy tylko rozpozna się zespół okołowszczepienny, w celu złagodzenia objawów. Nieleczony zespół okołowszczepienny może doprowadzić do niewydolności wielonarządowej i zgonu.

Niepowodzenie przeszczepu

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Zemcelpro zgłaszano zagrażające życiu przypadki niepowodzenia przeszczepu, definiowanego jako nieuzyskanie bezwzględnej liczby neutrofilów przekraczającej 500 komórek/ μ l krwi do 42 dnia po przeszczepie (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem laboratoryjnych sygnałów powrotu czynności układu krwiotwórczego.

Nie zaleca się stosowania ATG w ramach schematu kondycjonowania i przed wszczepieniem, ponieważ może ona wchodzić w interakcje z przeszczepem komórek krwi pępowinowej. Aby zminimalizować ryzyko neutropenii oraz zakażenia, należy podawać czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w dawce 5 μ g/kg/dobę, począwszy od 1–3 dni po przeszczepieniu i do momentu, aż poziom neutrofilów osiągnie 1 K/ μ l krwi (patrz punkt 4.2).

Krwotok do pęcherzyków płucnych (ang. *pulmonary alveolar haemorrhage*, PAH)

PAH jest dobrze udokumentowanym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zemcelpro. Przypadki PAH zgłaszano z medianą wystąpienia po 22 dniach od przeszczepienia, a niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Działanie to ta charakteryzuje się występowaniem duszności, gorączki, niekiedy krwioplucia, wieloogniskowego nacieku na zdjęciu RTG klatki piersiowej oraz szybką progresją do niewydolności oddechowej. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem PAH i odpowiednie leczenie zgodnie z wytycznymi danej placówki.

Stan zapalny płuc

Stan zapalny płuc, np. zespół idiopatycznego zapalenia płuc (ang. *idiopathic pneumonia syndrome*, IPS) lub kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (ang. *cryptogenic organizing pneumonia*, COP), jest dobrze udokumentowanym zdarzeniem po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Zemcelpro zgłaszano przypadki stanu zapalnego płuc, w tym zdarzenia śmiertelne (patrz punkt 4.8). Zarówno IPS, jak i COP objawiają się zazwyczaj zadyszką, kaszlem, a czasem gorączką. Podczas gdy IPS zwykle pojawia się średnio w dniu +22 po przeszczepie, częściowo w związku z poprzedzającym go schematem kondycjonowania, COP zwykle pojawia się 3–6 miesięcy po przeszczepie. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem stanu zapalnego płuc i odpowiednie leczenie zgodnie z wytycznymi danej placówki.

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (ang. *post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLTD)

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD) to działanie niepożądane obserwowane u pacjentów po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki PTLTD u pacjentów po otrzymaniu produktu leczniczego Zemcelpro (patrz punkt 4.8). PTLTD jest jednym z najczęstszych potransplantacyjnych nowotworów złośliwych, w większości przypadków związanym z zakażeniem limfocytów B wirusem Epsteina-Barr (EBV) — czy to w wyniku reaktywacji wirusa po przeszczepieniu, czy też wskutek pierwotnego zakażenia EBV. U pacjentów z utrzymującymi się cytopeniami uzasadnione może być seryjne monitorowanie krwi pod kątem DNA EBV. PTLTD należy odpowiednio leczyć zgodnie z wytycznymi danej placówki.

Reakcje związane z wlewem (ang. *infusion-related reactions*, IRR)

Po wlewie produktu leczniczego Zemcelpro mogą wystąpić reakcje związane z wlewem. Reakcje te występują głównie podczas pierwszej (pierwszych) infuzji i mogą się charakteryzować uderzeniami gorąca, wysypką, gorączką, drżeniem, dreszczami, dusznością, łagodnym lub ciężkim niedociśnieniem

tętnicznym ze skurczami oskrzeli lub bez, zaburzeniami czynności serca i (lub) anafilaksją.

Premedykacja lekami przeciwgorączkowymi, antagonistami histaminy, lekami przeciwwymiotnymi i kortykosteroidami może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie reakcji na wlew. Należy obserwować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji na wlew w trakcie podawania i po podaniu produktu leczniczego Zemcelpro. W razie wystąpienia IRR należy przerwać wlew i w razie potrzeby zastosować leczenie podtrzymujące (patrz punkt 4.2). Wznowienie wlewu musi nastąpić zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych danej placówki.

Hipogammaglobulinemia

Hipogammaglobulinemia to dobrze udokumentowane zdarzenie, które zgłaszano po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro i które może się wiązać z obniżonym przeżyciem. Zgłaszano je u 19% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Zemcelpro (patrz punkt 4.8). Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem laboratoryjnych oznak hipogammaglobulinemii i odpowiednie leczenie zgodnie z wytycznymi danej placówki.

Choroba zarostowa żył

Choroba zarostowa żył (ang. *Veno-occlusive disease*, VOD) to dobrze udokumentowane zdarzenie zgłaszane czasami po zabiegu HSCT. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Zemcelpro zgłaszano rzadkie przypadki VOD (patrz punkt 4.8, tabela 1), w tym jeden śmiertelny. Chociaż nie różniły się przebiegiem się od zwykłego HSCT, zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem oznak VOD i odpowiednie leczenie zgodnie z wytycznymi danej placówki.

Zespół hemolityczno-mocznicowy

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *haemolytic uremic syndrome*, HUS) to dobrze udokumentowane zdarzenie zgłaszane czasami po zabiegu HSCT. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Zemcelpro zgłaszano rzadkie przypadki HUS (patrz punkt 4.8, tabela 1). Chociaż nie różniły się przebiegiem się od zwykłego HSCT, zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem oznak HUS i odpowiednie leczenie zgodnie z wytycznymi danej placówki.

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 477 mg sodu w każdej dawce, co odpowiada 24% maksymalnego dziennego spożycia sodu zalecanego przez WHO dla osoby dorosłej.

Potas

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1,3 mmol (50 mg) potasu w każdej dawce.

Dimetylu sulfotlenek (DMSO)

Ten produkt leczniczy zawiera 17,6 g DMSO w każdej dawce. W przypadku osoby dorosłej o masie ciała 70 kg ilość DMSO podawana we wlewie stanowi 25% maksymalnej zalecanej dawki dobowej DMSO wynoszącej 1 g/kg.

Wiadomo, że ta substancja pomocnicza może wywoływać reakcje anafilaktyczne po podaniu pozajelitowym. Wszyscy pacjenci powinni być uważnie obserwowani w trakcie podawania wlewu.

Teoretyczne ryzyko ze względu na dawkę

Chociaż doświadczenia kliniczne tego nie potwierdzają, po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro mogłyby wystąpić hematopoeza klonalna i ryzyko ze względu na dawkę (np. nowotwory złośliwe lub dziedziczne zaburzenia genetyczne). Pacjentów należy odpowiednio monitorować zgodnie z wytycznymi danej placówki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami w trakcie ani po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zemcelpro. Szczepienie żywymi szczepionkami nie jest zalecane przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem schematu kondycjonowania i do czasu powrotu odporności po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro.

Globulina antytymocytna (ATG)

Nie zaleca się stosowania ATG w ramach schematu kondycjonowania i przed wszczepieniem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Informacje na temat ryzyka związanego z kondycjonowaniem mieloablacyjnym koniecznym przed zastosowaniem produktu leczniczego Zemcelpro oraz jednoczesnych zaleceń są zawarte w drukach informacyjnych dotyczących kondycjonowania mieloablacyjnego.

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki w wieku rozrodczym muszą wykonać test ciążowy z surowicy z wynikiem ujemnym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zemcelpro i muszą być gotowe stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Dane dotyczące ekspozycji są niewystarczające, aby sformułować zalecenia dotyczące długości stosowania antykoncepcji po leczeniu produktem leczniczym Zemcelpro. Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy otrzymali produkt leczniczy Zemcelpro, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania dorocubicel u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem dorocubicel mających na celu ocenę, czy może on mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu ciężarnej kobiecie (patrz punkt 5.3). Produktu Zemcelpro nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorocubicel przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zemcelpro w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu dorocubicel na płodność u ludzi i zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Zemcelpro ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z uwagi na to, że kondycjonowanie, profilaktyka i leczenie wspomagające podawane w skojarzeniu z produktem leczniczym Zemcelpro mogą powodować zmęczenie i wpływać na sprawność umysłową, pacjentom zaleca się w tym początkowym okresie powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i podejmowania niebezpiecznych zajęć lub czynności, takich jak obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego były limfopenia (46,6%), zakażenia (44,8%), niedokrwistość (44,0%), neutropenia (35,3%), małopłytkowość (31,9%), leukopenia (20,3%), hipogammaglobulinemia (18,1%), gorączka neutropeniczna (15,5%), nadciśnienie (12,9%), zespół okołowszczepienny (11,2 %) oraz zapalenie płuc (11,2%). Według kryteriów NIH ostrą GvHD zgłoszono u 60,0%, a przewlekłą GvHD — u 16,0% pacjentów.

Działania niepożądane o skutku śmiertelnym wystąpiły u 7,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Zemcelpro i obejmowały zakażenia (2,6%, w tym sepsa 0,9%, zakażenie enterokokami 0,9%, zapalenie płuc 0,9%), ostrą GvHD (1,7%), PAH (1,7%), IPS (0,9%), COP (0,9%) i nadciśnienie płucne (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Zemcelpro przedstawione w tabeli 1 opierają się na zbiorczych danych z 5 badań (001, 002, 003, 004 i 007) z udziałem 116 pacjentów, którzy otrzymali dawkę produktu leczniczego Zemcelpro i byli obserwowani przez okres o medianie 24 miesiące. Częstości występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze wszystkich przyczyn, przy czym część zdarzeń w ramach działań niepożądanych może mieć inne przyczyny.

Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) stopnia 3 lub wyższego oraz nietypowe działania niepożądane stopnia 1–2 przedstawiono poniżej. Są one wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, począwszy od najczęściej występujących, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 1 Działania niepożądane według CTCAE obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Zemcelpro przedstawione według klasyfikacji układów i narządów

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Limfopenia Niedokrwistość Neutropenia Małopłytkowość Leukopenia Gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna Cytopenia Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Dławica piersiowa Migotanie przedsionków Trzepotanie przedsionków Zapalenie osierdzia Dysfunkcja prawej komory serca
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	
Niezbyt często	Aplazja Nieprawidłowości cytogenetyczne

Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Niedosłuch
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Niewydolność nadnerczy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka Nudności Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Ból brzucha
Niezbyt często	Zwężenie odbytu Zapalenie okrężnicy Zapalenie jelit Perforacja jelita czczego Zaburzenia wchłaniania Odma jelit
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka Zmęczenie
Niezbyt często	Obrzęk uogólniony Złe samopoczucie Zapalenie błon śluzowych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Choroba zarostowa żył wątrobowych
Niezbyt często	Hiperbilirubinemia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo często	Ostra GvHD (stopień II–III)* Hipogammaglobulinemia Zespół okołowszczepienny Przewlekła GvHD**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze***	
Bardzo często	Zakażenia bakteryjne (w tym zapalenie płuc) Zakażenia wirusowe
Często	Zakażenia grzybicze Zakażenia nieokreślone
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Niepowodzenie przeszczepu
Badania diagnostyczne	
Często	Obniżona liczba limfocytów CD4 Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej Obniżenie stężenia immunoglobulin Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często	Wzrost stężenia bilirubiny we krwi Obniżenie stężenia bilirubiny we krwi Obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla Dodatni wynik testu na obecność CMV Wydłużenie odstępu QT w EKG Spadek stężenia hemoglobiny Spadek liczby neutrofilów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszony apetyt Hipokaliemia Hiperglikemia Hipofosfatemia
Niezbyt często	Odwodnienie Hiponatremia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle kości Osłabienie mięśni
Niezbyt często	Martwica tkanek miękkich
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Często	Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Niezbyt często	Incydent mózgowo-naczyniowy Encefalopatia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Majaczenie Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) Ostre uszkodzenie nerek Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa ograniczona do nerek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kryptogenne organizujące się zapalenie płuc Krwawienie z nosa PAH Nadciśnienie płucne Zatorowość płucna
Niezbyt często	Zespół idiopatycznego zapalenia płuc (stan zapalny płuc) Naciekanie płuc Odma opłucnowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka plamisto-grudkowa
Niezbyt często	Trądzikopodobne zapalenie skóry Wyprysk Świąd
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Niezbyt często	Kolektomia
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Mikroangiopatia
Niezbyt często	Obniżenie i niespecyficzne zaburzenia ciśnienia krwi Krwiak Niedociśnienie tętnicze Niedociśnienie ortostatyczne

* zgodnie z kryteriami NIH (45,7% — ostra GvHD stopnia II, 10,3% — stopnia III i 0,9% — stopnia IV po 100 dniach od przeszczepu)

** zgodnie z kryteriami NIH (7,8% — umiarkowana GvHD i 5,2% — umiarkowanie ciężka cGvHD po 1 roku od przeszczepu).

*** zakażenia i zarażenia według ogólnych terminów zbiorczych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Po wlewie produktu leczniczego Zemcelpro obserwowano ciężkie zakażenia, także zagrażające życiu i śmiertelne. Ogólna częstość występowania zakażeń stopnia ≥ 3 wg CTCAE po przeszczepieniu wynosiła 75,0% (62,1% ciężkich, 6,0% zagrażających życiu i 6,9% śmiertelnych). Miały one pochodzenie bakteryjne (52,6%, najczęściej sepsa i zapalenie płuc), wirusowe (45,7%, najczęściej wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirus, koronawirus i adenowirus), grzybicze (9,5%) lub nieokreślone (8,6%). Ich początek ma duże rozłożenie w czasie, z medianą wynoszącą 109 dni po przeszczepieniu.

Większość z nich ustąpiła w okresie o medianie 13 dni. Do zakażeń zakończonych zgonem zalicza się sepsę, wstrząs septyczny i zapalenie płuc. Zalecenia dotyczące postępowania — patrz punkt 4.4.

Zespół okołowszczepienny

Zespół okołowszczepienny zgłoszono u 11,2% (13/116) pacjentów po otrzymaniu produktu leczniczego Zemcelpro, przy czym wśród osób leczonych takrolimusem/MMF w ramach profilaktyki GvHD częstość występowania wyniosła 8,6% i nie obserwowano przypadków ciężkich. Mediana początku wynosiła 13 dni po przeszczepieniu (zakres: 8–25). Wszystkie przypadki ustępowały po leczeniu kortykosteroidami, z medianą czasu trwania wynoszącą 5 dni (zakres: 1–18). Zalecenia dotyczące postępowania — patrz punkt 4.4.

Krwotok do pęcherzyków płucnych

Krwotok do pęcherzyków płucnych odnotowano u 3 (2,6%) pacjentów po otrzymaniu produktu leczniczego Zemcelpro, przy czym mediana początku wynosiła 22 dni po przeszczepieniu (zakres: 20–355). Choć jeden pacjent powrócił do zdrowia po 9 dniach, 2 pacjentów zmarło pomimo odpowiedniego leczenia. Zalecenia dotyczące postępowania — patrz punkt 4.4.

Stan zapalny płuc

Stan zapalny płuc odnotowano u 8 (6,9%) pacjentów po otrzymaniu produktu leczniczego Zemcelpro, przy czym mediana początku wynosiła 157 dni po przeszczepieniu (zakres: 7–283). Stwierdzono 3 przypadki zespołu idiopatycznego zapalenia płuc (IPS) (2,6%), 4 przypadki kryptogennego organizującego się zapalenia płuc (3,4%) (COP) i 1 przypadek nieokreślonego stanu zapalnego płuc (0,9%). Wyzdrowiało 66,7% przypadków, a mediana czasu trwania wynosiła 29 dni (zakres: 9–201). Dwóch pacjentów (1,7%) (jeden z IPS i jeden z COP) zmarło. Zalecenia dotyczące postępowania — patrz punkt 4.4.

Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna

Potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną odnotowano u 3 (2,6%) pacjentów po otrzymaniu produktu leczniczego Zemcelpro, przy czym mediana początku wynosiła 90 dni po przeszczepieniu (zakres: 70–112). Wszyscy pacjenci wyzdrowieli po leczeniu rytuksymabem, a mediana czasu trwania wynosiła 39 dni (zakres: 33–157). Zalecenia dotyczące postępowania — patrz punkt 4.4.

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Ogółem częstość występowania ostrej i przewlekłej GvHD wynosiła odpowiednio 66,4% i 14,7%. Po 100 dniach od przeszczepienia ostrą GvHD stopnia II, III i IV zgłoszono odpowiednio u 52,0%, 11,8% i 1,0%. Z kolei łagodne i umiarkowane ciężkie przypadki przewlekłej GvHD zgłaszano po 1 roku od przeszczepienia z częstością odpowiednio 12,9% i 8,6%. Większość przypadków udało się opanować za pomocą leczenia kortykosteroidami, przy czym mediana czasu trwania wynosiła 18 (0–321) dni, ale 2 (1,7%) pacjentów zmarło wskutek zakażenia związanego z GvHD. Postępowanie w GvHD powinno być zgodne z lokalnymi wytycznymi placówki (zalecenia dotyczące postępowania, patrz punkt 4.4).

Niepowodzenie przeszczepu

Niepowodzenie przeszczepu odnotowano u 5,2% pacjentów po otrzymaniu produktu leczniczego Zemcelpro, przy czym mediana początku wynosiła 26,5 dni po przeszczepieniu (zakres: 7–28). Leczenie ratunkowe udało się wdrożyć z medianą czasu trwania wynoszącą 23 dni (zakres: 7–32) u wszystkich z wyjątkiem jednego pacjenta, który zmarł z powodu niepowiązanego zdarzenia niezwiązanego z nawrotem choroby przed włączeniem leczenia ratunkowego.

Przedłużające się cytopenie

Przedłużające się cytopenie, w tym neutropenia (64,7%), małopłytkowość (63,8%), leukopenia (62,9%), limfopenia (61,2%) i niedokrwistość (56,9%), są bardzo częste po zastosowaniu schematu kondycjonowania mieloablacyjnego. Zalecenia dotyczące postępowania — patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Chociaż dane są ograniczone, profil bezpieczeństwa jest podobny do tego obserwowanego u dorosłych (działania niepożądane leku o częstości $\geq 20\%$: niedokrwistość, zmniejszony apetyt, gorączka

neutropeniczna, nudności, zapalenie jamy ustnej i krwawienie z nosa). Mediana czasu obserwacji wynosząca 7 miesięcy nie pozwala na dalszą interpretację wyników klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych leku

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ryzyko przedawkowania jest ograniczone. Podczas badań klinicznych nie stwierdzono przypadków przedawkowania.

We wlewie zawsze podaje się wszystkie 4 worki z nienamnożonym komponentem komórkowym CD34- powstałym w procesie produkcji produktu leczniczego Zemcelpro. Jedynie w bardzo rzadkich przypadkach certyfikat dopuszczenia do infuzji (RfIC) zaleca, aby nie podawać wszystkich 4 worków namnożonego komponentu komórkowego CD34+ (dorocubitel) powstałego w procesie produkcji produktu leczniczego Zemcelpro. Jeśli zasady te nie będą ściśle przestrzegane, wynikłe przedawkowanie dorocubitel może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem reakcji na wlew i zespołu okołowszczepiennego. Pacjentów należy monitorować pod kątem takich zdarzeń.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty krwiozastępcze i roztwory do perfuzji, inne produkty krwiopochodne, kod ATC: B05AX04

Mechanizm działania

Dorocubitel to kriokonserwowana terapia za pomocą namnożonych allogenicznych krwiotwórczych komórek progenitorowych poddanych działaniu UM171 (diwodorobromku (1R, 4R)-N1-(2-benzylo-7-(2-metylo-2H-tetrazol-5-ilo)-9H-piryrido[4,5-b]indol-4-ilo)cykloheksano-1,4-diaminy) pochodzących z pojedynczej jednostki krwi pępowinowej i stosowanych jako allogeniczne źródło komórek macierzystych od dawcy.

Głównym mechanizmem działania dorocubitel jest wspomaganie powrotu czynności układu krwiotwórczego i rekonstrukcji immunologicznej dzięki działaniu namnożonych krwiotwórczych komórek macierzystych CD34+.

Nienamnożone komórki CD34-, składające się głównie z limfocytów T CD3+, odgrywają rolę uzupełniającą, wspomagając proces rekonstrukcji immunologicznej i wywołując po przeszczepieniu efekt przeszczep przeciwko białaczce (GVL).

Krwiotwórcze komórki macierzyste/progenitorowe zawarte w produkcie leczniczym Zemcelpro migrują do szpiku kostnego, gdzie dzielą się, dojrzewają i różnicują we wszystkich liniach komórkowych. Dojrzałe komórki są uwalniane do krwiobiegu, gdzie niektóre krążą, a inne migrują do tkanek, częściowo lub całkowicie przywracając liczbę i czynność, w tym odpornościową, krwinek pochodzenia szpikowego.

Działanie farmakodynamiczne

Przeszczepienie produktu leczniczego Zemcelpro doprowadziło do rekonstrukcji hematologicznej z pełnym chimeryzmem dawcy we wszystkich liniach krwiotwórczych komórek macierzystych. Rekonstrukcja limfocytów T zachodziła szybko, z osiągnięciem różnorodności receptorów limfocytów

T (TCR) po 6 i 12 miesiącach od przeszczepienia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Zemcelpro u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych oceniano w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, z jedną grupą badaną, bez porównywania z innymi rodzajami komórek dawcy, z udziałem pacjentów z białaczką wysokiego ryzyka i mielodysplazją (ECT-001-CB.002 (002), n=30 i ECT-001-CB.004 (004), n=30).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zemcelpro oceniano także w trzech dodatkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, z jedną grupą badaną i bez porównywania z innymi rodzajami komórek dawcy (w jednym (1) badaniu z udziałem pacjentów z nowotworami krwi bez standardowego, dopasowanego pod względem HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego — ECT-001-CB.001 (001); jednym (1) badaniu z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim wysokiego ryzyka — ECT-001-CB.003 (003), n=18; jednym (1) badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych ze złośliwymi nowotworami szpikowymi wysokiego ryzyka — ECT-001-CB.007 (007), n=12). Patrz punkt 4.8.

W celu oceny skuteczności produktu leczniczego Zemcelpro w reprezentatywnej populacji dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, u których nie ma dostępnego odpowiedniego dawcy, przeanalizowano zbiorcze dane z badań 002 i 004, skupiając się na kluczowej populacji 25 pacjentów zakwalifikowanych do otrzymania kriokonserwowanego produktu leczniczego Zemcelpro wytworzonego z małej CBU po zastosowaniu intensywnego lub umiarkowanie intensywnego schematu kondycjonowania mieloablacyjnego. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 2. Przez małą CB rozumie się jednostkę poniżej minimalnej wielkości dawki komórek dla pojedynczego przeszczepu krwi pępowinowej według kryteriów Be The Match & National Marrow Donor Program / American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT), tj. zawartość komórek TNC i CD34 przed krioprezerwacją wynoszącą odpowiednio mniej niż $2,5 \times 10^7$ komórek TNC/kg i $1,5 \times 10^5$ komórek CD34/kg.

Tabela 2 Połączone parametry demograficzne oraz wyjściowe cechy choroby u pacjentów uczestniczących w badaniach nad produktem leczniczym Zemcelpro (na dzień 15 marca 2024 r.)

Kategoria	Włączeni do leczenia produktem leczniczym Zemcelpro wytwarzanym z małej CB i kriokonserwowanym (populacja przeznaczona do leczenia, n=25)
Wiek (lata) Mediana (IQR) Min-Maks	47 (40, 53) 24–64
Płeć — n (%) Mężczyźni Kobiety	18 (72,0%) 7 (28,0%)
Rasa Biała Czarna Azjatycka Pozostałe	17 (68,0%) 1 (4,0%) 1 (4,0%) 6 (24,0%)

Kategoria	Włączeni do leczenia produktem leczniczym Zemcelpro wytwarzanym z małej CB i kriokonserwowanym (populacja przeznaczona do leczenia, n=25)
Kategoria choroby	
Ostra białaczka szpikowa	11 (44,0%)
Ostra białaczka limfoidalna	3 (12,0%)
Zespół mielodysplastyczny	0 (0,0%)
Przewlekła białaczka szpikowopochodna (przełom blastyczny)	0 (0,0%)
Chłoniak Hodgkina	0 (0,0%)
Chłoniak niezziarniczny, agresywny chłoniak	0 (0,0%)
Białaczka/chłoniak dorosłych z komórek T	0 (0,0%)
Przewlekła białaczka limfocytowa i przekształcenie w chłoniak Hodgkina	0 (0,0%)
Uprzednie HSCT	7 (28,0%)

Spśród 25 pacjentów włączonych do kluczowej populacji 24 otrzymało wlew produktu leczniczego Zemcelpro. Skuteczność oceniano na podstawie punktów końcowych dotyczących przyjęcia się przeszczepu neutrofilów i płytek krwi (Tabela 3). W dacie odcięcia danych badania 002 i 004 są nadal w toku.

Tabela 3 Wyniki skuteczności u dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, leczonych kriokonserwowanym produktem leczniczym Zemcelpro pochodzącym z małej CBU (n=25), mediana okresu obserwacji: 13,3 miesiąca

Punkty końcowe	Włączeni do leczenia produktem leczniczym Zemcelpro wytwarzanym z małej CBU i kriokonserwowanym (populacja przeznaczona do leczenia, n=25 ³)
Mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu neutrofilów* (ANC $\geq 500/\mu\text{l}$): Mediana (IQR) [zakres] ¹ , Mediana (IQR) [zakres] ² (najgorszy scenariusz)	20 dni (17–29) [10–39] 25 dni (17–30) [10–42]
Częstość przyjęcia się przeszczepu neutrofilów, ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ w dniu 42 — n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Mediana czasu do przyjęcia się przeszczepu płytek* ($\geq 20 \text{ K}/\mu\text{l}$) Mediana (IQR) [zakres] Mediana (IQR) [zakres] ² (najgorszy scenariusz)	40 dni (37–62) [29–175] 48 dni (38–100) [29–175]
Częstość przyjęcia się przeszczepu płytek krwi ($\geq 20 \text{ K}/\mu\text{l}$) w dniu 100 — n (%)	17/25 ³ (68,0%)

Mediana (IQR) czasu obserwacji (miesiące)**	13,3 (0,9–38,2)
---	-----------------

* Wszystkie okresy należy rozumieć jako czas liczony od wlewu. Mediana czasu od włączenia do badania do udostępnienia produktu leczniczego Zemcelpro w ośrodku klinicznym wynosiła 31 dni (IQR: 22–41 dni), a mediana czasu od włączenia do badania do wlewu produktu leczniczego Zemcelpro wynosiła 42 dni (IQR: 35–56 dni).

** Czas od wlewu do daty zakończenia lub przerwania obserwacji kontrolnej przed datą odcięciem danych.

ANC: bezwzględna liczba neutrofilów; IQR: rozstęp międzykwartyłowy

¹ W okresie bezpośrednio po przeszczepieniu podawano czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) (5 µg/kg/dobę), aby zminimalizować ryzyko neutropenii oraz zakażenia.

² W populacjach przeznaczonych do leczenia, w analizie najgorszego scenariusza, u pacjentów, u których nie nastąpiło przyjęcie się przeszczepu neutrofilów do dnia 42 lub przyjęcie się przeszczepu płytek krwi do dnia 100 po przeszczepieniu, w tym u pacjentów, u których nie wykonano przeszczepienia lub u których przeszczep nie przyjął się z jakiegokolwiek powodu (NRM lub nawrót choroby przed przyjęciem się przeszczepu), stwierdzano niepowodzenie odpowiednio w dniu 42 lub 100.

³ W tym 1 pacjent, u którego nie wykonano przeszczepienia z powodu niepowodzenia wysyłki.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zemcelpro w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku HSCT u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W momencie zatwierdzenia do stosowania u osób dorosłych dane dotyczące pacjentów pediatrycznych są ograniczone do 9/12 pacjentów w wieku poniżej 18 lat, którzy otrzymali produkt leczniczy Zemcelpro z powodu złośliwych nowotworów szpikowych wysokiego ryzyka w badaniu 007 (6 z AML, 3 z MDS). Podanie produktu leczniczego Zemcelpro doprowadziło do przyjęcia się przeszczepu neutrofilów i płytek krwi w odpowiednio 88,9% i 77,8% przypadków, przy medianie czasu wynoszącej odpowiednio 21,5 i 48 dni.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Zemcelpro doprowadzał do pełnego chimeryzmu dawcy (definiowanego jako $\geq 95\%$ komórek pochodzących od dawcy) w komórkach mieloidalnych u wszystkich pacjentów już w 0,5 miesiąca po przeszczepieniu. Jedynie pacjenci w trakcie nawrotu choroby wykazywali chimeryzm dawcy $< 95\%$ w późniejszych punktach czasowych. Ze względu na dłuższy czas potrzebny do rekonstrukcji limfocytów T po przeszczepieniu pełny chimeryzm dawcy w podgrupie limfocytów T uzyskiwano nieco później: u 63% i 88% pacjentów pełny chimeryzm dawcy w populacji limfocytów T uzyskano odpowiednio po 0,5 miesiąca i 1 miesiącu od przeszczepienia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przyjęcie się przeszczepu komórek CD34+ namnożonych w obecności UM171 po przeszczepieniu pierwotnym lub wtórnym i rekonstrukcji hematologicznej trwającej do 28 tygodni u myszy NSG z upośledzoną odpornością, które otrzymały do 5 000 000 komórek (co odpowiada maksymalnie $2,5 \times 10^8$ komórek/kg u ludzi, a więc przekracza dawki stosowane u ludzi) nie powodowało niepożądanych działań toksycznych.

Nie przeprowadzono badań toksyczności dawek wielokrotnych.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

W analizach cytogenetycznych *in vitro* namnożonych komórek CD34+ w namnożonych komórkach nie wykazano żadnych nieprawidłowych zmian chromosomalnych.

Ze względu na charakter produktu nie prowadzono badań nieklinicznych dotyczących płodności, rozrodczości ani rozwoju.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetylosulfotlenek
Roztwór albuminy ludzkiej
Magnezu chlorek (E511)
Potasu chlorek (E508)
Octan sodu (E262)
Sodu chlorek
Glukonian sodu (E576)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego Zemcelpro nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Postać kriokonserwowana: 1 rok.

Po rozmrożeniu: 1 godzina w temperaturze 15°C–30°C.
Nie zamrażać ponownie raz rozmrożonego produktu leczniczego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy Zemcelpro musi być przechowywany i transportowany w fazie par ciekłego azotu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) i musi pozostawać zamrożony, aż pacjent nie będzie gotowy do leczenia, aby zapewnić żywotność podawanych komórek.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Produkt leczniczy Zemcelpro jest pakowany w worek infuzyjny z poli(etylenu-co-octanu winylu) (ang. *ethylene vinyl acetate*, EVA) (50 ml) z dwoma portami, który zawiera 20 ml dyspersji komórek.

Każdy worek infuzyjny umieszczony jest w opakowaniu zewnętrznym. Warstwa opakowania zewnętrznego jest wykonana z kopolimeru EVO i podwójnie uszczelniona. Każdy worek infuzyjny w uszczelnionym opakowaniu zewnętrznym znajduje się w metalowej kasecie. Kasety umieszcza się następnie w oznakowanym opakowaniu typu modpak w standardowym kontrolowanym kriopojemniku.

Jedna indywidualna dawka terapeutyczna składa się z maksymalnie ośmiu (8) worków infuzyjnych o pojemności po 20 ml, maksymalnie czterech (4) worków z dorocubicel i czterech (4) worków z nienamnożonymi komórkami CD34-.

Do produktu leczniczego Zemcelpro dołączona jest kriofiolka zawierająca próbkę pierwotnej jednostki krwi pępowinowej na potrzeby monitorowania chimeryzmu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy Zemcelpro należy transportować w obrębie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.

Produkt leczniczy Zemcelpro należy transportować w pojemniku utrzymującym temperaturę poniżej -150°C, a wszelkie manipulowanie produktem powinno się odbywać w odpowiednich rękawicach i fartuchach ochronnych.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Zemcelpro muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

Produkt leczniczy Zemcelpro składa się z dwóch (2) allogenicznych komponentów komórek krwiotwórczych:

- dorocubicel (namnożone komórki CD34+),
- nienamnożonych komórek CD34-.

Potwierdzenia liczby worków z dorocubicel (1 do 4 worków) i liczby worków z nienamnożonymi komórkami CD34- (zawsze 4 worki) przeznaczonych do wlewu należy dokonać na podstawie certyfikatu dopuszczenia do infuzji (RfIC). RfIC dotyczy obu komponentów.

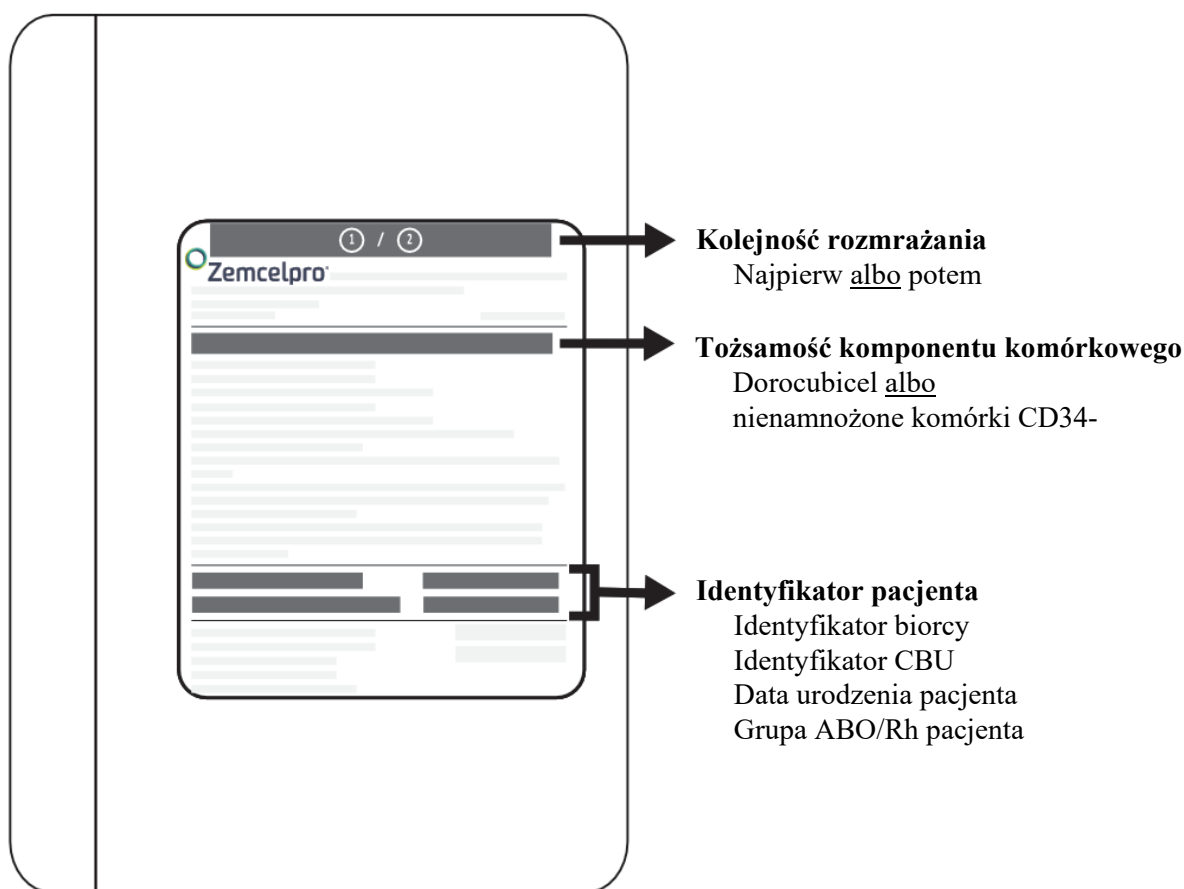
Najpierw podaje się dorocubicel, a następnie nienamnożone komórki CD34-. Zaleca się, aby nienamnożone komórki CD34- były podawane w tym samym dniu co dorocubicel, a nie później niż w następnym dniu.

Moment rozmrożenia i podania produktu leczniczego Zemcelpro należy skoordynować w następujący sposób: potwierdzić gotowość pacjenta do otrzymania wlewu z wyprzedzeniem i dostosować czas rozpoczęcia rozmrażania produktu leczniczego Zemcelpro tak, aby był on dostępny do wlewu, gdy pacjent będzie gotowy.

Rozmrażanie

Przed rozmrożeniem produktu Zemcelpro należy potwierdzić tożsamość pacjenta i liczbę worków przeznaczonych do wlewu na podstawie certyfikatu RfIC. Rozmrozić wszystkie przepisane worki dorocubicel przed rozmrożeniem worków z nienamnożonymi komórkami CD34-. Rozmrażać po jednym (1) worku na raz. Kolejny worek rozmrozić dopiero, gdy ma się pewność, że poprzedni został bezpiecznie podany.

Rycina 1. Kasetę do przechowywania produktu leczniczego Zemcelpro



- Wyjąć kasetę z kriopojemnika. Potwierdzić i) tożsamość pacjenta oraz jego dane identyfikacyjne na kasecie oraz ii) tożsamość komponentu komórkowego (dorocubitel czy nienamnożone komórki CD34-) (ryc. 1).
- Po weryfikacji kasety natychmiast wyjąć z niej worek infuzyjny. Potwierdzić i) tożsamość pacjenta oraz jego dane identyfikacyjne na worku infuzyjnym oraz ii) tożsamość komponentu komórkowego (dorocubitel czy nienamnożone komórki CD34-) (ryc. 2).
- Przed rozmrożeniem dokonać oględzin worków infuzyjnych pod kątem ewentualnych uszkodzeń lub pęknięć. Jeśli worek jest uszkodzony, nie należy podawać jego zawartości.
- Worek infuzyjny w szczelnie zamkniętym opakowaniu zewnętrznym natychmiast umieścić w łaźni wodnej o temperaturze 37°C. Po osiągnięciu półpłynnej konsystencji rozpocząć delikatne ugniatanie worka aż do całkowitego zniknięcia kryształków lodu. Całkowity czas rozmrażania jednego worka wynosi około 2–5 minut.
- Wyjąć worek wraz z opakowaniem zewnętrznym z łaźni wodnej. Po rozmrożeniu worka infuzyjnego jego zawartość należy podać jak najszybciej. Wykazano, że produkt leczniczy Zemcelpro jest stabilny w zakresie temperatur 15°C–30°C przez maksymalnie 1 godzinę. Nie rozcieńczać, nie przemywać ani nie pobierać próbek produktu leczniczego Zemcelpro przed podaniem wlewu.
- Jeśli produkt nie jest przygotowywany bezpośrednio przy łóżku pacjenta, należy go transportować do łóżka w temperaturze pokojowej w zamkniętym pudełku/torbie, aby chronić produkt podczas transportu.

Nie należy podawać produktu leczniczego Zemcelpro, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, nieszczelny lub z innego powodu nie nadaje się do użycia.

Podawanie

Jako pojedynczą dawkę produktu leczniczego Zemcelpro należy podać we wlewie przepisaną liczbę worków z dorocubicel (1–4 worków) i nienamnożonymi komórkami CD34- (zawsze 4 worki). Całkowitą liczbę przeznaczonych do podania worków infuzyjnych należy potwierdzić na podstawie informacji o produkcie swoistych dla danego pacjenta zawartych w RfIC.

Najpierw podaje się dorocubicel, a następnie nienamnożone komórki CD34-. Zaleca się, aby nienamnożone komórki CD34- były podawane w tym samym dniu co dorocubicel, a nie później niż w następnym dniu.

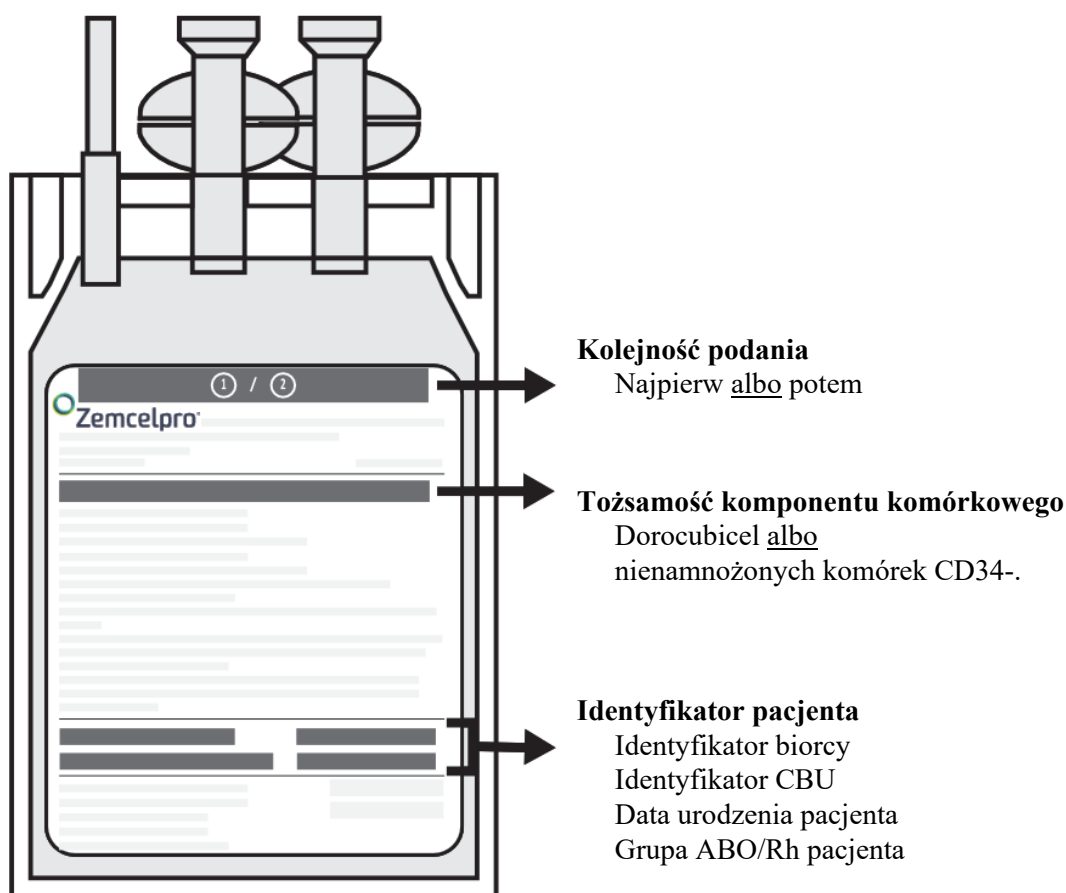
Jeśli nie podano dorocubicel, nie wolno podawać nienamnożonych komórek CD34-, aby uniknąć niekorzystnej reakcji immunologicznej.

W razie reakcji na wlew zaleca się w razie potrzeby przerwanie wlewu i włączenie leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4).

Nie rozcieńczać, nie przemywać ani nie pobierać próbek produktu leczniczego Zemcelpro przed wykonaniem wlewu.

Wyłącznie do podawania dożylnego. Do podawania wlewu produktu leczniczego Zemcelpro zaleca się cewnik centralny.

Rycina 2. Worek infuzyjny z produktem leczniczym Zemcelpro



- Przygotować materiał do wlewu. Należy stosować bezlateksową linię infuzyjną ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 µm). NIE należy stosować filtra antyleukocytarnego.
- Potwierdzić i) tożsamość pacjenta oraz jego dane identyfikacyjne na worku oraz ii) tożsamość komponentu komórkowego (dorocubicel czy nienamnożone komórki CD34-) (ryc. 2).
- Zdjąć zewnętrzne opakowanie i dokonać oględzin zawartości rozmrożonego worka infuzyjnego

pod kątem widocznych agregatów komórkowych. Jeśli widoczne są agregaty komórkowe, delikatnie wymieszać zawartość worka; małe agregaty materiału komórkowego powinny ulec dyspersji w wyniku delikatnego mieszania ręcznego. Pozostałe agregaty skutecznie usuwa filtracja przed infuzją.

- Rozmrożoną i sprawdzoną zawartość worka należy niezwłocznie podać we wlewie grawitacyjnym z prędkością ok. 10 do 20 ml na minutę. Produkt leczniczy Zemcelpro jest stabilny w temperaturze 15°C–30°C przez maksymalnie 1 godzinę po zakończeniu rozmrażania.
 - Przed wlewem napełnić linię infuzyjną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
 - Podać całą zawartość worka infuzyjnego (20 ml na worek).
 - Dwukrotnie przepłukać worek infuzyjny za pomocą 10 ml do 30 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) metodą napełniania wstecznego (ang. *back priming*), aby wszystkie komórki na pewno dostały się do organizmu pacjenta.
- Procedurę wlewu należy powtórzyć z pozostałymi workami. Kolejny worek podać dopiero, gdy ma się pewność, że poprzedni został bezpiecznie podany.

Nie należy podawać produktu leczniczego Zemcelpro, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, nieszczelny lub z innego powodu nie nadaje się do użycia.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego kontaktu z produktem należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem leczniczym Zemcelpro, należy odkażać za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Zemcelpro (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1960/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Cordex Biologics International Limited
5th Floor, Block E Iveagh Court, Harcourt Road
Dublin 2, D02 YT22, Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zemcelpro u dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego HSCT po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki badania ECT-001-CB.002: Badanie fazy II prowadzone metodą otwartej próby dotyczące przeszczepienia namnożonych z użyciem ECT-001 komórek krwi pępowinowej z u pacjentów z ostrą białaczką/mielodysplazją wysokiego ryzyka.	28 lutego 2026 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zemcelpro u dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego HSCT po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki badania ECT-001-CB.004: Badanie fazy II prowadzone metodą otwartej próby dotyczące przeszczepienia namnożonych z użyciem ECT-001 komórek krwi pępowinowej z u pacjentów z ostrą białaczką/mielodysplazją wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka.	31 sierpnia 2026 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zemcelpro u pacjentów w wieku 18–21 lat z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego HSCT po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę i przedłożyć wyniki analizy w podgrupach pacjentów w wieku 18–21 lat z badania ECT-001-CB.010: Prospektywne, randomizowane badanie fazy II allogenicznego SCT z użyciem przeszczepu namnożonych komórek krwi pępowinowej ECT-001-CB bez seroterapii w porównaniu z innym źródłem komórek macierzystych u pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką szpikową wysokiego ryzyka / oporną na leczenie / nawrotową zgodnie z ustalonym protokołem.	30 czerwca 2030 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zemcelpro oraz dalszej oceny parametrów dawki stosowanej u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką/MDS wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki badania ECT-001-CB.011: Wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie fazy III prowadzone metodą otwartej próby dotyczące przeszczepienia ECT-001-CB (namnożonych z użyciem ECT-001 komórek krwi pępowinowej) w porównaniu z najlepszym alternatywnym źródłem allogenicznych komórek macierzystych (Haplo, MMUD) u pacjentów z ostrą białaczką/mielodysplazją wysokiego ryzyka zgodnie z ustalonym protokołem.	30 czerwca 2030 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zemcelpro u dorosłych pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi wymagających allogenicznego HSCT po kondycjonowaniu mieloablacyjnym, dla których nie jest dostępny żaden inny rodzaj odpowiednich komórek dawcy, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi prospektywne,	30 czerwca 2031 r.

Opis	Termin
nieinterwencyjne badanie na podstawie danych z rejestru i przedłoży jego wyniki oraz oceni parametry dawki zebrane dla serii produktu leczniczego Zemcelpro wyprodukowanej dla każdego pacjenta włączonego do badania zgodnie z ustalonym protokołem.	

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA NA OPAKOWANIE TYPU MODPAK DLA OBU KOMPONENTÓW KOMÓRKOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml, dyspersja do infuzji

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Ten lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego pobrane z krwi pępowinowej od dawców. Lek zawiera dwa komponenty komórkowe:

- 1) dorocubicel (namnożone komórki CD34+) zawiera $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml w postaci dyspersji do infuzji,
- 2) nienamnożony komponent komórkowy CD34- zawiera $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml w postaci dyspersji do infuzji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również: ludzki roztwór albuminy, dimetylosulfotlenek, chlorek sodu, chlorek potasu (E508), glukonian sodu (E576), octan sodu (E262) oraz chlorek magnezu (E511). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Opakowanie złożone zawierające maksymalnie 4 worki z namnożonymi komórkami CD34+ i 4 worki z nienamnożonymi komórkami CD34-.

Zawartość: 20 ml na worek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie przez cewnik centralny.

Podawać w dożylnym wlewie grawitacyjnym.

Nie należy stosować filtra antyleukocytarnego.

Podłączyć worek infuzyjny do bezłateksowej linii infuzyjnej ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 μm).

Przed podaniem wlewu sprawdzić, czy tożsamość pacjenta zgadza się z danymi na worku infuzyjnym.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

W pierwszej kolejności podać wszystkie worki dorocubicel.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po rozmrożeniu okres trwałości wynosi 1 godzinę w temperaturze 15°C–30°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -150°C. Rozmrażać dopiero przed użyciem.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1960/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Identyfikator biorecy:

Identyfikator CBU:

Nr serii:

Data urodzenia:

ABO/Rh:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH (METALOWA KASETA)

DOROCUBICEL (NAMNOŻONE KOMÓRKI CD34+)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml, dyspersja do infuzji

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Dorocubicel (namnożone komórki CD34+) zawiera $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34/ml w postaci dyspersji do infuzji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również: ludzki roztwór albuminy, dimetylosulfotlenek, chlorek sodu, chlorek potasu (E508), glukonian sodu (E576), octan sodu (E262) oraz chlorek magnezu (E511). [Więcej informacji](#) podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Worek X/4 z namnożonymi komórkami CD34+

Zawartość: 20 ml na worek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie przez cewnik centralny.

Podawać w dożylnym wlewie grawitacyjnym.

Nie należy stosować filtra antyleukocytarnego.

Podłączyć worek infuzyjny do bezłateksowej linii infuzyjnej ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 μm).

Przed podaniem wlewu sprawdzić, czy tożsamość pacjenta zgadza się z danymi na worku infuzyjnym. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podać NAJPIERW

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rozmrożeniu okres trwałości wynosi 1 godzinę w temperaturze 15°C–30°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -150°C. Rozmrażać dopiero przed użyciem.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera ludzkie komórki krwi. Nieużyty lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1960/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Identyfikator biorecy:	Data urodzenia:
Identyfikator CBU:	ABO/Rh:
Nr serii:	

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH (METALOWA KASETA)

NIENAMNOŻONY KOMPONENT KOMÓRKOWY CD34-

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml, dyspersja do infuzji

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Nienamnożony komponent komórkowy CD34- zawiera $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml w postaci dyspersji do infuzji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również: ludzki roztwór albuminy, dimetylosulfotlenek, chlorek sodu, chlorek potasu (E508), glukonian sodu (E576), octan sodu (E262) oraz chlorek magnezu (E511). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Worek X/4 z nienamnożonymi komórkami CD34-

Zawartość: 20 ml na worek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie przez cewnik centralny.

Podawać w dożylnym wlewie grawitacyjnym.

Nie należy stosować filtra antyleukocytarnego.

Podłączyć worek infuzyjny do bezłateksowej linii infuzyjnej ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 μm).

Przed podaniem wlewu sprawdzić, czy tożsamość pacjenta zgadza się z danymi na worku infuzyjnym. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podawać PO podaniu wszystkich worków dorocubicel.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rozmrożeniu okres trwałości wynosi 1 godzinę w temperaturze 15°C–30°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -150°C. Rozmrażać dopiero przed użyciem.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1960/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Identyfikator biorecy:	Data urodzenia:
Identyfikator CBU:	ABO/Rh:
Nr serii:	

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WORKA INFUZYJNEGO — DOROCUBICEL (NAMNOŻONE KOMÓRKI CD34+)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml, dyspersja do infuzji

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

dorocubicel (namnożone komórki CD34+) zawiera $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml w postaci dyspersji do infuzji,

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również: ludzki roztwór albuminy, dimetylosulfotlenek, chlorek sodu, chlorek potasu (E508), glukonian sodu (E576), octan sodu (E262) oraz chlorek magnezu (E511). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

1 worek z 4 worków dorocubicel

20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie przez cewnik centralny. Podawać w dożylnym wlewie grawitacyjnym.

Nie należy stosować filtra antyleukocytarnego.

Podłączyć worek infuzyjny do bezłateksowej linii infuzyjnej ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 μm).

Przed podaniem wlewu sprawdzić, czy tożsamość pacjenta zgadza się z danymi na worku infuzyjnym. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podać najpierw

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rozmrożeniu okres trwałości wynosi 1 godzinę w temperaturze 15°C–30°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -150°C. Rozmrażać dopiero przed użyciem.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1960/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Identyfikator biorcy:	Data urodzenia:
Identyfikator CBU:	ABO/Rh:
Nr serii:	

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WORKA INFUZYJNEGO — NIENAMNOŻONY KOMPONENT KOMÓRKOWY CD34-

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml,
dyspersja do infuzji

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Nienamnożony komponent komórkowy CD34- zawiera $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3/ml w postaci dyspersji do infuzji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również: ludzki roztwór albuminy, dimetylosulfotlenek, chlorek sodu, chlorek potasu (E508), glukonian sodu (E576), octan sodu (E262) oraz chlorek magnezu (E511). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

1 worek z 4 worków nienamnożonych komórek CD34-
20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie przez cewnik centralny.

Podawać w dożylnym wlewie grawitacyjnym.

Nie należy stosować filtra antyleukocytarnego.

Podłączyć worek infuzyjny do bezłateksowej linii infuzyjnej ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 μm).

Przed podaniem wlewu sprawdzić, czy tożsamość pacjenta zgadza się z danymi na worku infuzyjnym.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podawać PO podaniu wszystkich worków dorocubicel.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rozmrożeniu okres trwałości wynosi 1 godzinę w temperaturze 15°C–30°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -150°C. Rozmrażać dopiero przed użyciem.
Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty lek lub jego odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1960/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Identyfikator biorcy:	Data urodzenia:
Identyfikator CBU:	ABO/Rh:
Nr serii:	

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml,
dyspersja do infuzji
dorocubiciel/nienamnożone komórki CD34-**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona ważne informacje.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zemcelpro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zemcelpro
3. Jak podaje się lek Zemcelpro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zemcelpro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zemcelpro i w jakim celu się go stosuje

Zemcelpro to krwiopochodna terapia komórkowa. Lek ten jest wytwarzany specjalnie dla pacjenta z ludzkich komórek macierzystych krwi (komórek krwi, które mogą przekształcić się w każdy rodzaj krwinek) pobranych z krwi pępowinowej od dawców. Lek zawiera zarówno substancję czynną dorocubicel, jak i niezmienione komórki dawcy (tzw. komórki CD34-).

Lek Zemcelpro stosuje się w leczeniu osób dorosłych z nowotworami krwi, które wymagają przeszczepu komórek macierzystych krwi po chemioterapii, ale nie mają dostępnego odpowiedniego dawcy.

Jak działa lek Zemcelpro

Komórki macierzyste krwi zawarte w leku są modyfikowane i namnażane w laboratorium. Zapewnia to ich optymalne działanie w leczeniu pacjenta. Przed podaniem tego leku pacjent otrzyma chemioterapię mającą na celu zniszczenie komórek nowotworowych we krwi. Następnie po podaniu leku Zemcelpro nowe komórki macierzyste zawarte w leku zastąpią własne komórki macierzyste pacjenta. Pomoże to układowi odpornościowemu (naturalnemu mechanizmowi obronnemu organizmu) chronić organizm pacjenta przed nowotworem krwi lub zwalczać ten nowotwór.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Zemcelpro lub powodu przepisania go pacjentowi należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zemcelpro

Kiedy nie wolno otrzymywać leku Zemcelpro

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent nie toleruje odpowiedniej chemioterapii stosowanej przed otrzymaniem leku Zemcelpro.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Zemcelpro jest wytwarzany z komórek krwi dawcy specjalnie dla konkretnego pacjenta i powinien zostać podany wyłącznie temu pacjentowi.

Przed otrzymaniem leku Zemcelpro należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- pacjent zauważy nasilenie objawów nowotworu (takich jak gorączka, osłabienie, krwawienie z dziąseł lub powstawanie sińców);
- pacjent ma objawy zakażenia (takie jak gorączka, kaszel, dreszcze, ból gardła).

Lekarz będzie badał pracę płuc, serca, ciśnienie krwi i krew pacjenta, by ustalić ogólny stan zdrowia pacjenta i czy jego białaczka (nowotwór krwi) się nasila.

W trakcie lub po otrzymaniu leku Zemcelpro

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią:

- Ucisk w klatce piersiowej, kaszel, problemy z przełykaniem, zawroty głowy, szybkie bicie serca, obrzęk, wysypka, swędzenie, problemy z oddychaniem podczas stosowania leku lub po jego zastosowaniu. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji związanych z wlewem, które mogą wymagać przerwania lub zakończenia leczenia (patrz punkt 3 — Jak podaje się lek Zemcelpro).
- Gorączka, która może być objawem zakażenia. Po leczeniu produktem Zemcelpro należy mierzyć sobie temperaturę dwa razy na dobę przez 3–4 tygodnie. Jeśli temperatura jest wysoka, należy natychmiast zgłosić się do lekarza, ponieważ niektóre zakażenia mogą zagrażać życiu.
- Biegunka, gorączka, wysypka, niewyjaśniony przyrost masy ciała lub zażółcenie oczu (żółtaczką). Mogą to być objawy poważnych schorzeń: choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) lub zespołu okołowszczepiennego. Mogą one zagrażać życiu i wymagać dodatkowego leczenia.
- Ogólne złe samopoczucie, obrzęk węzłów chłonnych, utrata masy ciała lub zażółcenie skóry i oczu. Mogą to być objawy wtórnego nowotworu, takiego jak potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna. Lekarz może zlecić dodatkowe badania.
- Dusznosc, ból w klatce piersiowej, gorączka, krew w płwocinie mogą być objawami krwotoku do pęcherzyków płucnych (PAH). PAH może zagrażać życiu i wymagać dodatkowego leczenia.
- Dusznosc, kaszel i gorączka mogą być objawami stanu zapalnego płuc. Stan zapalny płuc, w tym kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (COP) oraz zespół idiopatycznego zapalenia płuc (IPS), może zagrażać życiu i wymagać dodatkowego leczenia.
- Nawracające zakażenia mogą być objawami hipogammaglobulinemii, która może wymagać dodatkowego leczenia.
- Żółtaczką, tkliwość wątroby (pod żebrami po prawej stronie), płyn w jamie brzusznej i nagły przyrost masy ciała mogą być oznakami choroby zarostowej żył, która może wymagać konkretnego leczenia.
- Wymioty, krwista biegunka, ból żołądka, gorączka, dreszcze i ból głowy mogą być objawami zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS).
- Poważne lub częste krwawienia lub zakażenia mogą być objawami niepowodzenia przeszczepu — stanu zagrażającego życiu, który wymaga szczególnej uwagi.

Lek Zemcelpro jest wytwarzany z ludzkiej krwi pochodzącej od dawców. Niektóre ludzkie produkty krwiopochodne niekiedy doprowadzały do przeniesienia wirusów (takich jak HIV, wirus zapalenia wątroby typu B lub C) lub mogą stwarzać dla biorcy teoretyczne zagrożenia ze względu na dawcę (np. nowotwory złośliwe lub choroby genetyczne), choć ryzyko to jest niskie. Ludzkich dawców oraz oddaną krew bada się pod kątem obecności wirusów, aby ryzyko przeniesienia zakażenia pozostało niskie. W przypadku wątpliwości dotyczących tego ryzyka należy skonsultować się z lekarzem.

Po otrzymaniu przez pacjenta leku Zemcelpro lekarz będzie regularnie monitorował morfologię krwi pacjenta, ponieważ może wystąpić spadek liczby krwinek i innych składników krwi.

Przed podjęciem decyzji o oddawaniu krwi, narządów, tkanek lub komórek należy porozmawiać z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zemcelpro u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Doświadczenie w tej grupie wiekowej jest bowiem ograniczone.

Lek Zemcelpro a inne leki

Przed otrzymaniem leku Zemcelpro należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, włącznie z żywymi szczepionkami i lekami wydawanymi bez recepty. Inne leki mogą bowiem wpływać na działanie leku Zemcelpro.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Zemcelpro w okresie ciąży i karmienia piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Wpływ leku Zemcelpro na ciążę nie jest znany. Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub noworodkowi/niemowlęciu.

- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży, po zastosowaniu leku, powinna niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.
- Jeśli pacjentka jest kobietą zdolną do posiadania dziecka, przed rozpoczęciem leczenia będzie miała wykonany test ciążowy. Lek Zemcelpro należy podawać wyłącznie, jeśli wyniki wykażą nieobecność ciąży.

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Lek może zaszkodzić karmionemu piersią niemowlęciu.

Antykoncepcja

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy otrzymali lek Zemcelpro, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. Należy skonsultować je z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Zemcelpro ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leki stosowane w skojarzeniu z lekiem Zemcelpro mogą powodować zmęczenie lub osłabienie czujności. W tym początkowym okresie zaleca się powstrzymanie od prowadzenia pojazdów i podejmowania niebezpiecznych zajęć lub czynności, takich jak obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn.

Lek Zemcelpro zawiera sód, potas i dimetylosulfotlenek (DMSO)

Lek zawiera 477 mg sodu w każdej dawce. Odpowiada to 24% zalecanego maksymalnego dobowego spożycia sodu dla osoby dorosłej. Pacjent powinien być uważnie obserwowany w trakcie podawania wlewu.

Lek zawiera mniej niż 1,3 mmol (50 mg) potasu w jednej dawce, to znaczy lek uznaje się za wolny od potasu.

Lek zawiera także DMSO, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.

3. Jak podaje się lek Zemcelpro

Lek Zemcelpro jest podawany przez lekarza w specjalistycznym ośrodku transplantacyjnym.

Lek Zemcelpro podaje się jednorazowo. Przed otrzymaniem leku Zemcelpro przez pacjenta lekarz podaje tzw. schemat kondycjonowania, czyli rodzaj leczenia przygotowującego organizm do przeszczepienia komórek macierzystych.

Na 30 do 60 minut przed podaniem leku Zemcelpro pacjent może otrzymać inne leki. Ma to zapobiegać reakcjom na wlew oraz gorączce (patrz punkt 2 — Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zemcelpro). Do takich innych leków mogą należeć leki przeciwgorączkowe, antagoniści receptorów histaminowych (leki przeciwuczuleniowe) i środki przeciwwymiotne (przeciw nudnościom i wymiotom). Mogą się wśród nich znaleźć także kortykosteroidy, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo reakcji na wlew.

Jak przebiega podanie leku Zemcelpro

- Lekarz sprawdzi, czy identyfikatory pacjenta umieszczone na workach infuzyjnych leku Zemcelpro zgadzają się z danymi pacjenta.
- Lekarz poda lek pacjentowi we wlewie (kroplówce) przez rurkę do żyły.
- Pacjent otrzyma od 1 do 4 worków z substancją czynną (dorocubicel, czyli komórkami hodowanymi i namnożonymi w laboratorium; to tzw. komponent namnożony), a następnie 4 worki niezmienionych komórek dawcy (to tzw. komponent nienamnożony). Długość wlewu jest różna, ale zwykle wlew jednego worka trwa niecałe 15 minut.
- Podczas wlewu lekarz będzie sprawdzać, czy pacjent ma trudności z oddychaniem lub zawroty głowy (możliwe objawy reakcji alergicznej; patrz punkt 2 — Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zemcelpro). W niektórych przypadkach wlew leku Zemcelpro może zostać wstrzymany.

Po podaniu produktu Zemcelpro

W ramach procedury przeszczepu pacjent otrzyma lek zmniejszający ryzyko choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) — powikłania, które ma miejsce, gdy komórki macierzyste krwi pępowinowej rozpoznają organizm pacjenta jako obcy i zaczynają go atakować. Początkowo lek ten może być podawany przez cewnik centralny (cienką rurkę umieszczoną w dużej żyły, znaną także jako centralny dostęp naczyniowy), a potem jako tabletki, kiedy pacjent będzie w stanie przyjmować leki doustnie.

Pacjent otrzyma również lek, który pomoże jak najszybciej odbudować komórki krwi i dać sygnał szpikowi kostnemu, aby zaczął wytwarzać krwinki białe, niezbędne do zwalczania zakażeń i zapobiegania im. Lek ten zostanie podany przez centralny dostęp naczyniowy lub we wstrzyknięciu podskórnym następnego dnia po otrzymaniu leku Zemcelpro. Następnie będzie podawany codziennie aż do przywrócenia odpowiedniego poziomu krwinek białych.

Przed podaniem i po podaniu leku Zemcelpro

Lekarz zaleci pacjentowi pobyt w szpitalu przez tydzień przed wlewem, aby podać schemat kondycjonowania, oraz przez 3–4 tygodnie po podaniu leku Zemcelpro. Po pobycie w szpitalu lekarz umówi z pacjentem regularne wizyty kontrolne. Ich celem jest monitorowanie skuteczności leczenia i reagowanie w razie działań niepożądanych.

W przypadku pominięcia wizyty należy jak najszybciej skontaktować się telefonicznie z lekarzem lub szpitalem w celu umówienia nowego terminu.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wyjaśni ryzyko związane ze stosowaniem tego leku.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli po wlewie leku Zemcelpro u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej poważnych działań niepożądanych.

Bardzo często: *mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób*

- Nieprawidłowo niska liczba limfocytów, czyli rodzaju białych krwinek (limfopenia). Może to zwiększyć ryzyko zakażenia.
- Niska liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość). Objawy obejmują błądliwość skóry, osłabienie i brak tchu.
- Nieprawidłowo niska liczba neutrofilów, czyli rodzaju białych krwinek (neutropenia). Może to zwiększyć ryzyko zakażenia.
- Niska liczba płytek krwi, czyli składników odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (małopłytkowość). Objawy obejmują nadmierne lub długotrwałe krwawienie i powstawanie siniaków.
- Niska liczba białych krwinek (leukopenia).
- Nieprawidłowo niska liczba neutrofilów z towarzyszącą gorączką (gorączka neutropeniczna).
- Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (gdą przeszczepione komórki atakują komórki własne organizmu). Do objawów należą wysypka, nudności, wymioty, biegunka, w tym krwiste stolce.
- Częste i przewlekłe zakażenia spowodowane zmniejszonym stężeniem przeciwciał we krwi (hipogammaglobulinemia).
- Zespół okołowszczepienny (powikłanie przeszczepu komórek macierzystych). Do objawów należą kaszel, gorączka, duszność, wysypka.
- Zakażenia bakteryjne.
- Zakażenia wirusowe.
- Zapalenie płuc (zakażenie płuc) prowadzące do duszności, bólu w klatce piersiowej, gorączki, kaszlu.
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze).

Inne możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane wymieniono poniżej. Jeśli te działania niepożądane nasiliły się lub stały się ciężkie, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Często: *mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób*

- Biegunka.
- Nudności.
- Owrzodzenia w jamie ustnej, krwawienie w jamie ustnej, zapalenie dziąseł (zapalenie jamy ustnej).
- Ból brzucha.
- Gorączka.
- Zmęczenie.
- Schorzenie wątroby z zablokowaniem naczyń krwionośnych (choroba zarostowa żył wątrobowych). Objawy obejmują żółtaczkę, tklivość wątroby (pod żebrami po prawej stronie), płyn w jamie brzusznej, przyrost masy ciała.
- Zakażenia grzybicze.
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi (niska liczba limfocytów CD34 — obniżona liczba limfocytów CD4, niskie stężenie immunoglobulin — obniżone stężenie immunoglobulin).
- Wysoka aktywność enzymów wątrobowych we krwi (wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej). Są to sygnały, że wątroba może nie działać prawidłowo.
- Zmniejszony apetyt.
- Wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia).
- Niskie stężenie potasu (hipokaliemia) i fosforu (hipofosfatemia) we krwi. Są to sygnały, że nerki mogą nie działać prawidłowo.
- Bóle kości.

- Osłabienie mięśni.
- Niekontrolowana wysoka liczba krwinek białych (potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna). Możliwe objawy: obrzęk węzłów chłonnych, gorączka, nocne poty, utrata masy ciała, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie.
- Ból głowy.
- Ostre uszkodzenie nerek. Objawy nieprawidłowej pracy nerek obejmują zbyt małą ilość moczu lub brak moczu, obrzęk nóg i stóp, zmęczenie, duszność, splątanie, nudności.
- Zapalenie pęcherza moczowego prowadzące do krwawienia (krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego). Objawy obejmują krew w moczu, skrzepy krwi w moczu, bolesne oddawanie moczu, gorączkę, parcie na mocz lub niemożność oddawania moczu.
- Stan zapalny płuc (kryptogenne organizujące się zapalenie płuc — COP). Do objawów należą: duszność, suchy kaszel, gorączka, zmęczenie, utrata apetytu.
- Krwawienie z nosa.
- Krwawienie w płucach (krwawienie do pęcherzyków płucnych — PAH). Objawy obejmują kaszel, gorączkę, ból w klatce piersiowej, odkrztuszanie krwi.
- Zablockowanie krążenia krwi w płucach (zatorowość płucna). Do objawów należą nagła duszność, ból w klatce piersiowej, lęk, gorączka, kaszel.
- Wysypka skórna (wysypka plamisto-grudkowa).
- Uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych (mikroangiopatia). Objawy obejmują ból w klatce piersiowej, dyskomfort, duszność, zmęczenie.
- Niepowodzenie przeszczepu. Objawy obejmują poważne lub częste krwawienia lub zakażenia.
- Wymioty, krwista biegunka, ból żołądka, gorączka, dreszcze i ból głowy mogą być objawami zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS).

Niezbyt często: *mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób*

- Zmęczenie lub osłabienie, bladość skóry i łatwe siniaczenie lub krwawienie mogą być objawami niskiej liczby krwinek lub obecności małych skrzepów krwi (niedokrwistość autoimmunohemolityczna, cypopenia, mikroangiopatia zakrzepowa).
- Ból w klatce piersiowej, nieregularne bicie serca, zapalenie serca lub osłabienie i duszność (dławica piersiowa, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, zapalenie osierdzia, dysfunkcja prawej komory serca).
- Częste zakażenia, zmęczenie oraz łatwe siniaczenie lub krwawienie mogą wskazywać na niewydolność szpiku kostnego lub nieprawidłowe geny komórkowe (aplazja, nieprawidłowości cytogenetyczne).
- Utrata słuchu (niedosłuch).
- Zmęczenie lub osłabienie, zapotrzebowanie na sól mogą być objawami niskiego stężenia hormonu wydzielanego przez gruczoł nad nerkami (niewydolność nadnerczy).
- Ból lub skurcze brzucha, biegunka lub zaparcia, spadek masy ciała lub słaby apetyt mogą być objawami zaburzeń jelitowych (zwężenie odbytu, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, perforacja jelita czczego, zaburzenia wchłaniania, odma jelit).
- Obrzęk, zmęczenie i owrzodzenia jamy ustnej/wyściółki jelita (uogólniony obrzęk, złe samopoczucie, zapalenie błon śluzowych).
- Żółte oczy (żółtaczką), ciemne zabarwienie moczu mogą być objawami hiperbilirubinemii.
- Badania krwi lub zmiany czynności płuc lub serca (podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi, obniżenie stężenia bilirubiny we krwi, obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla, dodatni wynik testu na obecność CMV, wydłużenie odstępu QT w EKG, obniżenie stężenia hemoglobiny, spadek liczby neutrofilów).
- Pragnienie lub suchość w jamie ustnej, zawroty głowy lub splątanie, bóle głowy lub nudności mogą wskazywać na niską ilość płynów ustrojowych lub niskie stężenie soli we krwi (odwodnienie, hiponatremia).
- Obumieranie skóry lub mięśni (martwica tkanek miękkich).
- Nagłe osłabienie lub drętwienie, trudności z mówieniem lub rozumieniem, splątanie mogą wskazywać na udar mózgu lub zaburzenia czynności mózgu (incydent mózgowo-naczyniowy, encefalopatia).

- Splątanie, dezorientacja lub powtarzające się myśli/zachowania (majaczenie, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne).
- Obrzęk, zmniejszone wydzielanie moczu, wysokie ciśnienie krwi mogą być objawami małych zakrzepów uszkadzających nerki (mikroangiopatia zakrzepowa ograniczona do nerek).
- Dusznosc, ból w klatce piersiowej lub kaszel mogą wskazywać na stan zapalny płuc, płyn w płucach lub zapaść płuca (zespół idiopatycznego zapalenia płuc (stan zapalny płuc), naciekanie płuca, odma opłucnowa).
- Zaczerwienienie i stan zapalny skóry, uczucie swędzenia lub pieczenia, wykwity mogą być objawami wyprysku, trądzikopodobnego zapalenia skóry, świądu.
- Chirurgiczne usunięcie całości lub części okrężnicy (kolektomia).
- Zawroty głowy, zmęczenie, niewyraźne widzenie i zlokalizowany obrzęk, guzek lub siniaki mogą być objawami obniżonego i nieokreślonego zaburzenia ciśnienia krwi, krwiaka, niedociśnienia, niedociśnienia ortostatycznego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zemcelpro

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy i farmaceutów.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie worka infuzyjnego po „EXP”.

Przechowywać i transportować w temperaturze poniżej -150°C . Rozmrażać dopiero bezpośrednio przed użyciem. Zużyć w ciągu 1 godziny od rozmrożenia. Po rozmrożeniu nie należy zamrażać ponownie.

Nie stosować tego leku, jeśli worki infuzyjne są uszkodzone lub nieszczelne.

Lek zawiera ludzkie komórki krwi. W przypadku zużytego leku lub odpadów należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami biologicznymi.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zemcelpro

Zemcelpro to kriokonserwowana allogeniczna terapia za pomocą krwiotwórczych i progenitorowych komórek macierzystych zawierająca dwa komponenty komórkowe, tj. komponent namnożony i nienamnożony, pochodzące z tej samej spersonalizowanej jednostki krwi pępowinowej (CBU).

- Komponent namnożony, określany mianem dorocubicel, czyli namnożone komórki CD34+, składa się z frakcji CD34+ namnożonej *ex-vivo* w obecności UM171. Komponent ten pakuje się w maksymalnie cztery worki zawierające co najmniej $0,23 \times 10^6$ żywotnych komórek CD34+/ml zawieszonych w roztworze dimetylosulfotlenku (DMSO).
- Komponent nienamnożony, czyli nienamnożone komórki CD34-, składa się z frakcji CD34-, w której aktywnym składnikiem są komórki CD3+. Komponent ten pakuje się w cztery worki zawierające co najmniej $0,53 \times 10^6$ żywotnych komórek CD3+/ml, zawieszonych w roztworze dimetylosulfotlenku (DMSO).

Pozostałe składniki to: ludzki roztwór albuminy surowiczej, dimetylosulfotlenek, chlorek sodu, chlorek potasu (E508), glukonian sodu (E576), octan sodu (E262) oraz chlorek magnezu (E511). Patrz punkt 2 — Lek Zemcelpro zawiera sól, potas i sulfotlenek dimetylu (DMSO).

Jak wygląda lek Zemcelpro i co zawiera opakowanie

Zemcelpro ma postać dyspersji komórek do infuzji dożylniej.

Namnożony komponent komórkowy CD34+ jest bezbarwną lub żółtawą dyspersją komórek.

Nienamnożony komponent komórkowy CD34- jest czerwoną dyspersją komórek.

Lek Zemcelpro jest dostarczany w pojedynczej dawce terapeutycznej składającej się z maksymalnie ośmiu (8) worków infuzyjnych o pojemności po 20 ml: czterech (4) worków nienamnożonych komórek CD34- i maksymalnie czterech (4) worków z dorocubicel.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irlandia

Tel.: 353 1 905 3140

e-mail: info@cordexbio.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy Zemcelpro należy transportować w obrębie placówki w zamkniętych, odpornych na uszkodzenia, szczelnych pojemnikach.

Produkt leczniczy Zemcelpro należy transportować w pojemniku utrzymującym temperaturę poniżej -150°C, a wszelkie manipulowanie produktem powinno się odbywać w odpowiednich rękawicach i fartuchach ochronnych.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Zemcelpro muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

Produkt leczniczy Zemcelpro składa się z dwóch (2) allogenicznych komponentów komórek krwiotwórczych:

- dorocubicel (namnożone komórki CD34+),
- nienamnożonych komórek CD34-.

Potwierdzenia liczby worków z dorocubicel (1 do 4 worków) i liczby worków z nienamnożonymi komórkami CD34- (zawsze 4 worki) przeznaczonych do wlewu należy dokonać na podstawie certyfikatu dopuszczenia do infuzji (RfIC). RfIC dotyczy obu komponentów.

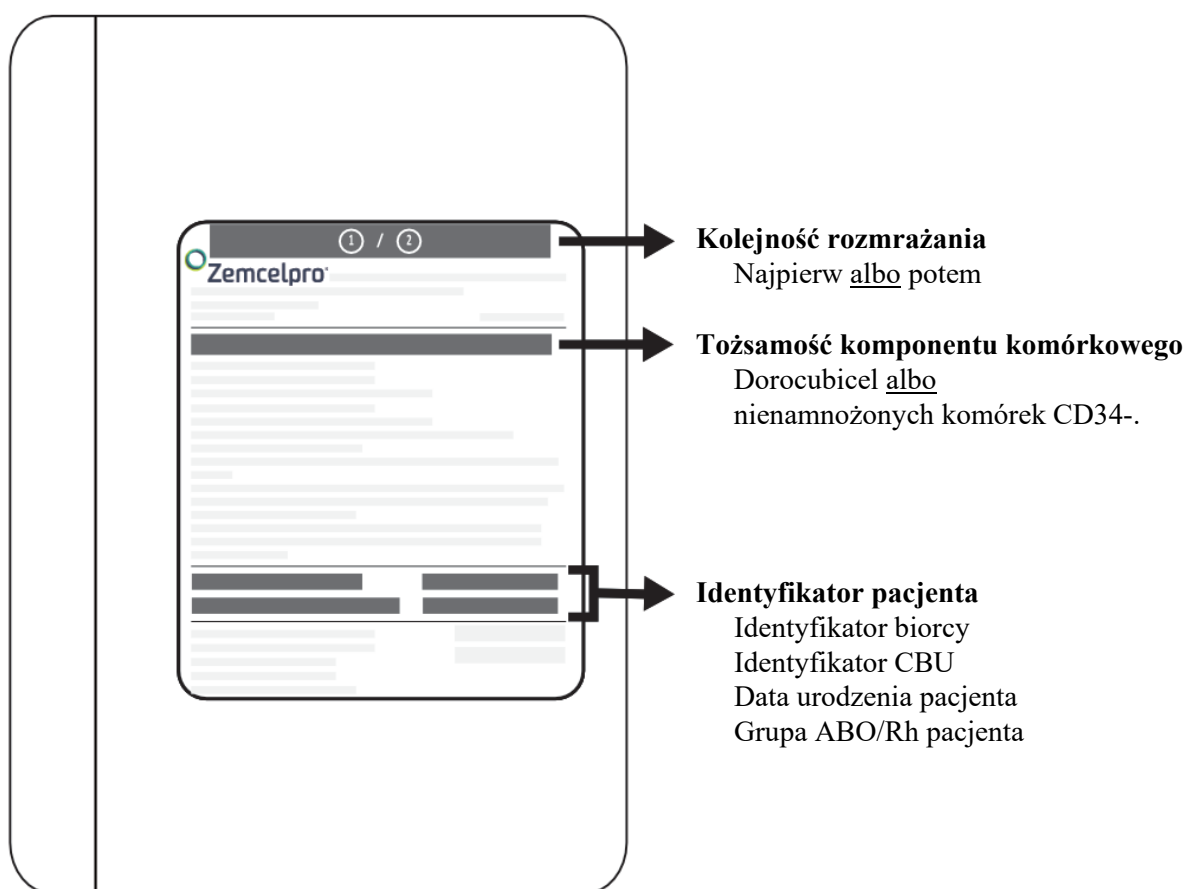
Najpierw podaje się dorocubicel, a następnie nienamnożone komórki CD34-. Zaleca się, aby nienamnożone komórki CD34- były podawane w tym samym dniu co dorocubicel, a nie później niż w następnym dniu.

Moment rozmrożenia i podania produktu leczniczego Zemcelpro należy skoordynować w następujący sposób: potwierdzić gotowość pacjenta do otrzymania wlewu z wyprzedzeniem i dostosować czas rozpoczęcia rozmrażania produktu leczniczego Zemcelpro tak, aby był on dostępny do wlewu, gdy pacjent będzie gotowy.

Rozmrażanie

Przed rozmrożeniem produktu Zemcelpro należy potwierdzić tożsamość pacjenta i liczbę worków przeznaczonych do wlewu na podstawie certyfikatu RfIC. Rozmrozić wszystkie przepisane worki dorocubicel przed rozmrożeniem worków z nienamnożonymi komórkami CD34-. Rozmrażać po jednym (1) worku na raz. Kolejny worek rozmrozić dopiero, gdy ma się pewność, że poprzedni został bezpiecznie podany.

Rycina 1. Kasetę do przechowywania produktu leczniczego Zemcelpro



- Wyjąć kasetę z kriopojemnika. Potwierdzić i) tożsamość pacjenta oraz jego dane identyfikacyjne na kasecie oraz ii) tożsamość komponentu komórkowego (dorocubitel czy nienamnożone komórki CD34-) (ryc. 1).
- Po weryfikacji kasety natychmiast wyjąć z niej worek infuzyjny. Potwierdzić i) tożsamość pacjenta oraz jego dane identyfikacyjne na worku infuzyjnym oraz ii) tożsamość komponentu komórkowego (dorocubitel czy nienamnożone komórki CD34-) (ryc. 2).
- Przed rozmrożeniem dokonać oględzin worków infuzyjnych pod kątem ewentualnych uszkodzeń lub pęknięć. Jeśli worek jest uszkodzony, nie należy podawać jego zawartości.
- Worek infuzyjny w szczelnie zamkniętym opakowaniu zewnętrznym natychmiast umieścić w łaźni wodnej o temperaturze 37°C. Po osiągnięciu półpłynnej konsystencji rozpocząć delikatne ugniatanie worka aż do całkowitego zniknięcia kryształków lodu. Całkowity czas rozmrażania jednego worka wynosi około 2–5 minut.
- Wyjąć worek z łaźni wodnej. Po rozmrożeniu worka infuzyjnego jego zawartość należy podać jak najszybciej. Wykazano, że produkt leczniczy Zemcelpro jest stabilny w zakresie temperatur 15°C–30°C przez maksymalnie 1 godzinę. Nie rozcieńczać, nie przemywać ani nie pobierać próbek produktu leczniczego Zemcelpro przed podaniem wlewu.
- Jeśli produkt nie jest przygotowywany bezpośrednio przy łóżku pacjenta, należy go transportować do łóżka w temperaturze pokojowej w zamkniętym pudełku/torbie, aby chronić produkt podczas transportu.

Nie należy podawać produktu leczniczego Zemcelpro, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, nieszczelny lub z innego powodu nie nadaje się do użycia.

Podawanie

Jako pojedynczą dawkę produktu leczniczego Zemcelpro należy podać we wlewie przepisaną liczbę worków z dorocubicel (1 do 4 worków) i nienamnożonymi komórkami CD34- (zawsze 4 worki). Całkowitą liczbę przeznaczonych do podania worków infuzyjnych należy potwierdzić na podstawie informacji o produkcie swoistych dla danego pacjenta zawartych w RfIC.

Najpierw podaje się dorocubicel, a następnie nienamnożone komórki CD34-. Zaleca się, aby nienamnożone komórki CD34- były podawane w tym samym dniu co dorocubicel, a nie później niż w następnym dniu.

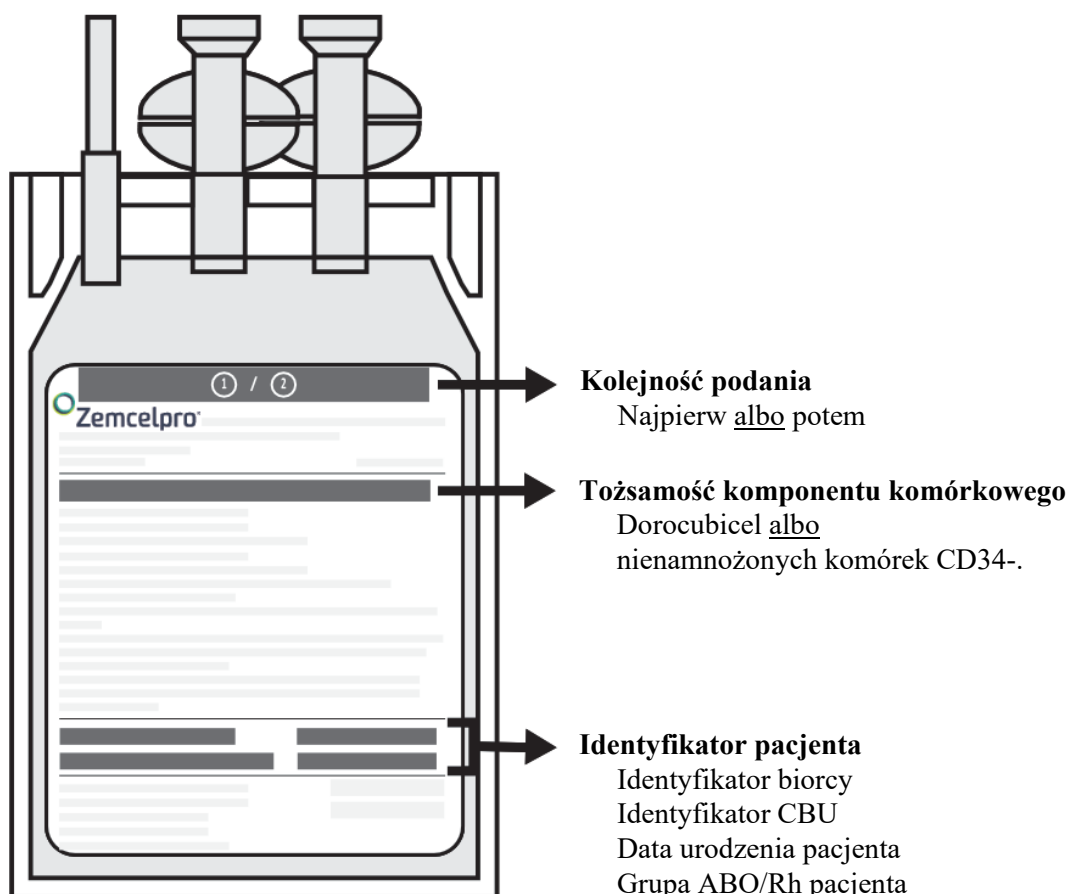
Jeśli nie podano dorocubicel, nie wolno podawać nienamnożonych komórek CD34-, aby uniknąć niekorzystnej reakcji immunologicznej.

W razie reakcji na wlew zaleca się w razie potrzeby przerwanie wlewu i włączenie leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4).

Nie rozcieńczać, nie przemywać ani nie pobierać próbek produktu leczniczego Zemcelpro przed wykonaniem wlewu.

Wyłącznie do podawania dożylnego. Do podawania wlewu produktu leczniczego Zemcelpro zaleca się cewnik centralny.

Rycina 2. Worek infuzyjny z produktem leczniczym Zemcelpro



- Przygotować materiał do wlewu. Należy stosować bezlateksową linię infuzyjną ze standardowym filtrem infuzyjnym (170–260 µm). NIE należy stosować filtra antyleukocytarnego.
- Potwierdzić i) tożsamość pacjenta oraz jego dane identyfikacyjne na worku oraz ii) tożsamość komponentu komórkowego (dorocubicel czy nienamnożone komórki CD34-) (ryc. 2).

- Zdjąć zewnętrzne opakowanie i dokonać oględzin zawartości rozmrożonego worka infuzyjnego pod kątem widocznych agregatów komórkowych. Jeśli widoczne są agregaty komórkowe, delikatnie wymieszać zawartość worka; małe agregaty materiału komórkowego powinny ulec dyspersji w wyniku delikatnego mieszania ręcznego. Pozostałe agregaty skutecznie usuwa filtracja przed infuzją.
- Rozmrożoną i sprawdzoną zawartość worka należy niezwłocznie podać we wlewie grawitacyjnym z prędkością około 10 do 20 ml na minutę. Produkt leczniczy Zemcelpro jest stabilny w temperaturze 15°C–30°C przez maksymalnie 1 godzinę po zakończeniu rozmrażania.
 - Przed wlewem napełnić linię infuzyjną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
 - Podać całą zawartość worka infuzyjnego (20 ml na worek).
 - Dwukrotnie przepłukać worek infuzyjny za pomocą 10–30 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) metodą napełniania wstecznego (ang. *back priming*), aby wszystkie komórki na pewno dostały się do organizmu pacjenta.
- Procedurę wlewu należy powtórzyć z pozostałymi workami. Kolejny worek rozmrozić i podać dopiero, gdy ma się pewność, że poprzedni został bezpiecznie podany.

Nie należy podawać produktu leczniczego Zemcelpro, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, nieszczelny lub z innego powodu nie nadaje się do użycia.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego kontaktu z produktem należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem leczniczym Zemcelpro, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem Zemcelpro (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego.

ZAŁĄCZNIK IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE
WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ
EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny, i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.