

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Véase la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml dispersión para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1 Descripción general

Zemcelpro es una terapia con células madre y células progenitoras hematopoyéticas alogénicas criopreservadas que contiene dos componentes celulares, los expandidos y los no expandidos, ambos derivados de la misma unidad de sangre de cordón umbilical (USCU) específica del paciente.

El componente expandido, denominado dorocubichel, que corresponde a las células CD34+ expandidas, se compone de la fracción CD34+ expandida *ex vivo* en presencia de UM171.

El componente no expandido, correspondiente a las células CD34- no expandidas, está compuesto por la fracción CD34-, en la que las células CD3+ son la fracción activa.

### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

#### Dorocubichel

Cada bolsa de perfusión de Zemcelpro específica para un paciente contiene una concentración dependiente del lote de una población enriquecida en células CD34+ expandidas *ex vivo* con UM171. El medicamento se envasa en un máximo de cuatro bolsas de perfusión que contienen una dispersión para perfusión con al menos  $0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml suspendidas en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO).

Cada bolsa de perfusión contiene 20 ml de dispersión para perfusión.

#### Células CD34- no expandidas

Cada bolsa de perfusión específica para un paciente contiene una concentración dependiente del lote de células CD34- no expandidas. El medicamento se envasa en cuatro bolsas de perfusión que contienen una dispersión para perfusión con al menos  $0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml suspendidas en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO).

Cada bolsa de perfusión contiene 20 ml de dispersión para perfusión.

#### Información cuantitativa

La información cuantitativa de cada componente celular del medicamento, incluida la concentración celular dependiente del lote y el número de bolsas de perfusión que se deben administrar, se presenta en el certificado de liberación para perfusión (RfIC) que acompaña al medicamento para el tratamiento. Existe un RfIC para ambos componentes celulares (ver sección 6).

#### Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene un máximo de 477 mg de sodio, 50 mg de potasio y 10 % v/v de DMSO por dosis (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Dispersión para perfusión.

#### Dorocubicel

Dispersión celular para perfusión de incolora a ligeramente amarilla.

#### Células CD34– no expandidas

Dispersión celular para perfusión rojiza.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Zemcelpro está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con neoplasias hematológicas malignas que requieren un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas tras un acondicionamiento mieloablativo, para quienes no se dispone de otro tipo de células de donante adecuadas.

#### **4.2 Posología y forma de administración**

Zemcelpro se debe administrar en un centro de trasplantes cualificado con experiencia en trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) por un médico con experiencia en el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas.

#### Posología

El tratamiento consiste en una dosis única mediante perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células CD34+ expandidas en 1 a 4 bolsas de perfusión y células CD34– no expandidas en 4 bolsas de perfusión.

La dosis objetivo es de  $0,4$  a  $7,5 \times 10^6$  células CD34+ viables/kg para el componente de células CD34+ expandidas (dorocubicel) y  $\geq 0,52 \times 10^6$  células CD3+ viables/kg para el componente de células CD34– no expandidas.

Para más información sobre la dosis, consulte el certificado de liberación para perfusión (RfIC, por sus siglas en inglés) que se adjunta.

#### Selección de la unidad de sangre de cordón umbilical

El médico debe seleccionar la unidad de sangre de cordón umbilical (USCU) deseritrocitada para la expansión, respetando al mismo tiempo los requisitos mínimos de coincidencia del antígeno leucocitario humano (HLA) y la dosis celular (es decir, recuento de células CD34 antes de la congelación  $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg y recuento total de células nucleadas (TCN)  $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Se recomienda una coincidencia de al menos 4 de 6 antígenos HLA (antígenos HLA-A, antígenos HLA-B y alelos HLA-DRB1), con un objetivo de 6 de 8 coincidencias de HLA (tipificación de alta resolución). En el RfIC adjunto se indica la tipificación HLA y el contenido de células nucleadas de cada USCU individual utilizada como material de partida en la fabricación de Zemcelpro.

#### Acondicionamiento mieloablativo previo al tratamiento (quimioterapia linfocitorreductora)

Se debe administrar una pauta de acondicionamiento mieloablativo adecuado de acuerdo con las directrices del centro. La pauta seleccionada debe ser de intensidad alta o intermedia, es decir, con una puntuación de la intensidad del acondicionamiento para el trasplante (IAT) de 2,5 o superior. La pauta de acondicionamiento no se debe iniciar antes de confirmar la disponibilidad de Zemcelpro específico para el paciente en el centro de trasplantes.

No se recomienda la incorporación de globulina antitimocítica (ATG, por sus siglas en inglés) como parte de la pauta de acondicionamiento (ver sección 4.5).

#### Tratamiento profiláctico y de apoyo para la prevención de las complicaciones del trasplante

Los tratamientos profilácticos y de apoyo para la prevención de las complicaciones del trasplante (p. ej., enfermedad de injerto contra huésped [EICH], infección) se deben administrar de acuerdo con las directrices del centro. La combinación de tacrolímus y micofenolato mofetilo es la profilaxis de elección para la EICH.

En el periodo inmediatamente posterior al trasplante, se recomienda la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para minimizar el riesgo de neutropenia e infección (ver sección 4.4).

#### Premedicación

Se recomienda administrar premedicación con antipiréticos, antihistamínicos y antieméticos, de acuerdo con las directrices locales del centro, 30-60 minutos antes de la perfusión de ambas fracciones de Zemcelpro para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión. Además, también se recomienda la premedicación con corticosteroides antes de administrar el componente CD34– no expandido de Zemcelpro para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión en caso de histocompatibilidad HLA importante.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zemcelpro en la población de edad avanzada ( $\geq 65$  años o más).

##### *Disfunción renal*

Zemcelpro no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal. Se debe evaluar la disfunción renal en los pacientes para determinar si son aptos para el trasplante.

##### *Disfunción hepática*

Zemcelpro no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática. Se debe evaluar la disfunción hepática en los pacientes para determinar si son aptos para el trasplante.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zemcelpro en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1.

#### Forma de administración

Se debe perfundir el número prescrito de bolsas de dorocubicel (de 1 a 4 bolsas) y de células CD34– no expandidas (siempre 4 bolsas) para completar una dosis única de Zemcelpro. Se debe confirmar el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar con la información específica del paciente en la RfIC.

Dorocubicel se perfunde primero, seguido de las células CD34– no expandidas. Se recomienda perfundir las células CD34– no expandidas el mismo día que el dorocubicel, pero no más tarde del día siguiente.

Si no se administra dorocubicel, las células CD34– no expandidas no se deben perfundir para evitar una posible respuesta inmunitaria adversa.

En caso de reacción a la perfusión, se recomienda interrumpir la perfusión e instaurar tratamiento sintomático, según sea necesario (ver sección 4.4).

No diluir, lavar ni tomar muestras de Zemcelpro antes de la perfusión.

Solo uso intravenoso. Se recomienda utilizar un acceso venoso central para la perfusión de Zemcelpro.

- Preparar el material de perfusión. Se debe utilizar un tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260 µm). NO utilizar un filtro de leucocitorreducción.
- Confirmar i) la identidad del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la bolsa y ii) la identidad del componente celular (dorocubicel o células CD34– no expandidas).
- Retirar el envoltorio e inspeccionar el contenido de la bolsa de perfusión descongelada en busca de cualquier agregado celular visible. Si hay agregados celulares visibles, mezclar suavemente el contenido de la bolsa; los pequeños agregados de material celular se deberían dispersar con la mezcla manual suave. Los agregados restantes se eliminan eficazmente mediante filtración antes de la perfusión.
- La bolsa descongelada e inspeccionada se debe perfundir cuanto antes a una velocidad aproximada de 10 a 20 ml por minuto con flujo por gravedad. Zemcelpro es estable entre 15 °C y 30 °C durante un máximo de una hora después del final de la descongelación.
  - Purgar el tubo antes de la perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio con 9 mg/ml (0,9 %).
  - Inyectar todo el contenido de la bolsa de perfusión (20 ml por bolsa).
  - Enjuagar dos veces la bolsa de perfusión con 10-30 ml de solución inyectable de cloruro de sodio con 9 mg/ml (0,9 %) mediante cebado inverso para garantizar que se perfunde la totalidad de las células al paciente.
- El procedimiento de perfusión se debe repetir para las otras bolsas. Antes de descongelar y perfundir la siguiente bolsa, esperar hasta que se determine que la bolsa anterior se ha administrado de forma segura.

No perfundir Zemcelpro si la bolsa de perfusión está dañada, tiene fugas o parece presentar alguna otra alteración.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia mieloablativa.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del producto, así como el nombre del paciente tratado, se deben conservar durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del medicamento.

#### Transmisión de agentes infecciosos

Existe cierto riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Las pruebas de detección de agentes infecciosos realizadas en las unidades de sangre del cordón umbilical son las siguientes: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y VIH-2, virus de la hepatitis B y C, virus linfotrópico humano de linfocitos T (HTLV) I y HTLV II, sífilis y citomegalovirus (CMV). Se pueden documentar agentes infecciosos específicos de la madre como parte de la anamnesis, como encefalopatía espongiforme

transmisible (EET), virus de Epstein-Barr (VEB), toxoplasmosis, hepatitis E (VEH, por sus siglas en inglés) y paludismo. Los bancos de cordón umbilical también documentan si el lactante está libre de cualquier hallazgo que sugiera una enfermedad potencialmente transmisible mediante la administración de una unidad de sangre de cordón umbilical.

Los resultados de los análisis se pueden consultar en la documentación del producto que los acompaña.

Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Zemcelpro deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado si fuese necesario.

#### Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Zemcelpro no deben donar sangre, órganos, tejidos o células.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, se pueden deber a los componentes incluidos en Zemcelpro, como el DMSO. Las reacciones se deben tratar adecuadamente de conformidad con las directrices del centro.

#### Infecciones

Se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones potencialmente mortales o mortales, en pacientes después de la perfusión de Zemcelpro (ver sección 4.8). La mediana de la aparición fue de 109 días después del trasplante, con algunos acontecimientos tardíos (intervalo, 0-945 días). Se debe informar a los pacientes de la importancia de notificar cuanto antes los signos de infección al médico responsable del tratamiento. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de infección, utilizando pruebas diagnósticas adecuadas, y tratados apropiadamente de acuerdo con las directrices del centro. Cuando proceda, se deben administrar antibióticos profilácticos y se deben realizar pruebas de vigilancia antes y después del tratamiento con Zemcelpro (ver sección 4.2).

#### Enfermedad de injerto contra huésped

Se han producido acontecimientos mortales y potencialmente mortales de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica después del tratamiento con Zemcelpro (ver sección 4.8). La EICH tras el tratamiento con Zemcelpro no difiere de la observada tras un trasplante alogénico de células madre convencional, con una mediana de aparición a los 40 días después del trasplante, y el 93 % de los casos se resuelven en una mediana de 18 días. Se recomienda vigilar a los pacientes para detectar signos de EICH y tratarlos adecuadamente de acuerdo con las directrices del centro. Se deben considerar los cuidados profilácticos y medidas de apoyo después del tratamiento con Zemcelpro. La combinación de tacrolímus y micofenolato mofetilo es la profilaxis de elección para la EICH (ver sección 4.2).

#### Síndrome de prendimiento

Se han notificado casos potencialmente mortales de síndrome de prendimiento durante los ensayos clínicos con Zemcelpro (ver sección 4.8), que se produjeron una mediana de 13 días después del trasplante. Se debe controlar la aparición de fiebre no filiada, erupción cutánea, hipoxemia, aumento de peso e infiltrados pulmonares en el periodo en torno al prendimiento. Los pacientes deben recibir corticosteroides de acuerdo con las directrices del centro tan pronto como se identifique el síndrome de prendimiento para mitigar los síntomas. Si no se trata, el síndrome de prendimiento puede evolucionar a insuficiencia multiorgánica y muerte.

#### Fracaso del injerto

Durante los ensayos clínicos con Zemcelpro se han notificado casos potencialmente mortales de fracaso del injerto, que se define como la incapacidad de lograr un recuento absoluto de neutrófilos superior a 500 por microlitro de sangre a los 42 días del trasplante (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar indicios analíticos de recuperación hematopoyética.

Dado que podría interferir con el prendimiento de las células sanguíneas de cordón umbilical, no se recomienda el uso de ATG como parte de la pauta de acondicionamiento ni antes del prendimiento. Se debe administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para minimizar el riesgo de neutropenia e infección, en dosis de 5 µg/kg/día, comenzando 1-3 días después del trasplante hasta que el recuento de neutrófilos alcance 1 000 por microlitro de sangre (ver sección 4.2).

#### Hemorragia alveolar pulmonar (HAP)

La HAP es una reacción adversa bien documentada en pacientes que reciben tratamiento con Zemcelpro. Se han notificado casos de HAP, que se produjeron una mediana de 22 días después del trasplante, algunos de ellos mortales (ver sección 4.8). Se caracteriza por la aparición de disnea, fiebre, a veces hemoptisis, infiltrados multifocales en la radiografía torácica y progresión rápida a insuficiencia respiratoria. Se recomienda vigilar a los pacientes para detectar signos de HAP y tratarlos adecuadamente de acuerdo con las directrices del centro.

#### Neumonitis

La neumonitis, como el síndrome de neumonía idiopática (SNI) o la neumonía organizada criptogénica (NOC), es un acontecimiento bien documentado tras el tratamiento con Zemcelpro. Se notificaron casos de neumonitis en los ensayos clínicos de Zemcelpro, incluidos acontecimientos mortales (ver sección 4.8). Tanto el SNI como la NOC se suelen manifestar con dificultad respiratoria, tos y, en ocasiones, fiebre. Aunque el SNI se suele producir por término medio 22 días después del trasplante, en parte relacionado con la pauta de acondicionamiento previa al trasplante, la NOC se suele manifestar entre 3 y 6 meses después del trasplante. Se recomienda vigilar a los pacientes para detectar signos de neumonitis y tratarlos adecuadamente de acuerdo con las directrices del centro.

#### Trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT)

El trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) es una reacción adversa observada en algunos pacientes después del tratamiento con Zemcelpro. Se han notificado casos de TLPT entre pacientes trasplantados con Zemcelpro en los ensayos clínicos (ver sección 4.8). El TLPT es una de las neoplasias malignas más frecuentes después de un trasplante, en la mayoría de los casos asociado a la infección de los linfocitos B por el virus de Epstein-Barr (VEB), ya sea como consecuencia de la reactivación del virus después del trasplante o de una primoinfección por el VEB. En pacientes con citopenias persistentes puede estar justificada la evaluación seriada de muestras de sangre para detectar ADN del VEB. El TLPT se debe tratar adecuadamente de conformidad con las directrices del centro.

#### Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

Tras la perfusión de Zemcelpro se pueden producir reacciones relacionadas con la perfusión. Estas reacciones se producen predominantemente durante la perfusión inicial y se pueden caracterizar por rubefacción, erupción, fiebre, escalofríos, disnea, hipotensión leve y/o grave con broncoespasmos, disfunción cardíaca y/o anafilaxia.

La premedicación con antipiréticos, antihistamínicos, antieméticos y corticosteroides puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones a la perfusión. Se debe vigilar a los pacientes durante y después de la administración de Zemcelpro para detectar signos y síntomas de reacciones a la perfusión. Cuando se produzca una RRP, se debe suspender la perfusión e instaurar tratamiento sintomático según sea necesario (ver sección 4.2). La reanudación de la perfusión debe seguir las recomendaciones de las directrices del centro.

#### Hipogammaglobulinemia

La hipogammaglobulinemia es un acontecimiento bien documentado que se ha notificado después del tratamiento con Zemcelpro y que se podría asociar a una disminución de la supervivencia. Se ha notificado en el 19 % de los pacientes trasplantados con Zemcelpro (ver sección 4.8). Se recomienda vigilar a los pacientes para detectar indicios analíticos de hipogammaglobulinemia y tratarlos adecuadamente de acuerdo con las directrices del centro.

#### Enfermedad venooclusiva

La enfermedad venooclusiva (EVO) es un acontecimiento bien documentado que a veces se notifica después de un TCMH. Se notificaron casos raros de EVO en los ensayos clínicos de Zemcelpro (ver sección 4.8, tabla 1), incluido un acontecimiento mortal. Aunque no difiere con respecto a un TCMH convencional, se recomienda vigilar a los pacientes para detectar signos de EVO y tratarlos adecuadamente de acuerdo con las directrices del centro.

#### Síndrome urémico hemolítico

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un acontecimiento bien documentado que a veces se notifica después de un TCMH. Se notificaron casos raros de SUH en los ensayos clínicos de Zemcelpro (ver sección 4.8, Tabla 1). Aunque no difiere con respecto a un trasplante de células madre hematopoyéticas convencional, se recomienda vigilar a los pacientes para detectar signos de SUH y tratarlos adecuadamente de acuerdo con las directrices del centro.

#### Excipientes

##### *Sodio*

Este medicamento contiene 477 mg de sodio por dosis, equivalente al 24 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

##### *Potasio*

Este medicamento contiene potasio, en cantidades inferiores a 1,3 mmol (50 mg) por dosis.

##### *Dimetilsulfóxido (DMSO)*

Este medicamento contiene 17,6 g de DMSO por dosis. Para un adulto de 70 kg, la cantidad perfundida de DMSO representa el 25 % de la dosis diaria máxima recomendada de 1 g de DMSO/kg. Se sabe que este excipiente puede causar una reacción anafiláctica tras la administración parenteral. Todos los pacientes deben ser observados estrechamente durante la perfusión.

#### Riesgos teóricos asociados al donante

Aunque no lo respalda la experiencia clínica, después del tratamiento con Zemcelpro se podrían producir hematopoyesis clonal y riesgos asociados con el donante (p. ej., neoplasias malignas o trastornos genéticos hereditarios). Se debe realizar un seguimiento adecuado de los pacientes de acuerdo con las directrices del centro.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

#### Vacunas elaboradas con microbios vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos durante o después del tratamiento con Zemcelpro. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con microbios vivos durante al menos 6 semanas antes del inicio de la pauta de acondicionamiento y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento con Zemcelpro.

#### Globulina antitimocítica (ATG, por sus siglas en inglés)



No se recomienda el uso de ATG como parte de la pauta de acondicionamiento y antes del prendimiento.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Para conocer los riesgos relacionados con el tratamiento de acondicionamiento mieloablativo necesario antes del uso de Zemcelpro y el asesoramiento concomitante, se debe consultar la información sobre el producto utilizado en el tratamiento de acondicionamiento mieloablativo.

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo en suero realizada en los 30 días anteriores al tratamiento con Zemcelpro y deben estar dispuestas a utilizar un método anticonceptivo eficaz.

##### Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

No existen datos de exposición suficientes para proporcionar una recomendación sobre la duración de la anticoncepción después del tratamiento con Zemcelpro. Los hombres y mujeres con capacidad reproductiva que hayan recibido Zemcelpro deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de dorocubichel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con dorocubichel para evaluar si puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3). Zemcelpro no se debe utilizar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

Se desconoce si el dorocubichel se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de Zemcelpro durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos ni en animales sobre el efecto del dorocubichel en la fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se desconoce si Zemcelpro influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Como el tratamiento de acondicionamiento, profiláctico y sintomático administrado junto con Zemcelpro puede provocar fatiga y alterar la capacidad mental, se aconseja a los pacientes que durante este periodo inicial se abstengan de conducir y realizar actividades u ocupaciones peligrosas, como el manejo de maquinaria pesada o potencialmente peligrosa.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 o superior fueron linfopenia (46,6 %), infecciones (44,8 %), anemia (44,0 %), neutropenia (35,3 %), trombocitopenia (31,9 %), leucopenia (20,3 %), hipogammaglobulinemia (18,1 %), neutropenia febril (15,5 %), hipertensión (12,9 %), síndrome de prendimiento (11,2 %) y neumonía (11,2 %). Según los criterios de los NIH, se notificó EICH aguda en el 60,0 % de los pacientes y EICH crónica en el 16,0 % de los pacientes.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7,8 % de los pacientes tratados con Zemcelpro, que consistieron en infecciones (2,6 %, incluidas septicemia [0,9 %], infección por enterococos [0,9 %] y neumonía [0,9 %]), EICH aguda (1,7 %), HAP (1,7 %), SNI (0,9 %), NOC (0,9 %) e hipertensión pulmonar (0,9 %).

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas con Zemcelpro incluidas en la Tabla 1 se basan en datos agrupados de 5 estudios (001, 002, 003, 004 y 007) en 116 pacientes, que recibieron una dosis de Zemcelpro y fueron objeto de seguimiento durante una mediana de 24 meses. Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por todas las causas, de manera que una proporción de los casos de una reacción adversa se puede deber a otras causas.

A continuación, se presentan las reacciones adversas de grado 3 según los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) o de grado 1-2 inusuales. Estas reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

**Tabla 1 Reacciones adversas según los CTCAE observadas en los estudios clínicos de Zemcelpro, clasificadas por órganos y sistemas**

| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muy frecuentes                                         | Linfopenia<br>Anemia<br>Neutropenia<br>Trombocitopenia<br>Leucopenia<br>Neutropenia febril                     |
| Poco frecuentes                                        | Anemia hemolítica autoinmunitaria<br>Citopenia<br>Microangiopatía trombótica                                   |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                            |                                                                                                                |
| Poco frecuentes                                        | Angina de pecho<br>Fibrilación auricular<br>Aleteo auricular<br>Pericarditis<br>Disfunción ventricular derecha |
| <b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>   |                                                                                                                |
| Poco frecuentes                                        | Aplasia<br>Anomalía citogenética                                                                               |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>             |                                                                                                                |
| Poco frecuentes                                        | Hipoacusia                                                                                                     |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                           |                                                                                                                |
| Poco frecuentes                                        | Insuficiencia suprarrenal                                                                                      |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                   |                                                                                                                |
| Frecuentes                                             | Diarrea<br>Náuseas<br>Estomatitis<br>Dolor abdominal                                                           |
| Poco frecuentes                                        | Estenosis anal<br>Colitis<br>Enterocolitis<br>Perforación del yeyuno                                           |

|                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                             | Malabsorción<br>Enfisema intestinal                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Pirexia<br>Fatiga                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Poco frecuentes                                                                             | Edema generalizado<br>Malestar general<br>Inflamación de las mucosas                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Enfermedad venooclusiva hepática                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Poco frecuentes                                                                             | Hiperbilirrubinemia                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Muy frecuentes                                                                              | EICH aguda (grado II-III)*<br>Hipogammaglobulinemia<br>Síndrome de prendimiento<br>EICH crónica**                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Infecciones e infestaciones***</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Muy frecuentes                                                                              | Infecciones bacterianas (incluidas las neumonías)<br>Infecciones víricas                                                                                                                                                                                                                                       |
| Frecuentes                                                                                  | Infecciones por hongos<br>Infecciones no especificadas                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Fracaso del injerto                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Disminución de los linfocitos CD4<br>Alanina aminotransferasa elevada<br>Disminución de las inmunoglobulinas<br>Aspartato aminotransferasa elevada                                                                                                                                                             |
| Poco frecuentes                                                                             | Aumento de la bilirrubina en sangre<br>Disminución de la bilirrubina en sangre<br>Disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono<br>Prueba de CMV positiva<br>Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma<br>Reducción de la hemoglobina<br>Disminución del recuento de neutrófilos |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Pérdida de apetito<br>Hipopotasemia<br>Hiperglucemia<br>Hipofosfatemia                                                                                                                                                                                                                                         |
| Poco frecuentes                                                                             | Deshidratación<br>Hiponatremia                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Dolor óseo<br>Debilidad muscular                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Poco frecuentes                                                                             | Necrosis de partes blandas                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Trastorno linfoproliferativo postrasplante                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                                                  | Dolor de cabeza                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poco frecuentes                                                                             | Accidente cerebrovascular<br>Encefalopatía                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poco frecuentes                                                                             | Delirio                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                            |                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Trastorno obsesivo compulsivo                                                                                                               |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                      |                                                                                                                                             |
| Frecuentes                                                 | Síndrome urémico hemolítico (SUH)<br>Lesión renal aguda<br>Cistitis hemorrágica                                                             |
| Poco frecuentes                                            | Microangiopatía trombótica renal limitada                                                                                                   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                                                                                                                                             |
| Frecuentes                                                 | Neumonía organizada criptogénica<br>Epistaxis<br>HAP<br>Hipertensión pulmonar<br>Embolia pulmonar                                           |
| Poco frecuentes                                            | Síndrome de neumonía idiopática (neumonitis)<br>Infiltración pulmonar<br>Neumotórax                                                         |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       |                                                                                                                                             |
| Frecuentes                                                 | Erupción maculopapulosa                                                                                                                     |
| Poco frecuentes                                            | Dermatitis acneiforme<br>Eccema<br>Prurito                                                                                                  |
| <b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>                |                                                                                                                                             |
| Poco frecuentes                                            | Colectomía                                                                                                                                  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |                                                                                                                                             |
| Muy frecuentes                                             | Hipertensión                                                                                                                                |
| Frecuentes                                                 | Microangiopatía                                                                                                                             |
| Poco frecuentes                                            | Disminución de la tensión arterial y trastornos no específicos de la presión arterial<br>Hematoma<br>Hipotensión<br>Hipotensión ortostática |

\* Según los criterios de los NIH (EICHa: 45,7 % de grado II, 10,3 % de grado III y 0,9 % de grado IV 100 días después del trasplante)

\*\* Según los criterios de los NIH (7,8 % con EICHc moderada y 5,2 % con EICHc moderada-grave un año después del trasplante).

\*\*\* Las infecciones e infestaciones presentadas reflejan términos agrupados del nivel alto.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones*

Después de la perfusión de Zemcelpro se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones potencialmente mortales y mortales. La incidencia global de infecciones postrasplante de grado  $\geq 3$  según los CTCAE fue del 75,0 % (62,1 % graves, 6,0 % potencialmente mortales y 6,9 % mortales). El origen era bacteriano (52,6 %, siendo la septicemia y la neumonía las más frecuentes), vírico (45,7 %, siendo el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el coronavirus y el adenovirus los más frecuentes), fúngico (9,5 %) o no especificado (8,6 %). El momento de inicio varió ampliamente, con una mediana de 109 días después del trasplante. La mayoría se resolvieron en una mediana de 13 días. Las infecciones mortales fueron septicemia, choque séptico y neumonía. Ver la sección 4.4 para consultar las recomendaciones del tratamiento.

#### *Síndrome de prendimiento*

Se notificó síndrome de prendimiento en el 11,2 % (13/116) de los pacientes trasplantados con Zemcelpro, con una incidencia del 8,6 % sin casos graves entre los que recibieron tacrolimús/MFM como profilaxis de la EICH. La mediana de inicio fue de 13 días después del trasplante (intervalo: 8-25 días). Todos los casos se recuperaron tras el tratamiento con corticosteroides, con una mediana de duración de 5 días (intervalo: 1-18 días). Ver la sección 4.4 para consultar las recomendaciones del tratamiento.

#### *Hemorragia alveolar pulmonar*

Se notificó hemorragia alveolar pulmonar en 3 (2,6 %) pacientes trasplantados con Zemcelpro, con una mediana de inicio de 22 días después del trasplante (intervalo: 20-355 días). Mientras que un paciente se recuperó a los 9 días, 2 pacientes fallecieron a pesar de recibir tratamiento adecuado. Ver la sección 4.4 para consultar las recomendaciones del tratamiento.

#### *Neumonitis*

Se notificó neumonitis en 8 (6,9 %) pacientes trasplantados con Zemcelpro, con una mediana de inicio de 157 días después del trasplante (intervalo: 7-283 días). Los casos incluyeron 3 casos de síndrome de neumonía idiopática (SNI) (2,6 %), 4 casos de neumonía organizadora criptogénica (NOC) (3,4 %) y 1 de neumonitis no especificada (0,9 %). La recuperación se logró en el 66,7 % de los casos, con una mediana de duración de 29 días (intervalo: 9-201 días). Dos pacientes (1,7 %) (uno con SNI y otro con NOC) fallecieron debido a la enfermedad. Ver la sección 4.4 para consultar las recomendaciones del tratamiento.

#### *Trastorno linfoproliferativo postrasplante*

Se notificó un trastorno linfoproliferativo postrasplante en 3 (2,6 %) pacientes trasplantados con Zemcelpro, con una mediana de inicio de 90 días después del trasplante (intervalo: 70-112 días). Todos ellos se recuperaron tras el tratamiento con rituximab, con una mediana de duración de 39 días (intervalo: 33-157 días). Ver la sección 4.4 para consultar las recomendaciones del tratamiento.

#### *Enfermedad de injerto contra huésped*

En general, la incidencia de EICH aguda y crónica fue del 66,4 % y del 14,7 %, respectivamente. A los 100 días del trasplante, se había notificado EICH aguda de grado II, III y IV en el 52,0 %, 11,8 % y 1,0 % de los pacientes, respectivamente. Del mismo modo, se notificaron casos de EICH crónica leve y moderada-grave 1 año después del trasplante en el 12,9 % y el 8,6 % de los pacientes, respectivamente. La mayoría de los casos se pudieron controlar con un tratamiento basado en corticosteroides, con una mediana de duración de 18 (0-321) días, pero 2 (1,7 %) pacientes fallecieron por infecciones asociadas a la EICH. El tratamiento de la EICH debe seguir las directrices locales del centro (ver sección 4.4 para consultar las recomendaciones de tratamiento).

#### *Fracaso del injerto*

Se notificó fracaso del injerto en el 5,2 % de los pacientes trasplantados con Zemcelpro, con una mediana de inicio de 26,5 días después del trasplante (intervalo: 7-28 días). Se pudo aplicar tratamiento de rescate con una mediana de duración de 23 días (intervalo: 7-32) en todos los pacientes, excepto uno, que falleció por una causa no relacionada y sin recidiva antes de poder recibir el rescate.

#### *Citopenias prolongadas*

Las citopenias prolongadas, como la neutropenia (64,7 %), la trombocitopenia (63,8 %), la leucopenia (62,9 %), la linfopenia (61,2 %) y la anemia (56,9 %), son muy frecuentes tras una pauta de acondicionamiento mieloablatoivo. Ver la sección 4.4 para consultar las recomendaciones del tratamiento.

#### *Población pediátrica*

Aunque los datos son limitados, el perfil de seguridad es similar al de los adultos (reacciones adversas con una frecuencia  $\geq 20$  %: anemia, disminución del apetito, neutropenia febril, náuseas, estomatitis y epistaxis). La mediana del seguimiento de 7 meses no permite realizar interpretaciones adicionales de los resultados clínicos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

El riesgo de sobredosis es limitado. No hubo casos de sobredosis durante los ensayos clínicos.

Siempre se perfundirán las 4 bolsas del componente de células CD34– no expandidas resultantes de la fabricación de Zemcelpro. Solo en circunstancias muy raras, el certificado de liberación para perfusión (RfIC) indicará que no se deben administrar las 4 bolsas del componente de células CD34+ expandidas (dorocubichel) resultante de la fabricación de Zemcelpro. Si esto no se sigue estrictamente, la sobredosis resultante de dorocubichel se podría asociar a un mayor riesgo de reacciones a la perfusión y síndrome de prendimiento. Los pacientes deberán ser vigilados para detectar la aparición de estos acontecimientos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Sustitutos de la sangre y soluciones para perfusión, otros hemoderivados.  
Código ATC: B05AX04

#### Mecanismo de acción

Dorocubichel es una terapia de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas expandidas crioconservadas con UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-bencil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimiido[4,5-b]indol-4-il)ciclohexano-1,4-diamino dihidrobromuro) derivadas de una sola unidad de sangre de cordón umbilical y utilizadas como fuente de células madre alogénicas de donante.

El principal mecanismo de acción del dorocubichel radica en la promoción de la recuperación hematopoyética y la reconstitución inmunitaria a través de la actividad de las células madre hematopoyéticas CD34+ expandidas.

Las células CD34– no expandidas, compuestas principalmente por linfocitos T CD3+, desempeñan un papel complementario al apoyar la reconstitución inmunitaria y proporcionar efectos de injerto contra leucemia (GVL) después del trasplante.

Las células madre/progenitoras hematopoyéticas de Zemcelpro migran a la médula ósea, donde se dividen, maduran y se diferencian en todos los linajes de células hematológicas. Las células maduras se liberan en el torrente sanguíneo, donde algunas circulan y otras migran a las localizaciones tisulares, restaurando parcial o totalmente los recuentos de las células sanguíneas y las funciones, incluida la función inmunitaria, de las células de origen medular transmitidas por la sangre.

#### Efectos farmacodinámicos

El trasplante con Zemcelpro dio lugar a una reconstitución hematológica, con quimerismo de donante completo en todos los linajes de células madre hematopoyéticas. La reconstitución de los linfocitos T fue también rápida, observándose diversidad de los receptores de linfocitos T (TCR) 6 y 12 meses después del trasplante.

#### Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia del tratamiento con Zemcelpro en pacientes con neoplasias hematológicas malignas que requieren un trasplante de células madre hematopoyéticas se ha evaluado en dos estudios sin enmascaramiento, no comparativos, de un solo grupo y sin comparación con otros tipos de células donantes, en pacientes con leucemia de alto riesgo y mielodisplasia (ECT-001-CB.002 [002], n = 30 y ECT-001-CB.004 [004], n = 30).

La seguridad de Zemcelpro también se evaluó en otros 3 estudios sin enmascaramiento, no comparativos, de un solo grupo y sin comparación con otros tipos de células donantes: un (1) estudio en pacientes con neoplasias hematológicas malignas que carecían de donantes familiares o no emparentados con HLA compatible estándar (ECT-001-CB.001 [001]); un (1) estudio en pacientes

con mieloma múltiple de alto riesgo (ECT-001-CB.003 [003]; n = 18), y un (1) estudio en pacientes pediátricos con neoplasias malignas mieloides de alto riesgo (ECT-001-CB.007 [007]; n = 12). Ver la sección 4.8.

Para evaluar la eficacia de Zemcelpro en una población representativa de pacientes adultos con neoplasias hematológicas malignas que requieren un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y que carecen de un donante adecuado fácilmente disponible, se analizaron los datos agrupados de los estudios 002 y 004, centrándose en una población fundamental de 25 pacientes inscritos para recibir Zemcelpro criopreservado fabricado a partir de una pequeña USCU, tras una pauta de acondicionamiento mieloablativo de intensidad alta o intermedia. En la Tabla 2 se presentan las características de los pacientes. Una USCU pequeña se define como aquella que se encuentra por debajo de los criterios de dosis mínima de células del Be The Match & National Marrow Donor Program/American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT) para un único trasplante de sangre de cordón umbilical, es decir, un contenido TCN y de células CD34 antes de la criopreservación de menos de  $2,5 \times 10^7$  TCN/kg y  $1,5 \times 10^5$  células CD34/kg, respectivamente.

**Tabla 2 Datos demográficos y características nosológicas iniciales agrupados de los pacientes de los estudios de Zemcelpro (a 15 de marzo de 2024)**

| <b>Categoría</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Inscritos con Zemcelpro fabricado a partir de una USCU pequeña y criopreservado (por intención de tratar, n = 25)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad (años)<br>Mediana (RIC)<br>Mín.-máx.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 47 (40, 53)<br>24-64                                                                                                     |
| Sexo, n (%)<br>Hombre<br>Mujer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 18 (72,0 %)<br>7 (28,0 %)                                                                                                |
| Raza<br>Blanca<br>Negra<br>Asiática<br>Otra                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 17 (68,0 %)<br>1 (4,0 %)<br>1 (4,0 %)<br>6 (24,0 %)                                                                      |
| Categoría de enfermedad<br>Leucemia mieloide aguda<br>Leucemia linfocítica aguda<br>Síndrome mielodisplásico<br>Leucemia mieloide crónica (crisis blástica)<br>Linfoma de Hodgkin<br>Linfoma no hodgkiniano, linfoma de alto grado de malignidad<br>Leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos<br>Leucemia linfocítica crónica y transformación en linfoma de Hodgkin | 11 (44,0 %)<br>3 (12,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)                  |
| TCMH previo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7 (28,0 %)                                                                                                               |

De los 25 pacientes incluidos en la población fundamental, 24 recibieron la perfusión de Zemcelpro. La eficacia se evaluó a través de los criterios de valoración del prendimiento de neutrófilos y plaquetas (Tabla 3). En la fecha límite para la inclusión de datos, los estudios 002 y 004 siguen en curso.

**Tabla 3 Resultados de eficacia en pacientes adultos con neoplasias hematológicas malignas tratadas con Zemcelpro criopreservado derivado de una USC pequeña (n = 25), mediana de seguimiento de 13,3 meses**

| <b>Criterios de valoración</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Inscritos con Zemcelpro fabricado a partir de una USC pequeña y criopreservado (por intención de tratar, n = 25<sup>3</sup>)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mediana de tiempo transcurrido hasta el prendimiento de neutrófilos*</b> (RAN $\geq 500/\mu\text{l}$ ):<br>Mediana (RIC) [intervalo] <sup>1</sup> ,<br>Mediana (RIC) [intervalo] <sup>2</sup> (supuesto más desfavorable) | 20 días (17-29) [10-39]<br>25 días (17-30) [10-42]                                                                                  |
| Incidencia del prendimiento de neutrófilos, RAN $\geq 500/\mu\text{l}$ a los 42 días, n (%)                                                                                                                                  | 21/25 <sup>3</sup> (84,0 %)                                                                                                         |
| <b>Mediana de tiempo transcurrido hasta el prendimiento de plaquetas*</b> ( $\geq 20\,000/\mu\text{l}$ )<br>Mediana (RIC) [intervalo]<br>Mediana (RIC) [intervalo] <sup>2</sup> (supuesto más desfavorable)                  | 40 días (37-62) [29-175]<br>48 días (38-100) [29-175]                                                                               |
| Incidencia de prendimiento de plaquetas ( $\geq 20\,000/\mu\text{l}$ ) a los 100 días, n (%)                                                                                                                                 | 17/25 <sup>3</sup> (68,0 %)                                                                                                         |
| Mediana (RIC) del seguimiento (meses)**                                                                                                                                                                                      | 13,3 (0,9-38,2)                                                                                                                     |

\* Todas las duraciones se notifican como «tiempo transcurrido desde la perfusión». La mediana del tiempo transcurrido desde la inscripción en el estudio hasta la fecha de disponibilidad de Zemcelpro en el centro clínico fue de 31 días (RIC: 22-41 días) y la mediana del tiempo transcurrido desde la inscripción en el estudio hasta la fecha de la perfusión de Zemcelpro fue de 42 días (RIC: 35-56 días).

\*\* Tiempo transcurrido desde la perfusión hasta la fecha de finalización o interrupción del seguimiento antes de la fecha límite para la inclusión de datos.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos; RIC: recorrido intercuartílico.

<sup>1</sup> El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se administró en el periodo inmediatamente posterior al trasplante (5  $\mu\text{g/kg/día}$ ) para minimizar el riesgo de neutropenia e infección.

<sup>2</sup> En las poblaciones por intención de tratar, en un análisis del supuesto más desfavorable, se dedujo que los pacientes que no habían alcanzado el prendimiento de neutrófilos en el día 42 o el prendimiento de plaquetas en el día 100 después del trasplante, incluidos los pacientes que no habían sido trasplantados o en los que el injerto fracasó por cualquier motivo (mortalidad sin recidiva o recidiva antes del prendimiento), presentaban fracaso del injerto en el día 42 o el día 100, respectivamente.

<sup>3</sup> Incluye 1 paciente que no fue trasplantado debido a un fallo en el envío.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zemcelpro en uno o más grupos de la población pediátrica de TCMH en pacientes con neoplasias hematológicas malignas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

En el momento de la aprobación en adultos, los datos pediátricos se limitan a 9/12 sujetos menores de 18 años sometidos a trasplante con Zemcelpro para tratar neoplasias malignas mieloides de alto riesgo en el estudio 007 (6 con LMA, 3 con SMD). Zemcelpro logró un 88,9 % y un 77,8 % de prendimiento de neutrófilos y plaquetas, respectivamente, en una mediana de 21,5 y 48 días, respectivamente.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos



una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En los estudios clínicos, Zemcelpro dio lugar a un quimerismo completo del donante (definido por la presencia de  $\geq 95$  % de células procedentes del donante) en las células mieloides de todos los pacientes, desde 0,5 meses después del trasplante. Solo los pacientes en proceso de recurrencia de la enfermedad mostraron un quimerismo del donante  $< 95$  % en momentos posteriores. En consonancia con el mayor tiempo necesario para la reconstitución de los linfocitos T después del trasplante, el quimerismo de donante completo en el subgrupo de linfocitos T se alcanzó ligeramente más tarde: el 63 % y el 88 % de los pacientes alcanzaron el quimerismo de donante completo en la población de linfocitos T 0,5 meses y 1 mes después del trasplante.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El prendimiento de las células CD34+ expandidas con UM171 tras un trasplante primario o secundario y una reconstitución hematológica durante un máximo de 28 semanas en ratones NSG inmunodeprimidos trasplantados con hasta 5 000 000 células (equivalente a un máximo de  $2,5 \times 10^8$  células/kg en humanos, por lo que supera la dosis en humanos) no dio lugar a toxicidad adversa.

No se realizaron estudios de toxicidad con dosis repetidas.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad.

El análisis citogenético *in vitro* de las células CD34+ expandidas no reveló ningún cambio cromosómico anormal en las células expandidas.

Dada la naturaleza del producto, no se realizaron ensayos preclínicos sobre fertilidad, reproducción y desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Dimetilsulfóxido  
Solución de albúmina humana  
Cloruro de magnesio (E511)  
Cloruro potásico (E508)  
Acetato de sodio (E262)  
Cloruro de sodio  
Gluconato de sodio (E576)

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, Zemcelpro no se debe mezclar con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

Crioconservado: 1 año.

Una vez descongelado: 1 hora a 15-30 °C.

No volver a congelar el medicamento una vez descongelado.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Zemcelpro se debe almacenar y transportar en la fase de vapor del nitrógeno líquido ( $\leq -150$  °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar que haya células viables disponibles para administrarlas al paciente.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver la sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación**

Zemcelpro se envasa en una bolsa de perfusión de etilvinilacetato (EVA) (50 ml) en dos puertos que contienen 20 ml de dispersión celular.

Cada bolsa de perfusión se envuelve en un envoltorio total. Esta capa de embalaje exterior hecha de copolímero de EVO se sella dos veces. Cada bolsa de perfusión en un envoltorio total hermético se introduce en un cartucho metálico. A continuación, los cartuchos se colocan en un sistema ModPak etiquetado dentro de un contenedor de envío criogénico estándar y controlado.

Una dosis de tratamiento individual comprende hasta ocho (8) bolsas de perfusión de 20 ml cada una: hasta cuatro (4) bolsas de dorocubichel y cuatro (4) bolsas de células CD34– no expandidas.

Con Zemcelpro también se suministra un criovial que contiene la muestra de la unidad de sangre de cordón umbilical original para el seguimiento del quimerismo.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Zemcelpro se debe transportar dentro del centro en recipientes cerrados, a prueba de roturas y a prueba de fugas.

Zemcelpro se debe transportar en un recipiente que mantenga el producto por debajo de  $-150$  °C y se debe manipular con guantes y batas de protección adecuados.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Zemcelpro deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

### Preparación previa a la administración

Zemcelpro consta de dos (2) componentes de células hematopoyéticas alogénicas:

- Dorocubichel (células CD34+ expandidas)
- Células CD34– no expandidas

El número de bolsas de dorocubichel (de 1 a 4 bolsas) y de bolsas de células CD34– no expandidas (siempre 4 bolsas) que se van a perfundir se debe confirmar con la prescripción del certificado de liberación para perfusión (RfIC). El RfIC incluye ambos componentes.

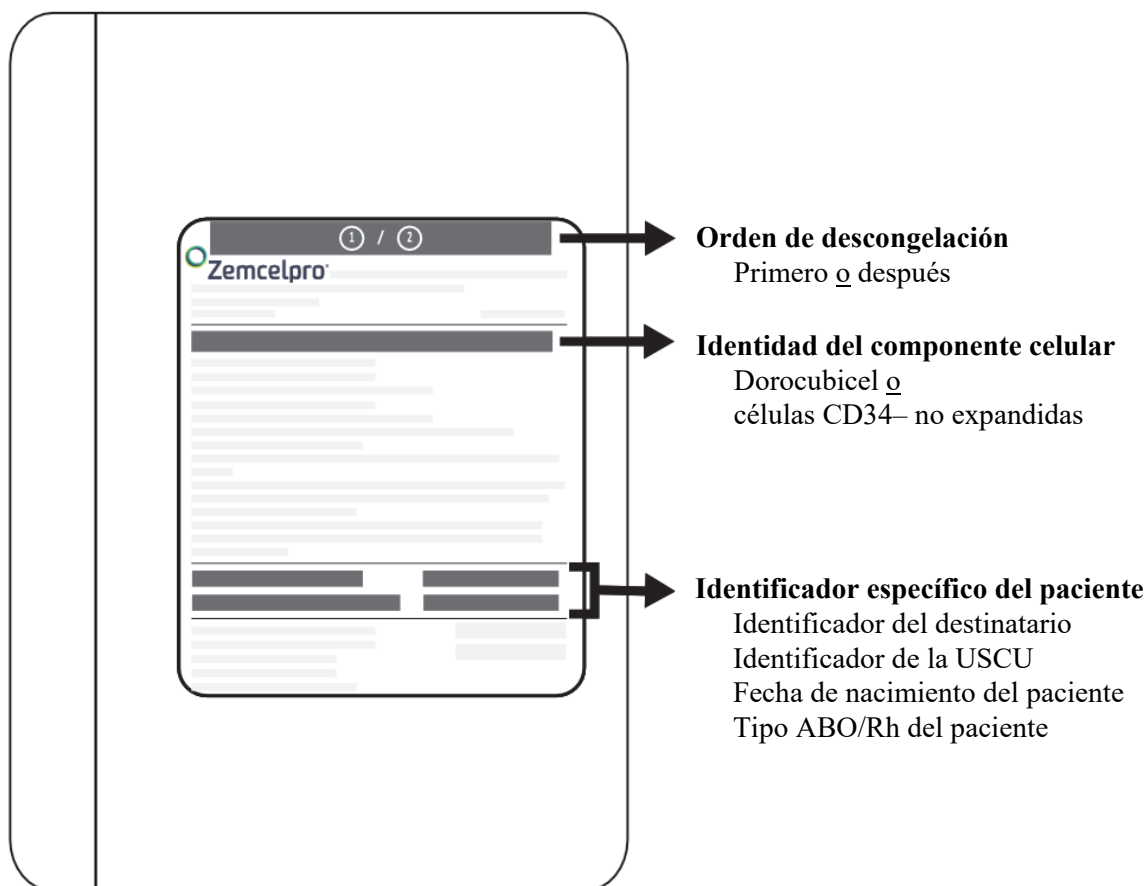
Dorocubichel se perfunde primero, seguido de las células CD34– no expandidas. Se recomienda perfundir las células CD34– no expandidas el mismo día que el dorocubichel, pero no más tarde del día siguiente.

Se debe coordinar el momento de la descongelación y la perfusión de Zemcelpro de la siguiente manera: confirmar de antemano la preparación del paciente para recibir la perfusión y ajustar el tiempo de inicio de la descongelación de Zemcelpro de manera que esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté listo.

## Descongelación

Antes de la descongelación de Zemcelpro, se debe confirmar la identidad del paciente y el número de bolsas que se deben perfundir de acuerdo con el certificado de perfusión (RfIC). Se deben descongelar todas las bolsas prescritas de dorocubicel antes de descongelar las bolsas de células CD34– no expandidas. Descongelar una (1) bolsa cada vez. Antes de descongelar la siguiente bolsa, esperar hasta que se determine que la bolsa anterior se ha administrado de forma segura.

**Figura 1. Cartucho de conservación de Zemcelpro**



- Sacar el cartucho de conservación del contenedor de envío criogénico. Confirmar i) la identidad del paciente con los identificadores del paciente que figuran en el cartucho y ii) la identidad del componente celular (dorocubicel o células CD34– no expandidas) (Figura 1).
- Después de la verificación del cartucho, sacar inmediatamente la bolsa de perfusión del cartucho. Confirmar i) la identidad del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la bolsa de perfusión y ii) la identidad del componente celular (dorocubicel o células CD34– no expandidas) (Figura 2).
- Inspeccionar la(s) bolsa(s) de perfusión para detectar posibles roturas o grietas antes de descongelarlas. Si una bolsa está afectada, no se debe perfundir su contenido.
- Colocar inmediatamente la bolsa de perfusión con su envoltorio total sellado en un baño de agua a 37 °C. Cuando se alcance una consistencia semilíquida, empezar a amasar suavemente la bolsa hasta que no queden cristales de hielo. La descongelación dura en total unos 2-5 minutos por bolsa.
- Sacar la bolsa con el envoltorio total del baño de agua. Una vez descongelada la bolsa de perfusión, se debe perfundir lo antes posible. Se ha demostrado que Zemcelpro es estable entre 15 °C y 30 °C durante un máximo de 1 hora. No diluir, lavar ni tomar muestras de Zemcelpro antes de la perfusión.
- A menos que se haya preparado junto al paciente, transportar el producto al lugar de perfusión a temperatura ambiente en una caja/bolsa cerrada para protegerlo durante el transporte.

No perfundir Zemcelpro si la bolsa de perfusión está dañada, tiene fugas o parece presentar alguna otra alteración.

### Administración

Se debe perfundir el número prescrito de bolsas de dorocubichel (de 1 a 4 bolsas) y de células CD34– no expandidas (siempre 4 bolsas) para completar una dosis única de Zemcelpro. Se debe confirmar el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar con la información específica del paciente en la RfIC.

Dorocubichel se perfunde primero, seguido de las células CD34– no expandidas. Se recomienda perfundir las células CD34– no expandidas el mismo día que el dorocubichel, pero no más tarde del día siguiente.

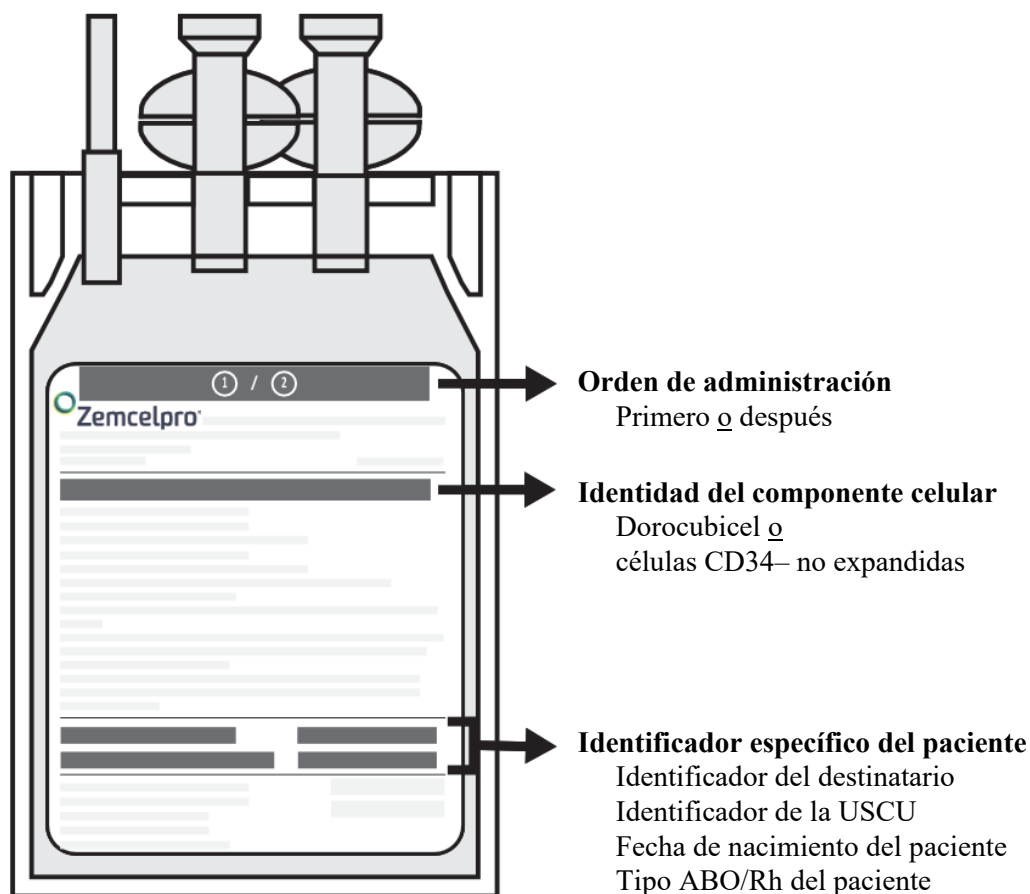
Si no se administra dorocubichel, las células CD34– no expandidas no se deben perfundir para evitar una posible respuesta inmunitaria adversa.

En caso de reacción a la perfusión, se recomienda interrumpir la perfusión e instaurar tratamiento sintomático, según sea necesario (ver sección 4.4).

No diluir, lavar ni tomar muestras de Zemcelpro antes de la perfusión.

Solo uso intravenoso. Se recomienda utilizar un acceso venoso central para la perfusión de Zemcelpro.

**Figura 2. Bolsa de perfusión de Zemcelpro**



- Preparar el material de perfusión. Se debe utilizar un tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260 µm). NO utilizar un filtro de leucocitorreducción.

- Confirmar i) la identidad del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la bolsa y ii) la identidad del componente celular (dorocubícel o células CD34– no expandidas) (Figura 2).
- Retirar el envoltorio e inspeccionar el contenido de la bolsa de perfusión descongelada en busca de cualquier agregado celular visible. Si hay agregados celulares visibles, mezclar suavemente el contenido de la bolsa; los pequeños agregados de material celular se deberían dispersar con la mezcla manual suave. Los agregados restantes se eliminan eficazmente mediante filtración antes de la perfusión.
- La bolsa descongelada e inspeccionada se debe perfundir cuanto antes a una velocidad aproximada de 10 a 20 ml por minuto con flujo por gravedad. Zemcelpro es estable entre 15 °C y 30 °C durante un máximo de una hora después del final de la descongelación.
  - Purgar el tubo antes de la perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio con 9 mg/ml (0,9 %).
  - Inyectar todo el contenido de la bolsa de perfusión (20 ml por bolsa).
  - Enjuagar dos veces la bolsa de perfusión con 10-30 ml de solución inyectable de cloruro de sodio con 9 mg/ml (0,9 %) mediante cebado inverso para garantizar que se perfunde la totalidad de las células al paciente.
- El procedimiento de perfusión se debe repetir para las otras bolsas. Antes de perfundir la siguiente bolsa, esperar hasta que se determine que la bolsa anterior se ha administrado de forma segura.

No perfundir Zemcelpro si la bolsa de perfusión está dañada, tiene fugas o parece presentar alguna otra alteración.

#### Medidas que se deben adoptar en caso de exposición accidental

Se deben seguir las directrices locales sobre manipulación de materiales de origen humano en caso de exposición accidental. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan estado potencialmente en contacto con Zemcelpro se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

#### Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Zemcelpro (residuos sólidos y líquidos) se deben manipular y eliminar como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublín, Irlanda  
Teléfono: 353 1 905 3140  
e-mail: info@cordexbio.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1960/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E Iveagh Court, Harcourt Road  
Dublín 2, D02 YT22, Irlanda

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) n.º 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPS cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14 bis del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Fecha límite</b>   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Con la finalidad de confirmar la eficacia y la seguridad de Zemcelpro en pacientes adultos con neoplasias hematológicas malignas que requieren un TCMH alogénico después de un acondicionamiento mieloablativo para los que no se dispone de otro tipo de células de donante adecuado, el TAC presentará los resultados finales del estudio ECT-001-CB.002: estudio de fase II sin enmascaramiento de trasplantes de sangre de cordón umbilical expandida por ECT-001 en pacientes con leucemia aguda/mielodisplasia de alto riesgo.                                                                                                                                                                                                                            | 28 de febrero de 2026 |
| Con la finalidad de confirmar la eficacia y la seguridad de Zemcelpro en pacientes adultos con neoplasias hematológicas malignas que requieren un TCMH alogénico después de un acondicionamiento mieloablativo para los que no se dispone de otro tipo de células de donante adecuado, el TAC presentará los resultados finales del estudio ECT-001-CB.004: estudio de fase II sin enmascaramiento de trasplantes de sangre de cordón umbilical expandida por ECT-001 en pacientes con leucemia aguda y mielodisplasia de alto y muy alto riesgo.                                                                                                                                                                                                               | 31 de agosto de 2026  |
| Con la finalidad de confirmar la eficacia y la seguridad de Zemcelpro en pacientes de 18-21 años con neoplasias hematológicas malignas que requieren un TCMH alogénico después de un acondicionamiento mieloablativo para los que no se dispone de otro tipo de células de donante adecuado, el TAC realizará y presentará los resultados del análisis por subgrupos de los pacientes de 18-21 años del estudio ECT-001-CB.010: ensayo de fase II aleatorizado y prospectivo de TCM alogénicos con trasplante de sangre de cordón umbilical expandida por ECT-001-CB sin seroterapia frente a otras fuentes de células madre en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda de alto riesgo/refractaria/recidivante, de acuerdo con un protocolo acordado. | 30 de junio de 2030   |
| Para confirmar la eficacia y la seguridad de Zemcelpro, y para evaluar con más detalle los parámetros de dosis utilizados en pacientes adultos con leucemia aguda/SMD de alto y muy alto riesgo, el TAC deberá presentar los resultados del estudio ECT-001-CB.011: estudio de fase III multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y sin enmascaramiento de trasplantes de ECT-001-CB (ECT-001-sangre de cordón umbilical expandida) frente al trasplante alogénico de la mejor fuente alternativa de células madre (haploide, donante no emparentado no compatible) en pacientes con leucemia aguda/mielodisplasia de alto riesgo, realizado de acuerdo con un protocolo acordado.                                                                               | 30 de junio de 2030   |
| Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de Zemcelpro en pacientes adultos con neoplasias hematológicas malignas que requieren un TCMH alogénico después de un acondicionamiento mieloablativo para los que no se dispone de otro tipo de células de donante adecuado, el TAC realizará y presentará los resultados de un estudio de observación prospectivo basado en los datos de un registro, y evaluará los parámetros de dosis recogidos del lote de Zemcelpro fabricado para cada paciente incluido en el estudio, de acuerdo con un protocolo acordado.                                                                                                                                                                                        | 30 de junio de 2031   |

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### ETIQUETA DEL MODPAK QUE ENGLOBA AMBOS COMPONENTES CELULARES

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml dispersión para perfusión

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene células de origen humano extraídas de sangre de cordón umbilical donada. El medicamento contiene dos componentes celulares:

- 1) El dorocubicel (células CD34+ expandidas) contiene  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml de dispersión para perfusión
- 2) El componente de células CD34- no expandidas contiene  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml de dispersión para perfusión

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: solución de albúmina humana, dimetilsulfóxido, cloruro de sodio, cloruro de potasio (E508), gluconato de sodio (E576), acetato de sodio (E262) y cloruro de magnesio (E511). Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

Envase combinado de hasta 4 bolsas de células CD34+ expandidas y 4 bolsas de células CD34- no expandidas.

Contenido: 20 ml por bolsa.

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa a través de un catéter venoso central

Administrar mediante perfusión intravenosa con flujo por gravedad.

No utilizar un filtro de leucocitorreducción.

Conectar la bolsa de perfusión al tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260  $\mu$ m).

Confirmar que la identidad del paciente coincide con la indicada en la bolsa de perfusión antes de la perfusión.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**Administrar primero todas las bolsas de dorocubicel**

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Una vez descongelado, el periodo de validez es de 1 hora entre 15 °C y 30 °C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar a temperatura inferior a –150 °C. No descongelar el producto hasta su uso. No volver a congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho se deben eliminar de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublín, Irlanda  
Teléfono: 353 1 905 3140  
e-mail: info@cordexbio.com

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1960/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Identificador del destinatario:  
Identificador de la USCU:  
Lote:

Fecha de nacimiento:  
ABO/Rh:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

No procede.

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO (CARTUCHO METÁLICO)

### DOROCUBICEL (CÉLULAS CD34+ EXPANDIDAS)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml dispersión para perfusión

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El dorocubicel (células CD34+ expandidas) contiene  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34 viables/ml de dispersión para perfusión

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: solución de albúmina humana, dimetilsulfóxido, cloruro de sodio, cloruro de potasio (E508), gluconato de sodio (E576), acetato de sodio (E262) y cloruro de magnesio (E511). Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

Bolsa X/4 con células CD34+ expandidas

Contenido: 20 ml por bolsa.

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa a través de un catéter venoso central

Administrar mediante perfusión intravenosa con flujo por gravedad

No utilizar un filtro de leucocitorreducción.

Conectar la bolsa de perfusión al tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260  $\mu\text{m}$ ).

Confirmar que la identidad del paciente coincide con la indicada en la bolsa de perfusión antes de la perfusión

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**Administrar PRIMERO**

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Una vez descongelado, el periodo de validez es de 1 hora entre 15 °C y 30 °C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar a temperatura inferior a -150 °C. No descongelar el producto hasta su uso. No volver a congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho se deben eliminar de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublín, Irlanda  
Teléfono: 353 1 905 3140  
e-mail: info@cordexbio.com

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1960/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

|                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| Identificador del destinatario: | Fecha de nacimiento: |
| Identificador de la USCU:       | ABO/Rh:              |
| Lote:                           |                      |

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.



|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

No procede.

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO (CARTUCHO METÁLICO)**

### **COMPONENTE DE CÉLULAS CD34– NO EXPANDIDAS**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml dispersión para perfusión

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

El componente de células CD34– no expandidas contiene  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml de dispersión para perfusión

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: solución de albúmina humana, dimetilsulfóxido, cloruro de sodio, cloruro de potasio (E508), gluconato de sodio (E576), acetato de sodio (E262) y cloruro de magnesio (E511). Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Dispersión para perfusión

Bolsa X/4 con células CD34– no expandidas

Contenido: 20 ml por bolsa.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa a través de un catéter venoso central

Administrar mediante perfusión intravenosa con flujo por gravedad

No utilizar un filtro de leucocitorreducción.

Conectar la bolsa de perfusión al tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260  $\mu$ m).

Confirmar que la identidad del paciente coincide con la indicada en la bolsa de perfusión antes de la perfusión

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**Administrar DESPUÉS de la finalización de la administración de todas las bolsas de dorocubichel.**

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Una vez descongelado, el periodo de validez es de 1 hora entre 15 °C y 30 °C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar a temperatura inferior a –150 °C. No descongelar el producto hasta su uso. No volver a congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho se deben eliminar de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublín, Irlanda  
Teléfono: 353 1 905 3140  
e-mail: info@cordexbio.com

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1960/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Identificador del destinatario:  
Identificador de la USCU:  
Lote:

Fecha de nacimiento:  
ABO/Rh:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

### ETIQUETA DE LA BOLSA DE PERFUSIÓN DE DOROCUBICEL (CÉLULAS CD34+ EXPANDIDAS)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml dispersión para perfusión

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El dorocubichel (células CD34+ expandidas) contiene  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml de dispersión para perfusión

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: solución de albúmina humana, dimetilsulfóxido, cloruro de sodio, cloruro de potasio (E508), gluconato de sodio (E576), acetato de sodio (E262) y cloruro de magnesio (E511). Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

1 de 4 bolsas de dorocubichel  
20 ml

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa a través de un catéter venoso central. Administrar mediante perfusión intravenosa con flujo por gravedad

No utilizar un filtro de leucocitorreducción.

Conectar la bolsa de perfusión al tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260  $\mu$ m).

Confirmar que la identidad del paciente coincide con la indicada en la bolsa de perfusión antes de la perfusión

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**Administrar primero**

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Una vez descongelado, el periodo de validez es de 1 hora entre 15 °C y 30 °C.

## **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar a temperatura inferior a –150 °C. No descongelar el producto hasta su uso. No volver a congelar.

## **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho se deben eliminar de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

## **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublín, Irlanda  
Teléfono: 353 1 905 3140  
e-mail: info@cordexbio.com

## **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1960/001

## **13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

Identificador del destinatario:  
Identificador de la USCU:  
Lote:

Fecha de nacimiento:  
ABO/Rh:

## **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

## **15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

No procede.

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

### **ETIQUETA DE LA BOLSA DE PERFUSIÓN DEL COMPONENTE DE CÉLULAS CD34– NO EXPANDIDAS**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml dispersión para perfusión

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

El componente de células CD34– no expandidas contiene  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3 viables/ml de dispersión para perfusión

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: solución de albúmina humana, dimetilsulfóxido, cloruro de sodio, cloruro de potasio (E508), gluconato de sodio (E576), acetato de sodio (E262) y cloruro de magnesio (E511). Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Dispersión para perfusión

1 de 4 bolsas de células CD34– no expandidas  
20 ml

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa a través de un catéter venoso central

Administrar mediante perfusión intravenosa con flujo por gravedad

No utilizar un filtro de leucocitorreducción.

Conectar la bolsa de perfusión al tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260  $\mu$ m).

Confirmar que la identidad del paciente coincide con la indicada en la bolsa de perfusión antes de la perfusión

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**Administrar DESPUÉS de la finalización de la administración de todas las bolsas de dorocubicel.**

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Una vez descongelado, el periodo de validez es de 1 hora entre 15 °C y 30 °C.

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar y transportar a temperatura inferior a –150 °C. No descongelar el producto hasta su uso. No volver a congelar.

#### **10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho se deben eliminar de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

#### **11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublín, Irlanda  
Teléfono: 353 1 905 3140  
e-mail: info@cordexbio.com

#### **12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1960/001

#### **13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**

|                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| Identificador del destinatario: | Fecha de nacimiento: |
| Identificador de la USCU:       | ABO/Rh:              |
| Lote:                           |                      |

#### **14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

#### **15. INSTRUCCIONES DE USO**

#### **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

#### **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.



|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

No procede.

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

**Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml  $\geq 0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml dispersión para perfusión**  
dorocubicel/células CD34– no expandidas

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Zemcelpro y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Zemcelpro
3. Cómo se administra Zemcelpro
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zemcelpro
6. Contenido del envase e información adicional

## **1. Qué es Zemcelpro y para qué se utiliza**

Zemcelpro es una terapia celular basada en células de la sangre. Este medicamento está elaborado específicamente para usted a partir de células madre de sangre humana (células de la sangre que pueden crecer y convertirse en cualquier otro tipo de célula de la sangre) obtenidas a partir de sangre de cordón umbilical donada. El medicamento contiene tanto el principio activo dorocubicel como las células de donante sin modificar (denominadas células CD34–).

Zemcelpro se utiliza para el tratamiento de adultos con cánceres de la sangre que necesitan un trasplante de células madre sanguíneas después de la quimioterapia y que no disponen de un donante adecuado.

### **Cómo actúa Zemcelpro**

Las células madre sanguíneas que forman parte de este medicamento se modifican y multiplican en el laboratorio. De este modo se garantiza que funcionarán de manera óptima para el tratamiento. Antes de que le administren este medicamento, le darán quimioterapia para destruir las células cancerosas de la sangre. Cuando se le administre Zemcelpro, las nuevas células madre de este medicamento sustituirán a sus propias células madre. Esto ayudará a su sistema inmunitario (las defensas naturales de su organismo) a protegerle contra el cáncer de la sangre o a combatirlo.

Si tiene alguna duda sobre cómo funciona Zemcelpro o por qué se le ha recetado Zemcelpro, consulte a su médico.

## **2. Qué necesita saber antes de que le administren Zemcelpro**

### **No debe recibir Zemcelpro**

- Si es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si no puede tolerar un tratamiento de quimioterapia adecuado antes de la administración de Zemcelpro.

## **Advertencias y precauciones**

Zemcelpro está elaborado específicamente para usted a partir de células sanguíneas de donante y solo se le debe administrar a usted.

### **Antes de que le administren Zemcelpro, informe a su médico si:**

- observa que los síntomas de su cáncer están empeorando (como fiebre, sensación de debilidad, hemorragias en las encías o hematomas);
- presenta signos de infección (como fiebre, tos, escalofríos, dolor de garganta).

Su médico revisará sus pulmones, su corazón y su presión arterial, y analizará su sangre para determinar su estado general de salud y si la leucemia (cáncer de la sangre) está empeorando.

### **Durante o después de la administración de Zemcelpro**

**Informe a su médico o enfermero inmediatamente** si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Opresión en el pecho, tos, dificultad para tragar, mareo, palpitaciones, hinchazón, erupción cutánea, picor, dificultad respiratoria, durante o después del uso de este medicamento. Estos pueden ser síntomas de reacciones alérgicas o relacionadas con la perfusión graves que pueden justificar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 3 «Cómo se administra Zemcelpro»).
- Fiebre, que puede ser un síntoma de una infección. Tómese la temperatura dos veces al día durante 3-4 semanas después de recibir el tratamiento con Zemcelpro. Si tiene la temperatura alta, consulte inmediatamente a su médico, ya que algunas infecciones pueden ser mortales.
- Diarrea, fiebre, erupción cutánea, aumento de peso sin causa aparente o coloración amarillenta de los ojos (ictericia). Estos pueden ser síntomas de dos enfermedades graves denominadas enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o síndrome de prendimiento. Pueden poner en peligro la vida del paciente y puede ser necesario un tratamiento adicional.
- Sensación general de enfermedad, inflamación de las glándulas, pérdida de peso o coloración amarilla de la piel y los ojos. Estos pueden ser signos de un cáncer con metástasis, como un trastorno linfoproliferativo postrasplante. Es posible que su médico le realice pruebas adicionales.
- La dificultad respiratoria, el dolor torácico, la fiebre y la presencia de sangre en el esputo pueden ser signos de una hemorragia alveolar pulmonar (HAP). La HAP puede poner en peligro la vida del paciente y requerir un tratamiento adicional.
- La dificultad respiratoria, la tos y la fiebre pueden ser signos de neumonitis (inflamación de los pulmones). La neumonitis, incluida la neumonía organizada criptogénica (NOC) y el síndrome de neumonía idiopática (SNI), puede ser mortal y requerir un tratamiento adicional.
- Las infecciones recurrentes pueden ser signos de una hipogammaglobulinemia que puede requerir tratamiento adicional.
- La ictericia, el dolor a la palpación del hígado (debajo de las costillas del lado derecho), la presencia de líquido en el abdomen y el aumento repentino de peso pueden ser signos de enfermedad venooclusiva, que puede requerir un tratamiento específico.
- Los vómitos, la diarrea hemorrágica, el dolor de estómago, la fiebre, los escalofríos y el dolor de cabeza pueden ser signos de un síndrome urémico hemolítico (SUH).
- Las hemorragias o infecciones graves o frecuentes pueden ser signo de fracaso del injerto, una enfermedad potencialmente mortal que requiere atención específica.

Zemcelpro se elabora a partir de sangre humana de donantes. Algunos productos de la sangre humana pueden transmitir ciertos virus (como el VIH, la hepatitis B o C) o estar relacionados con riesgos teóricos asociados al donante (por ejemplo, tumores malignos o enfermedades genéticas) para las personas que los reciban, aunque el riesgo es bajo. Tanto los donantes humanos como la sangre donada

se someten a pruebas de detección de virus para que el riesgo de transmisión de enfermedades sea bajo. Consulte a su médico si tiene dudas sobre este riesgo.

Su médico controlará periódicamente sus recuentos sanguíneos después de recibir Zemcelpro, ya que puede experimentar una reducción del número de células sanguíneas y otros componentes sanguíneos.

Consulte a su médico antes de plantearse donar sangre, órganos, tejidos o células.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Zemcelpro en niños y adolescentes menores de 18 años. El motivo es que la experiencia en este grupo de edad es limitada.

### **Otros medicamentos y Zemcelpro**

Antes de que le administren Zemcelpro informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las vacunas elaboradas con microbios vivos y los medicamentos adquiridos sin receta. El motivo es que otros medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de Zemcelpro.

### **Embarazo y lactancia**

No se recomienda el uso de Zemcelpro durante el embarazo y la lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

Se desconocen los efectos de Zemcelpro durante el embarazo. Este medicamento puede dañar al feto o al recién nacido/lactante.

- Si se queda embarazada o cree que podría estar embarazada después del tratamiento con este medicamento, consulte a su médico inmediatamente.
- Si es usted una mujer con capacidad de tener hijos, se le realizará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Zemcelpro solo se debe administrar si los resultados muestran que no está embarazada.

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Este medicamento puede dañar al bebé en periodo de lactancia.

### **Anticoncepción**

Los hombres y mujeres con capacidad reproductiva que hayan recibido Zemcelpro deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Hable con su médico al respecto.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se desconoce si Zemcelpro influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los medicamentos utilizados junto con Zemcelpro pueden causar fatiga o disminuir el estado de alerta. Absténgase de conducir y de participar en profesiones o actividades peligrosas, como el manejo de maquinaria pesada o potencialmente peligrosa, durante este periodo inicial.

### **Zemcelpro contiene sodio, potasio y dimetilsulfóxido (DMSO)**

Este medicamento contiene 477 mg de sodio por dosis. Esto equivale al 24 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Debe ser observado estrechamente durante la perfusión.

Este medicamento contiene potasio, menos de 1,3 mmol (50 mg) por dosis, es decir, está esencialmente «exento de potasio».

Este medicamento también contiene DMSO, que puede causar reacciones de hipersensibilidad graves.

## **3. Cómo se administra Zemcelpro**

Zemcelpro es administrado por un médico en un centro de trasplantes cualificado.

Zemcelpro es un tratamiento que se administra una sola vez. Antes de que le administren Zemcelpro, su médico le administrará un tipo de tratamiento llamado régimen de acondicionamiento para preparar a su cuerpo para el trasplante de células madre.

Durante los 30 a 60 minutos anteriores a la administración de Zemcelpro se le pueden administrar otros medicamentos. La finalidad es ayudar a prevenir las reacciones a la perfusión y la fiebre (ver sección 2 «Qué necesita saber antes de que le administren Zemcelpro»). Estos otros medicamentos pueden ser antipiréticos (para la fiebre), antihistamínicos (para la alergia) y antieméticos (para las náuseas y los vómitos). También podrían administrarle corticosteroides para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión.

### **Cómo se le administra Zemcelpro**

- Su médico comprobará que los identificadores de cada paciente que figuran en las bolsas de perfusión de Zemcelpro coinciden con sus datos.
- Su médico le administrará este medicamento mediante perfusión (goteo) a través de un tubo en una vena.
- Recibirá de 1 a 4 bolsas que contienen el principio activo (dorocubichel, compuesto por células que han crecido y se han multiplicado en el laboratorio; este es el componente expandido) seguido de 4 bolsas de células de donante no modificadas (este es el componente no expandido). La duración de la perfusión variará, pero normalmente cada bolsa se perfundirá en menos de 15 minutos.
- Durante la perfusión, su médico comprobará si tiene dificultad respiratoria o mareos (posibles síntomas de una reacción alérgica) (ver sección 2 «Qué necesita saber antes de que le administren Zemcelpro»). En algunos casos, se puede interrumpir la perfusión de Zemcelpro.

### **Después de administrar Zemcelpro**

Como parte del procedimiento de trasplante, se le administrará un medicamento para reducir el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), una complicación que se produce cuando las células madre de la sangre de cordón umbilical reconocen el organismo del paciente como extraño y lo atacan. El medicamento se puede administrar inicialmente a través de un catéter venoso central (un tubo fino que se introduce en una vena grande, también conocido como vía central), y después lo recibirá en forma de pastilla cuando pueda tomar medicación por vía oral.

También se le administrará un medicamento que ayuda a las células sanguíneas a recuperarse lo antes posible y que envía señales a la médula ósea para que produzca glóbulos blancos, que son necesarios para combatir y prevenir las infecciones. Este medicamento se le administrará a través de la vía central o mediante una inyección subcutánea al día siguiente de la administración de Zemcelpro. Continuará recibiendo este medicamento a diario hasta que se recuperen los niveles de glóbulos blancos.

### **Antes y después de la administración de Zemcelpro**

Su médico le recomendará que permanezca ingresado en el hospital durante la semana anterior a la perfusión, para que pueda recibir la pauta de acondicionamiento, y durante 3-4 semanas después de que se le haya administrado Zemcelpro. Después de su estancia en el hospital, su médico le pedirá que acuda con regularidad a las visitas de seguimiento. Así su médico podrá comprobar si el tratamiento está funcionando y ayudarle si tiene algún efecto adverso.

Si no acude a una cita, llame a su médico o al hospital lo antes posible para reprogramarla.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Antes de iniciar el tratamiento, su médico le explicará los riesgos del uso de este medicamento.

**Informe a su médico inmediatamente** si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves después de la perfusión de Zemcelpro.

**Muy frecuentes** (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*):

- Número anormalmente bajo de linfocitos (linfopenia), un tipo de glóbulo blanco. Esto puede aumentar el riesgo de infección.
- Número bajo de glóbulos rojos (anemia). Los signos consisten en piel pálida, debilidad y dificultad respiratoria
- Número anormalmente bajo de neutrófilos (neutropenia), un tipo de glóbulo blanco. Esto puede aumentar el riesgo de infección.
- Número bajo de plaquetas, unos componentes que contribuyen a la coagulación de la sangre (trombocitopenia). Los signos consisten en hemorragias excesivas o prolongadas y hematomas.
- Niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
- Niveles anormalmente bajos de neutrófilos con fiebre (neutropenia febril)
- Enfermedad de injerto contra huésped (un trastorno en el que las células trasplantadas atacan las propias células del cuerpo). Los síntomas consisten en erupción cutánea, náuseas, vómitos y diarrea, incluidas heces sanguinolentas.
- Infecciones frecuentes y persistentes debido a la disminución de los anticuerpos en la sangre (hipogammaglobulinemia)
- Síndrome de prendimiento (una complicación de los trasplantes de células madre). Los síntomas consisten en tos, fiebre, dificultad respiratoria y erupción cutánea.
- Infecciones causadas por bacterias
- Infecciones causadas por virus
- Neumonía (infección pulmonar), que produce dificultad respiratoria, dolor torácico, fiebre y tos
- Presión arterial alta (hipertensión)

#### **Otros posibles efectos adversos**

A continuación, se enumeran otros efectos adversos. Si estos efectos adversos se vuelven intensos o graves, informe a su médico inmediatamente.

**Frecuentes** (*pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas*):

- Diarrea
- Náuseas
- Llagas en la boca, sangrado de la boca, inflamación de las encías (estomatitis)
- Dolor abdominal
- Fiebre (pirexia)
- Fatiga
- Enfermedad que bloquea los vasos sanguíneos del hígado (enfermedad venooclusiva hepática). Los síntomas consisten en ictericia, dolor a la palpación del hígado (debajo de las costillas del lado derecho), líquido en el abdomen y aumento de peso.
- Infecciones causadas por hongos
- Resultados anormales en los análisis de sangre (número bajo de linfocitos CD34 o disminución de los linfocitos CD4, concentración baja de inmunoglobulinas)
- Valores elevados de enzimas hepáticas en la sangre (aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa). Estos signos indican que es posible que el hígado no funcione con normalidad.
- Pérdida de apetito
- Niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Niveles bajos de potasio (hipopotasemia) y fósforo (hipofosfatemia) en sangre. Estos signos indican que es posible que los riñones no funcionen con normalidad.

- Dolor de huesos
- Debilidad muscular
- Niveles elevados y no controlados de glóbulos blancos (trastorno linfoproliferativo postrasplante). Los posibles signos son hinchazón de los ganglios linfáticos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga y malestar general
- Dolor de cabeza
- Lesión renal aguda. Algunos signos de que los riñones no funcionan correctamente orina escasa o inexistente, hinchazón de piernas y pies, fatiga, dificultad respiratoria, confusión y náuseas.
- Inflamación de la vejiga que produce hemorragia (cistitis hemorrágica). Los síntomas consisten en sangre en la orina, coágulos de sangre en la orina, dolor al orinar, fiebre, necesidad urgente de orinar o incapacidad para orinar.
- Inflamación de los pulmones (neumonía organizada criptogénica [neumonitis] o NOC). Los síntomas incluyen dificultad respiratoria, tos seca, fiebre, fatiga, fiebre y pérdida del apetito.
- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Hemorragia en los pulmones (hemorragia alveolar pulmonar o HAP). Los síntomas consisten en tos, fiebre, dolor torácico y toser sangre
- Bloqueo de la circulación sanguínea en los pulmones (embolia pulmonar). Los signos consisten en dificultad respiratoria repentina, dolor torácico, ansiedad, fiebre, tos.
- Erupción cutánea (erupción maculopapulosa)
- Daños en los vasos sanguíneos más pequeños (microangiopatía). Los síntomas consisten en dolor torácico, malestar general, dificultad respiratoria y fatiga.
- Fracaso del trasplante (fracaso del injerto). Los síntomas consisten en hemorragias o infecciones graves o frecuentes.
- Los vómitos, la diarrea hemorrágica, el dolor de estómago, la fiebre, los escalofríos y el dolor de cabeza pueden ser signos de un síndrome urémico hemolítico (SUH).

**Poco frecuentes** (*pueden afectar a 1 de cada 100 personas*):

- El cansancio o la debilidad, la piel pálida y la facilidad para tener hematomas o hemorragias pueden ser signos de un número bajo de ciertas células sanguíneas o de la formación de coágulos de sangre pequeños (anemia hemolítica autoinmunitaria, citopenia, microangiopatía trombótica).
- Dolor torácico, latidos cardíacos irregulares, inflamación del corazón o debilidad y dificultad respiratoria (angina de pecho, fibrilación auricular, aleteo auricular, pericarditis, disfunción ventricular derecha)
- Las infecciones frecuentes, la fatiga y la facilidad para tener hematomas o hemorragias pueden indicar insuficiencia de la médula ósea o la presencia de genes celulares anormales (aplasia, anomalía citogenética).
- Sordera (hipoacusia)
- La fatiga o debilidad y el deseo compulsivo de consumir sal puede ser signos de niveles bajos de una hormona secretada por las glándulas situadas encima de los riñones (insuficiencia suprarrenal)
- El dolor abdominal o los cólicos, la diarrea o el estreñimiento, la pérdida de peso o la falta de apetito pueden ser signos de problemas intestinales (estenosis anal, colitis, enterocolitis, perforación del yeyuno, malabsorción, enfisema intestinal).
- Hinchazón, fatiga y llagas en la boca y el revestimiento intestinal (edema generalizado, malestar general, inflamación de las mucosas)
- La coloración amarillenta de los ojos (ictericia) y la orina oscura pueden ser signos de hiperbilirrubinemia
- Alteraciones en los análisis de sangre o en la función pulmonar o cardíaca (aumento de la bilirrubina en sangre, disminución de la bilirrubina en sangre, disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, resultado positivo en la prueba de CMV, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de neutrófilos)



- La sed o la sequedad de boca, los mareos o la confusión, el dolor de cabeza o las náuseas pueden indicar un nivel bajo de líquidos en el cuerpo o un nivel bajo de sal en la sangre (deshidratación, hiponatremia).
- Destrucción de la piel o el músculo (necrosis de partes blandas)
- La aparición repentina de debilidad o entumecimiento, problemas para hablar o comprender y confusión puede indicar un ictus o problemas de la función cerebral (accidente cerebrovascular, encefalopatía)
- Confusión, desorientación o pensamientos/comportamientos repetitivos (delirio, trastorno obsesivo compulsivo)
- La hinchazón, la disminución de la producción de orina y el aumento de la tensión arterial pueden ser signos de pequeños coágulos que dañan los riñones (microangiopatía trombótica limitada en el riñón)
- La dificultad respiratoria, el dolor torácico o la tos pueden indicar inflamación, líquido o colapso del pulmón (síndrome de neumonía idiopática [neumonitis], infiltración pulmonar, neumotórax)
- El enrojecimiento e inflamación de la piel, el picor o la sensación de quemazón y la erupción cutánea pueden ser signos de eccema, dermatitis acneiforme o prurito
- Extirpación quirúrgica de la totalidad o parte del colon (colectomía)
- Los mareos, la fatiga, la visión borrosa, la inflamación localizada y la aparición de bultos o hematomas pueden ser signos de disminución de la tensión arterial y de trastornos inespecíficos de la tensión arterial, hematoma, hipotensión o hipotensión ortostática.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Zemcelpro**

La siguiente información está destinada únicamente a médicos y farmacéuticos.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la bolsa de perfusión después de EXP.

Conservar y transportar a temperatura inferior a  $-150^{\circ}\text{C}$ . No descongelar el producto hasta que todo esté listo para la administración. Utilizar en el plazo de 1 hora desde la descongelación. Una vez descongelado, no se debe volver a congelar.

No utilice este medicamento si las bolsas de perfusión están dañadas o tienen fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Se deberán seguir las orientaciones locales sobre la manipulación de residuos biológicos para los medicamentos usados o los materiales de desecho.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Zemcelpro**

Zemcelpro es una terapia con células madre y células progenitoras hematopoyéticas alogénicas criopreservadas que contiene dos componentes celulares, los expandidos y los no expandidos, ambos derivados de la misma unidad de sangre de cordón umbilical (USCU) específica del paciente.

- El componente expandido, denominado dorocubichel, que corresponde a las células CD34+ expandidas, se compone de la fracción CD34+ expandida *ex vivo* en presencia de UM171. Este componente se envasa en un máximo de cuatro bolsas que contienen al menos

$0,23 \times 10^6$  células CD34+ viables/ml suspendidas en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO).

- El componente no expandido, correspondiente a las células CD34– no expandidas, está compuesto por la fracción CD34–, en la que las células CD3+ son la fracción activa. Este componente se envasa en cuatro bolsas que contienen al menos  $0,53 \times 10^6$  células CD3+ viables/ml suspendidas en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO).

Los demás componentes son solución de seroalbúmina humana, dimetilsulfóxido, cloruro de sodio, cloruro de potasio (E508), gluconato de sodio (E576), acetato de sodio (E262) y cloruro de magnesio (E511). Ver la sección 2 «Zemcelpro contiene sodio, potasio y dimetilsulfóxido (DMSO)».

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Zemcelpro es una dispersión celular para perfusión intravenosa.

El componente de las células CD34+ expandidas es una dispersión celular de incolora a amarilla pálida.

El componente de las células CD34– no expandidas es una dispersión celular rojiza.

Zemcelpro se suministra como una dosis para tratamiento individual que consta de hasta ocho (8) bolsas de perfusión de 20 ml cada una: cuatro (4) bolsas de células CD34– no expandidas y hasta cuatro (4) bolsas de dorocubícel.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Cordex Biologics International Inc.

5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublín, Irlanda

Teléfono: 353 1 905 3140

e-mail: [info@cordexbio.com](mailto:info@cordexbio.com)

## **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

## **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

---

## **Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Zemcelpro se debe transportar dentro del centro en recipientes cerrados, a prueba de roturas y a prueba de fugas.

Zemcelpro se debe transportar en un recipiente que mantenga el producto por debajo de  $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se debe manipular con guantes y batas de protección adecuados.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Zemcelpro deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

### Preparación previa a la administración

Zemcelpro consta de dos (2) componentes de células hematopoyéticas alogénicas:

- Dorocubichel (células CD34+ expandidas)
- Células CD34– no expandidas

El número de bolsas de dorocubichel (de 1 a 4 bolsas) y de bolsas de células CD34– no expandidas (siempre 4 bolsas) que se van a perfundir se debe confirmar con la prescripción del certificado de liberación para perfusión (RfIC). El RfIC incluye ambos componentes.

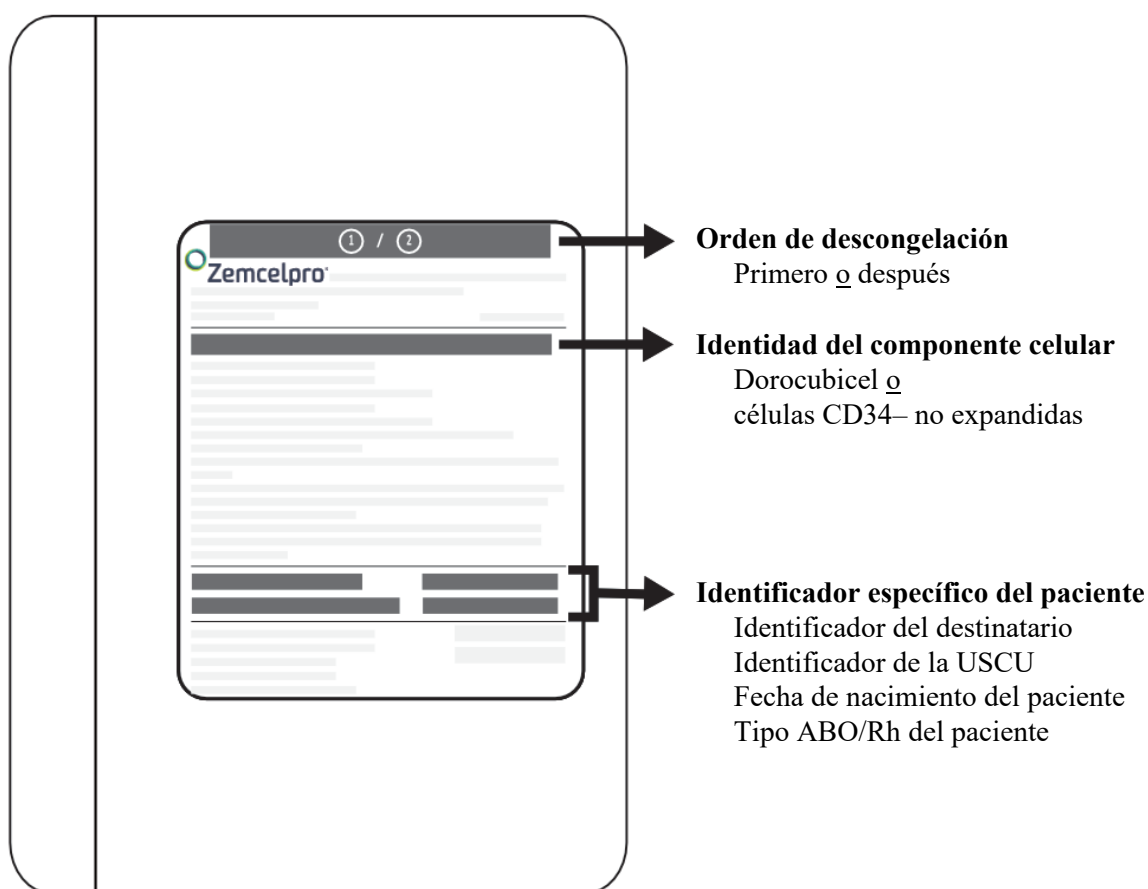
Dorocubichel se perfunde primero, seguido de las células CD34– no expandidas. Se recomienda perfundir las células CD34– no expandidas el mismo día que el dorocubichel, pero no más tarde del día siguiente.

Se debe coordinar el momento de la descongelación y la perfusión de Zemcelpro de la siguiente manera: confirmar de antemano la preparación del paciente para recibir la perfusión y ajustar el tiempo de inicio de la descongelación de Zemcelpro de manera que esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté listo.

### Descongelación

Antes de la descongelación de Zemcelpro, se debe confirmar la identidad del paciente y el número de bolsas que se deben perfundir de acuerdo con el certificado de perfusión (RfIC). Se deben descongelar todas las bolsas prescritas de dorocubichel antes de descongelar las bolsas de células CD34– no expandidas. Descongelar una (1) bolsa cada vez. Antes de descongelar la siguiente bolsa, esperar hasta que se determine que la bolsa anterior se ha administrado de forma segura.

**Figura 1. Cartucho de conservación de Zemcelpro**



- Sacar el cartucho de conservación del contenedor de envío criogénico. Confirmar i) la identidad del paciente con los identificadores del paciente que figuran en el cartucho y ii) la identidad del componente celular (dorocubicel o células CD34– no expandidas) (Figura 1).
- Después de la verificación del cartucho, sacar inmediatamente la bolsa de perfusión del cartucho. Confirmar i) la identidad del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la bolsa de perfusión y ii) la identidad del componente celular (dorocubicel o células CD34– no expandidas) (Figura 2).
- Inspeccionar la(s) bolsa(s) de perfusión para detectar posibles roturas o grietas antes de descongelarlas. Si una bolsa está afectada, no se debe perfundir su contenido.
- Colocar inmediatamente la bolsa de perfusión con su envoltorio total sellado en un baño de agua a 37 °C. Cuando se alcance una consistencia semilíquida, empezar a amasar suavemente la bolsa hasta que no queden cristales de hielo. La descongelación dura en total unos 2-5 minutos por bolsa.
- Sacar la bolsa del baño de agua. Una vez descongelada la bolsa de perfusión, se debe perfundir lo antes posible. Se ha demostrado que Zemcelpro es estable entre 15 °C y 30 °C durante un máximo de 1 hora. No diluir, lavar ni tomar muestras de Zemcelpro antes de la perfusión.
- A menos que se haya preparado junto al paciente, transportar el producto al lugar de perfusión a temperatura ambiente en una caja/bolsa cerrada para protegerlo durante el transporte.

No perfundir Zemcelpro si la bolsa de perfusión está dañada, tiene fugas o parece presentar alguna otra alteración.

#### Administración

Se debe perfundir el número prescrito de bolsas de dorocubicel (de 1 a 4 bolsas) y de células CD34— no expandidas (siempre 4 bolsas) para completar una dosis única de Zemcelpro. Se debe confirmar el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar con la información específica del paciente en la RfIC.

Dorocubicel se perfunde primero, seguido de las células CD34— no expandidas. Se recomienda perfundir las células CD34— no expandidas el mismo día que el dorocubicel, pero no más tarde del día siguiente.

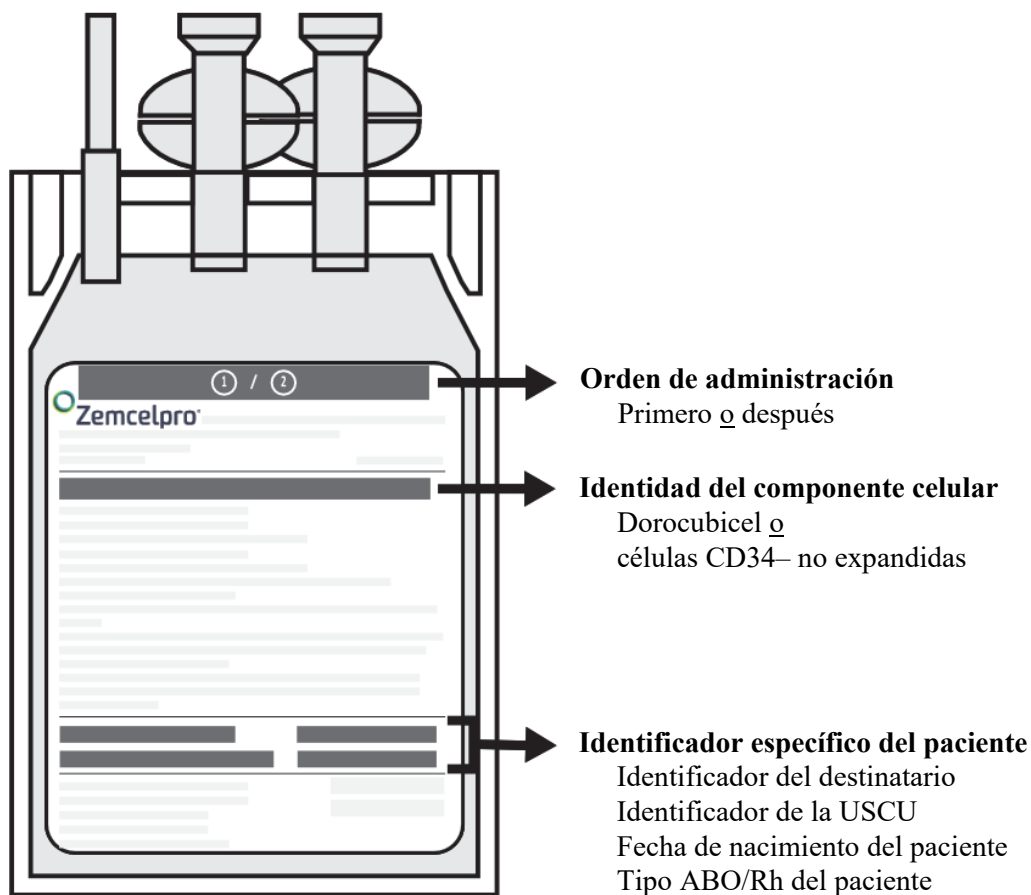
Si no se administra dorocubicel, las células CD34— no expandidas no se deben perfundir para evitar una posible respuesta inmunitaria adversa.

En caso de reacción a la perfusión, se recomienda interrumpir la perfusión e instaurar tratamiento sintomático, según sea necesario (ver sección 4.4).

No diluir, lavar ni tomar muestras de Zemcelpro antes de la perfusión.

Solo uso intravenoso. Se recomienda utilizar un acceso venoso central para la perfusión de Zemcelpro.

**Figura 2. Bolsa de perfusión de Zemcelpro**



- Preparar el material de perfusión. Se debe utilizar un tubo sin látex con un filtro de perfusión estándar (170-260 µm). NO utilizar un filtro de leucocitorreducción.
- Confirmar i) la identidad del paciente con los identificadores del paciente que figuran en la bolsa y ii) la identidad del componente celular (dorocubicel o células CD34— no expandidas) (Figura 2).
- Retirar el envoltorio e inspeccionar el contenido de la bolsa de perfusión descongelada en busca de cualquier agregado celular visible. Si hay agregados celulares visibles, mezclar

suavemente el contenido de la bolsa; los pequeños agregados de material celular se deberían dispersar con la mezcla manual suave. Los agregados restantes se eliminan eficazmente mediante filtración antes de la perfusión.

- La bolsa descongelada e inspeccionada se debe perfundir cuanto antes a una velocidad aproximada de 10 a 20 ml por minuto con flujo por gravedad. Zemcelpro es estable entre 15 °C y 30 °C durante un máximo de una hora después del final de la descongelación.
  - Purgar el tubo antes de la perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio con 9 mg/ml (0,9 %).
  - Inyectar todo el contenido de la bolsa de perfusión (20 ml por bolsa).
  - Enjuagar dos veces la bolsa de perfusión con 10-30 ml de solución inyectable de cloruro de sodio con 9 mg/ml (0,9 %) mediante cebado inverso para garantizar que se perfunde la totalidad de las células al paciente.
- El procedimiento de perfusión se debe repetir para las otras bolsas. Antes de descongelar y perfundir la siguiente bolsa, esperar hasta que se determine que la bolsa anterior se ha administrado de forma segura.

No perfundir Zemcelpro si la bolsa de perfusión está dañada, tiene fugas o parece presentar alguna otra alteración.

#### Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

Se deben seguir las directrices locales sobre manipulación de materiales de origen humano en caso de exposición accidental. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan estado potencialmente en contacto con Zemcelpro se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

#### Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Zemcelpro (residuos sólidos y líquidos) se deben manipular y eliminar como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

## **Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:**

- **La autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.