

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dispersion pour perfusion Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Zemcelpro est une thérapie par cellules souches et progénitrices hématopoïétiques allogènes cryoconservées contenant deux composants cellulaires, à savoir le composant expansé et le composant non expansé, tous deux dérivés de la même unité de sang de cordon ombilical (USC) spécifique au patient.

Le composant expansé, appelé dorocubicel, qui correspond aux cellules CD34+ expansées, est composé de la fraction CD34+ expansée *ex vivo* en présence d'UM171.

Le composant non expansé, appelé cellules CD34- non expansées, est composé de la fraction CD34- dont les cellules CD3+ constituent la fraction active.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Dorocubicel

Chaque poche de perfusion de Zemcelpro spécifique à un patient contient des cellules CD34+ expansées *ex-vivo* enrichies en présence d'UM171, à une concentration qui dépend du lot. Le médicament est conditionné dans un maximum de quatre poches de perfusion contenant une dispersion pour perfusion d'au moins $0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL en suspension dans une solution de diméthylsulfoxyde (DMSO).

Chaque poche de perfusion contient 20 mL de dispersion pour perfusion.

Cellules CD34- non expansées

Chaque poche de perfusion spécifique à un patient contient des cellules CD34- non expansées dont la concentration dépend du lot. Le médicament est conditionné dans quatre poches de perfusion contenant une dispersion pour perfusion d'au moins $0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL en suspension dans une solution de diméthylsulfoxyde (DMSO).

Chaque poche de perfusion contient 20 mL de dispersion pour perfusion.

Informations quantitatives

Les informations quantitatives pour chaque composant cellulaire du médicament, y compris la concentration cellulaire dépendante du lot et le nombre de poches de perfusion à administrer, sont présentées dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC) accompagnant le médicament destiné au traitement. Le même RfIC est utilisé pour les deux composants cellulaires (voir rubrique 6).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient au maximum 477 mg de sodium, 50 mg de potassium et 10 % v/v de DMSO

par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dorocubicel

Dispersion cellulaire incolore à légèrement jaune pour perfusion.

Cellules CD34- non expansées

Dispersion de cellules rougeâtres pour perfusion.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zemcelpro est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques après un conditionnement myéloablatif et pour lesquels aucun autre type de cellules de donneur appropriées n'est disponible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Zemcelpro doit être administré dans un centre de greffe qualifié, spécialisé dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes.

Posologie

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion, contenant une dispersion pour perfusion de cellules CD34+ expansées dans 1 à 4 poches de perfusion et de cellules CD34- non expansées dans 4 poches de perfusion.

La dose cible est de $0,4$ à $7,5 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/kg pour le composant cellulaire CD34+ expansé (dorocubicel) et de $\geq 0,52 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/kg pour le composant cellulaire CD34- non expansé.

Pour plus d'informations sur la dose, voir le certificat de libération pour perfusion (RfIC) qui accompagne le produit.

Sélection de l'unité de sang de cordon

L'unité de sang de cordon (USC) sans érythrocyte pour l'expansion doit être sélectionnée par le prescripteur dans le respect des exigences minimales en matière de compatibilité avec l'antigène leucocytaire humain (HLA) et de dose cellulaire [c'est-à-dire numération des cellules CD34 avant la congélation $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg et cellules nucléées totales (CNT) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg]. Il est recommandé d'obtenir une correspondance pour au moins 4 des 6 HLA (antigènes HLA-A, antigènes HLA-B et allèles HLA-DRB1), avec un objectif de 6 correspondances HLA sur 8 (typage à haute résolution). Le typage HLA et la teneur en cellules nucléées de chaque USC utilisée comme matière première dans la fabrication de Zemcelpro sont indiqués dans le RfIC joint.

Conditionnement myéloablatif avant traitement (chimiothérapie de déplétion lymphatique)

Un conditionnement myéloablatif approprié doit être administré conformément aux lignes directrices de l'établissement. Le schéma choisi doit être d'intensité élevée ou intermédiaire, c'est-à-dire avec un score d'intensité de conditionnement de la greffe (TCI) de 2,5 ou plus. Le traitement de conditionnement ne doit pas être entamé avant que la disponibilité de Zemcelpro spécifique au patient n'ait été confirmée par le centre de greffe.

L'incorporation de globulines anti-thymocytes (ATG) n'est pas recommandée dans le cadre du traitement de conditionnement (voir rubrique 4.5).

Thérapie prophylactique et de soutien pour la prévention des complications liées à la greffe

Les traitements prophylactiques et de soutien pour la prévention des complications liées à la greffe [par exemple, maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), l'infection] doivent être administrés conformément aux lignes directrices de l'établissement. Le traitement prophylactique privilégié pour la GvHD repose sur l'association de tacrolimus et de mycophénolate mofétil.

Dans la période suivant immédiatement la greffe, l'administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) est recommandée pour minimiser le risque de neutropénie et d'infection (voir rubrique 4.4).

Prémédication

Il est recommandé d'administrer une prémédication à base d'antipyrétiques, d'antagonistes de l'histamine et d'antiémétiques, conformément aux lignes directrices de l'établissement local, 30 à 60 minutes avant la perfusion des deux fractions de Zemcelpro afin de réduire la possibilité d'une réaction à la perfusion. Par ailleurs, une prémédication à base de corticoïdes est également recommandée avant l'administration du composant CD34- non expansé de Zemcelpro afin de réduire la possibilité d'une réaction à la perfusion en cas d'histocompatibilité HLA majeure.

Populations particulières

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité de Zemcelpro chez les patients âgés (≥ 65 ans ou plus) n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

Zemcelpro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de l'insuffisance rénale afin de déterminer s'ils peuvent recevoir la greffe.

Insuffisance hépatique

Zemcelpro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de l'insuffisance hépatique afin de déterminer s'ils peuvent recevoir la greffe.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zemcelpro chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Le nombre prescrit de poches de dorocubicel (1 à 4 poches) et de cellules CD34- non expansées (toujours 4 poches) doit être perfusé pour obtenir une dose unique de Zemcelpro. Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit être confirmé par les informations spécifiques au patient figurant sur le RfIC.

Le dorocubicel est perfusé en premier, suivi des cellules CD34- non expansées. Il est recommandé de perfuser les cellules CD34- non expansées le même jour que le dorocubicel, au plus tard le lendemain.

Si le dorocubicel n'est pas administré, les cellules CD34- non expansées ne doivent pas être perfusées.

afin d'éviter toute réaction immunitaire indésirable.

En cas de réaction à la perfusion, il est recommandé d'interrompre le traitement et d'instaurer des soins de soutien, si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Ne pas diluer, rincer ou échantillonner Zemcelpro avant la perfusion.

Voie intraveineuse uniquement. Un accès veineux central est recommandé pour la perfusion de Zemcelpro.

- Préparer le matériel de perfusion. Il est préférable d'utiliser une tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 µm). NE PAS utiliser de filtres de déleucocytation.
- Confirmer i) l'identité du patient à l'aide des identifiants figurant sur la poche et ii) l'identité du composant cellulaire (dorocubicel ou cellules CD34- non expansées).
- Retirer le suremballage et inspecter le contenu de la poche de perfusion décongelée pour vérifier qu'il n'y a pas d'agrégats cellulaires visibles. Si des agrégats cellulaires visibles sont présents, mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits agrégats cellulaires devraient se disperser après un léger mélange manuel. Les agrégats restants sont éliminés efficacement par filtration avant la perfusion.
- La poche décongelée et inspectée doit être perfusée rapidement, à raison d'environ 10 à 20 mL par minute, par flux gravitationnel. Zemcelpro est stable entre 15 °C et 30 °C jusqu'à 1 heure après la fin de la décongélation.
 - Avant la perfusion, amorcer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.
 - Utiliser tout le contenu de la poche de perfusion (20 mL par poche).
 - Rincer deux fois la poche de perfusion avec 10 mL à 30 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection en inversant l'amorçage pour s'assurer que la totalité des cellules est perfusée dans l'organisme du patient.
- La procédure de perfusion doit être répétée pour les autres poches. Attendre qu'il soit établi que la poche précédente a été administrée en toute sécurité avant de décongeler et perfuser la poche suivante.

Ne pas perfuser Zemcelpro si la poche de perfusion est endommagée, si elle fuit ou si elle semble abîmée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Les contre-indications de la chimiothérapie myéloablatrice doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après l'expiration du médicament.

Transmission d'un agent infectieux

Il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les tests de dépistage des virus effectués sur les unités de sang de cordon sont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 1 et VIH 2, l'hépatite B et C, le virus T-lymphotropique humain (HTLV) de type I et HTLV II, la syphilis et le cytomégalovirus (CMV). Des virus spécifiques provenant de la mère peuvent être relevés dans le cadre des antécédents médicaux, tels que l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), le virus d'Epstein-Barr (EBV), la toxoplasmose, l'hépatite E (VHE) et le paludisme. Les banques de sang de cordon indiquent également si le nourrisson ne présente aucun signe suggérant une maladie

potentiellement transmissible par l'administration d'une unité de sang de cordon ombilical.

Les résultats des tests peuvent être trouvés dans la documentation accompagnant le produit.

Les professionnels de la santé qui administrent Zemcelpro doivent par conséquent surveiller les patients afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Zemcelpro ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus ou de cellules.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, peuvent être dues à des composants contenus dans Zemcelpro, par exemple le DMSO. Les réactions doivent être traitées de manière appropriée conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Infections

Des infections graves, y compris des infections fatales ou engageant le pronostic vital, sont survenues chez des patients après une perfusion de Zemcelpro (voir rubrique 4.8). La médiane d'apparition était de 109 jours après la greffe, avec quelques événements tardifs (intervalle de 0 à 945). Les patients doivent être informés de l'importance d'une notification rapide des signes d'infection à leur médecin traitant. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes d'infection à l'aide de tests diagnostiques appropriés et recevoir un traitement approprié conformément aux lignes directrices de l'établissement. Le cas échéant, des antibiotiques prophylactiques doivent être administrés et des tests de surveillance doivent être effectués avant et après le traitement par Zemcelpro (voir rubrique 4.2).

Maladie du greffon contre l'hôte

Des cas fatals et mettant en jeu le pronostic vital de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguës et chroniques sont survenus après un traitement par Zemcelpro (voir rubrique 4.8). La GvHD après un traitement par Zemcelpro est semblable à celle entraînée par une greffe de cellules souches allogéniques standard, avec une apparition médiane à 40 jours après la greffe, et 93 % d'entre elles se résolvent avec une médiane de 18 jours. Il est recommandé de surveiller les patients pour déceler les signes éventuels de GvHD et de leur proposer un traitement approprié, conformément aux lignes directrices de l'établissement. Des soins prophylactiques et de soutien doivent être envisagés après un traitement par Zemcelpro. L'association de tacrolimus et de mycophénolate mofétil est le traitement prophylactique privilégié pour la GvHD (voir rubrique 4.2).

Syndrome de prise de greffe

Des cas de syndrome de prise de greffe mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés au cours des essais cliniques avec Zemcelpro (voir rubrique 4.8), survenant dans un délai médian de 13 jours après la greffe. L'apparition de fièvre inexpiquée, d'éruptions cutanées, d'hypoxémie, de prise de poids et d'infiltrats pulmonaires pendant la période péri-greffe doit être surveillée. Les patients doivent être traités conformément aux directives de l'établissement avec des corticoïdes dès que le syndrome de prise de greffe est reconnu afin d'améliorer les symptômes. En l'absence de traitement, le syndrome de prise de greffe peut évoluer vers une défaillance multiviscérale et le décès.

Rejet de greffe

Des cas de rejet de greffe mettant en jeu le pronostic vital, définis comme l'impossibilité d'atteindre un nombre absolu de neutrophiles supérieur à 500 par microlitre de sang au 42^e jour après la greffe, ont été rapportés au cours des essais cliniques avec Zemcelpro (voir rubrique 4.8). Les patients doivent

être surveillés pour détecter les signes de récupération hématopoïétique aux analyses biologiques.

L'utilisation de l'ATG n'est pas recommandée dans le cadre du traitement de conditionnement et avant la prise de greffe, car elle peut interférer avec la prise de greffe des cellules du sang de cordon. Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) doit être administré pour minimiser le risque de neutropénie et d'infection, à raison de 5 µg/kg/jour à partir de 1 à 3 jours après la greffe, jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles atteigne 1 000 par microlitre de sang (voir rubrique 4.2).

Hémorragie alvéolaire pulmonaire (HAP)

La HAP est un effet indésirable bien connu chez les patients traités par Zemcelpro. Des cas de HAP ont été rapportés, survenant dans un délai médian de 22 jours après la greffe, y compris des événements fatals (voir rubrique 4.8). Elle se caractérise par l'apparition d'une dyspnée, d'une fièvre, parfois d'une hémoptysie, d'infiltrats multifocaux à la radiographie pulmonaire et d'une progression rapide vers l'insuffisance respiratoire. Il est recommandé de surveiller les patients pour déceler les signes éventuels de HAP et de les traiter de manière appropriée, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Pneumopathie

La pneumopathie, telle que le syndrome de pneumonie idiopathique (SPI) ou la pneumopathie organisée cryptogénique (POC), est un événement bien connu après le traitement par Zemcelpro. Des cas de pneumopathie ont été rapportés lors des essais cliniques de Zemcelpro, y compris des événements fatals (voir rubrique 4.8). La SPI et la POC se manifestent généralement par un essoufflement, une toux et parfois de la fièvre. Alors que les SPI surviennent en moyenne au jour +22 après la greffe, ce qui est en partie lié au traitement de conditionnement avant la greffe, les POC surviennent généralement 3 à 6 mois après la greffe. Il est recommandé de surveiller les patients pour déceler les signes éventuels de pneumopathie et de les traiter de manière appropriée, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD)

Le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) est un effet indésirable observé chez les patients traités par Zemcelpro. Des cas de PTLD ont été signalés chez des patients qui ont reçu la greffe de Zemcelpro dans le cadre des essais cliniques (voir rubrique 4.8). Le PTLD est l'une des tumeurs malignes post-greffe les plus fréquentes, associée dans la plupart des cas à une infection des lymphocytes B par le virus d'Epstein-Barr (EBV), soit à la suite d'une réactivation du virus après la greffe, soit à la suite d'une primo-infection par l'EBV. Un contrôle en série de l'ADN de l'EBV dans le sang peut être justifié chez les patients présentant des cytopénies persistantes. Le PTLD doit être traité de manière appropriée conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir après une perfusion de Zemcelpro. Ces réactions surviennent principalement lors de la (des) perfusion(s) initiale(s) et peuvent être caractérisées par des bouffées de chaleur, des éruptions cutanées, une fièvre, des frissons, une dyspnée, une hypotension légère et/ou sévère avec (sans) bronchospasmes, un dysfonctionnement cardiaque et/ou une anaphylaxie.

Une prémédication à base d'antipyrétiques, d'antagonistes de l'histamine, d'antiémétiques et de corticoïdes peut réduire l'incidence et l'intensité des réactions à la perfusion. Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de réactions à la perfusion pendant et après l'administration de Zemcelpro. En cas de RLP, interrompre la perfusion et instaurer les soins de support nécessaires (voir rubrique 4.2). La reprise de la perfusion doit être conforme aux recommandations de l'établissement.

Hypogammaglobulinémie

L'hypogammaglobulinémie est un événement bien connu rapporté après le traitement par Zemcelpro, qui pourrait être associé à une diminution de la survie. Il a été rapporté chez 19 % des patients qui ont reçu la greffe de Zemcelpro (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller les patients pour détecter les signes biologiques éventuels d'hypogammaglobulinémie et de les traiter de manière appropriée, conformément aux directives de l'établissement.

Maladie veino-occlusive

La maladie veino-occlusive (MVO) est un événement bien connu qui survient parfois après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). De rares cas de MVO ont été rapportés lors des essais cliniques avec Zemcelpro (voir rubrique 4.8, tableau 1), dont un cas mortel. Bien qu'il n'y ait pas de différence avec une GCSH classique, il est recommandé de surveiller les patients pour détecter les signes éventuels de MVO et les traiter de manière appropriée, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Syndrome hémolytique et urémique

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un événement bien connu qui survient parfois après une greffe de cellules souches hématopoïétiques. De rares cas de SHU ont été rapportés au cours des essais cliniques avec Zemcelpro (voir rubrique 4.8, Tableau 1). Bien qu'il n'y ait pas de différence avec une GCSH classique, il est recommandé de surveiller les patients pour détecter les signes éventuels de SHU et les traiter de manière appropriée, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient 477 mg de sodium par dose, équivalant à 24 % de l'apport quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Potassium

Ce médicament contient du potassium, en quantité inférieure à 1,3 mmol (50 mg) par dose.

Diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient 17,6 g de DMSO par dose. Pour un adulte de 70 kg, le DMSO perfusé représente 25 % de la dose quotidienne maximale recommandée de 1 g de DMSO/kg.

Cet excipient est susceptible de provoquer une réaction anaphylactique après administration parentérale. Tous les patients doivent être étroitement surveillés pendant la période de perfusion.

Risques théoriques liés au donneur

Bien que l'expérience clinique ne le confirme pas, une hématopoïèse clonale et des risques liés au donneur (par exemple, des tumeurs malignes ou des troubles génétiques héréditaires) pourraient survenir après un traitement par Zemcelpro. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée, conformément aux lignes directrices de l'établissement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Vaccins vivants

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants pendant ou après le traitement par Zemcelpro n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début du traitement de conditionnement et jusqu'à la récupération immunitaire après le traitement par Zemcelpro.

Globuline antithymocytaire (ATG)

L'utilisation de l'ATG n'est pas recommandée dans le cadre du traitement de conditionnement et avant la prise de greffe.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Pour les risques liés au traitement de conditionnement myéloablatif nécessaire avant l'utilisation de Zemcelpro et les conseils concomitants, il convient de consulter les informations sur le produit du traitement de conditionnement myéloablatif.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique négatif dans les 30 jours précédant le traitement par Zemcelpro et doivent être disposées à utiliser une méthode contraceptive efficace.

Contraception chez l'homme et la femme

Les données relatives à l'exposition sont insuffisantes pour formuler une recommandation concernant la durée de la contraception après un traitement par Zemcelpro. Des méthodes efficaces de contraception doivent être utilisées chez les hommes et les femmes en âge de procréer qui ont reçu Zemcelpro.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dorocubicel chez la femme enceinte. Aucune étude animale n'a été réalisée avec le dorocubicel pour déterminer s'il peut avoir des effets délétères sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3). Zemcelpro ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou par des femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le dorocubicel est excrété dans le lait maternel. L'utilisation de Zemcelpro n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données humaines ou animales quant à l'effet du dorocubicel sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On ne sait pas si Zemcelpro a une influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Étant donné que les traitements de conditionnement, de prophylaxie et de soutien administrés en association avec Zemcelpro peuvent entraîner une fatigue et altérer les capacités mentales, il est conseillé aux patients de s'abstenir de conduire et de se livrer à des occupations ou activités périlleuses telles que l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses au cours de cette période initiale.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus fréquents étaient : lymphopénie (46,6 %), infections (44,8 %), anémie (44,0 %), neutropénie (35,3 %), thrombocytopénie (31,9 %), leucopénie (20,3 %), hypogammaglobulinémie (18,1 %), neutropénie fébrile (15,5 %), hypertension (12,9 %), syndrome de prise de greffe (11,2 %) et pneumonie (11,2 %). Selon les critères du NIH, une GvHD aiguë a été rapportée chez 60,0 % des patients et une GvHD chronique chez 16,0 % des patients.

Des effets indésirables fatals sont survenus chez 7,8 % des patients traités par Zemcelpro, notamment des infections (2,6 %), y compris des septicémies (0,9 %), des infections à entérocoques (0,9 %), des pneumonies (0,9 %), des GvHD aiguës (1,7%), des HAP (1,7 %), des SPI (0,9 %), des POC (0,9 %) et des hypertensions pulmonaires (0,9%).

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables de Zemcelpro incluses dans le Tableau 1 sont basées sur les données regroupées de 5 études (001, 002, 003, 004 et 007) menées auprès de 116 patients qui ont reçu une dose de Zemcelpro et qui ont été suivis pendant une durée médiane de 24 mois. Les fréquences des effets indésirables provenant des études cliniques sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, une partie des événements indésirables pouvant avoir d'autres causes.

Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur et les effets indésirables inhabituels de grade 1 ou 2 selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères de terminologie commune pour les événements indésirables, CTCAE) sont présentés ci-dessous. Ces effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, avec les effets les plus fréquents en premier, selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables des médicaments sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Tableau 1 Effets indésirables CTCAE observés dans les études cliniques avec Zemcelpro présentés par classe de système d'organes

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Lymphopénie Anémie Neutropénie Thrombocytopénie Leucopénie Neutropénie fébrile
Peu fréquent	Anémie hémolytique auto-immune Cytopénie Microangiopathie thrombotique
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Angine de poitrine Fibrillation auriculaire Flutter auriculaire Péricardite Dysfonctionnement du ventricule droit
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Peu fréquent	Aplasie Anomalie cytogénétique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée Nausées Stomatite Douleurs abdominales
Peu fréquent	Sténose anale Colite

	Entérocolite Perforation jéjunale Malabsorption Pneumatose intestinale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fièvre Fatigue
Peu fréquent	Cedème généralisé Malaise Inflammation des muqueuses
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Maladie hépatique veino-occlusive
Peu fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	GvHD aiguë (grade II-III)* Hypogammaglobulinémie Syndrome de prise de greffe GvHD chronique**
Infections et infestations***	
Très fréquent	Infections bactériennes (y compris pneumonies) Infections virales
Fréquent	Infections fongiques Infections non spécifiées
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Fréquent	Rejet de greffe
Investigations	
Fréquent	Diminution des lymphocytes CD4 Augmentation de l'alanine aminotransférase Diminution des immunoglobulines Augmentation de l'aspartate aminotransférase
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubinémie Diminution de la bilirubinémie Diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone Test CMV positif Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme Hémoglobine diminuée Neutrophiles diminués
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit Hypokaliémie Hyperglycémie Hypophosphatémie
Peu fréquent	Déshydratation Hyponatrémie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	Douleurs osseuses Faiblesse musculaire
Peu fréquent	Nécrose des tissus mous
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Fréquent	Trouble lymphoprolifératif post-greffe
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral Encéphalopathie

Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Délire Troubles obsessionnels compulsifs
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Syndrome hémolytique et urémique (SHU) Insuffisance rénale aiguë Cystite hémorragique
Peu fréquent	Microangiopathie thrombotique limitée au rein
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Pneumopathie organisée cryptogénique Épistaxis HAP Hypertension artérielle pulmonaire Embolie pulmonaire
Peu fréquent	Syndrome de pneumonie idiopathique (pneumopathie) Infiltration pulmonaire Pneumothorax
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption maculo-papulaire
Peu fréquent	Dermatite acnéiforme Eczéma Prurit
Actes médicaux et chirurgicaux	
Peu fréquent	Colectomie
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Microangiopathie
Peu fréquent	Diminution et troubles non spécifiques de la tension artérielle Hématome Hypotension Hypotension orthostatique

*selon les critères du NIH (45,7 % de GvHD aiguë de grade II, 10,3 % de grade III et 0,9 % de grade IV 100 jours après la greffe)

**selon les critères du NIH (7,8 % de GvHD chronique modérée et 5,2 % de GvHD chronique modérée-sévère un an après la greffe).

***les infections et infestations présentées reflètent des termes de groupe de haut niveau.

Description de certains effets indésirables

Infections

Des infections graves, y compris des infections fatales ou engageant le pronostic vital, sont survenues après une perfusion de Zemcelpro. L'incidence globale des infections post-greffe de grade ≥ 3 selon les critères CTCAE était de 75,0 % (62,1 % sévères, 6,0 % engageant le pronostic vital et 6,9 % fatales). Elles étaient d'origine bactérienne (52,6 %, les plus fréquentes étant la septicémie et pneumonie), virale (45,7 %, les plus fréquents étant le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le coronavirus et l'adénovirus), fongique (9,5 %) ou d'origine non précisée (8,6 %). Leur apparition est très étalée dans le temps, avec une médiane de 109 jours après la greffe. La plupart d'entre elles se sont résolues sur une durée médiane de 13 jours. Les infections mortelles comprennent la septicémie, le choc septique et la pneumonie. Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge.

Syndrome de prise de greffe

Un syndrome de prise de greffe a été rapporté chez 11,2 % (13/116) des patients qui ont reçu la greffe de Zemcelpro, avec une incidence de 8,6 % sans cas graves parmi ceux traités par tacrolimus/MMF en prophylaxie de la GvHD. La médiane d'apparition était de 13 jours après la greffe (intervalle: 8 à 25). Dans tous les cas, les patients se sont rétablis avec une corticothérapie d'une durée médiane de 5 jours (intervalle: 1 à 18). Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge.

Hémorragie alvéolaire pulmonaire

Une hémorragie alvéolaire pulmonaire a été rapportée chez 3 (2,6 %) patients qui ont reçu la greffe de Zemcelpro, avec une médiane d'apparition de 22 jours après la greffe (intervalle: 20 à 355). Un patient s'est rétabli au bout de 9 jours tandis que deux autres sont décédés malgré un traitement approprié. Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge.

Pneumopathie

Une pneumopathie a été rapportée chez 8 (6,9 %) patients qui ont reçu la greffe de Zemcelpro, avec une médiane d'apparition de 157 jours après la greffe (intervalle: 7 à 283). Les cas comprenaient 3 syndromes de pneumonie idiopathique (SPI) (2,6 %), 4 pneumopathies organisées cryptogéniques (3,4 %) (POC) et 1 pneumopathie non spécifiée (0,9 %). La guérison a été obtenue dans 66,7 % des cas, avec une durée médiane de 29 jours (intervalle: 9 à 201). Deux patients (1,7 %) (un avec SPI et un avec POC) ont succombé à la maladie. Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge.

Syndrome lymphoproliférative post-transplantation

Un syndrome lymphoproliférative post-transplantation a été rapportée chez 3 (2,6 %) patients qui ont reçu la greffe de Zemcelpro, avec une médiane d'apparition de 90 jours après la greffe (intervalle: 70 à 112). Dans tous les cas, les patients se sont rétablis avec un traitement par rituximab d'une durée médiane de 39 jours (intervalle: 33 à 157). Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge.

Maladie du greffon contre l'hôte

L'incidence globale de la GvHD aiguë et de la GvHD chronique était respectivement de 66,4 % et de 14,7 %. Cent jours après la greffe, une GvHD aiguë de grade II, III et IV a été observée chez respectivement 52,0 %, 11,8 % et 1,0 % des patients. De même, des cas légers et modérés-sévères de GvHD chronique ont été rapportés un an après la greffe chez respectivement 12,9 % et 8,6 % des patients. La plupart des cas ont pu être contrôlés au moyen d'une corticothérapie d'une durée médiane de 18 (0 à 321) jours, mais 2 (1,7 %) patients sont décédés des suites d'infections associées à la GvHD. La prise en charge de la GvHD doit être conforme aux lignes directrices de l'établissement (voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge).

Rejet de greffe

Un rejet de greffe a été signalé chez 5,2 % des patients qui ont reçu la greffe de Zemcelpro, avec une médiane de 26,5 jours après la greffe (intervalle: 7 à 28). Le traitement adjuvant a pu être mis en place pendant une durée médiane de 23 jours (intervalle: 7 à 32) chez tous les patients sauf un, qui est décédé d'un événement de mortalité non lié à une rechute avant d'être pris en charge.

Cytopénies prolongées

Les cytopénies prolongées, y compris la neutropénie (64,7 %), la thrombocytopénie (63,8 %), la leucopénie (62,9 %), la lymphopénie (61,2 %) et l'anémie (56,9 %) sont très fréquentes à la suite d'un conditionnement myéloablatif. Voir la rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge.

Population pédiatrique

Bien que les données soient limitées, le profil de sécurité est similaire à celui des adultes (effets indésirables d'une fréquence ≥ 20 %: anémie, diminution de l'appétit, neutropénie fébrile, nausées, stomatite et épistaxis). La durée médiane de suivi de 7 mois ne permet pas d'interpréter davantage les résultats cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le risque de surdosage est limité. Aucun cas de surdosage n'a été constaté au cours des essais cliniques.

Les 4 poches de cellules CD34- non expansées résultant de la fabrication de Zemcelpro seront toujours perfusées. Dans de très rares cas, le certificat de libération pour perfusion (RfIC) imposera de ne pas administrer les 4 poches de cellules CD34+ expansées (dorocubichel) résultant de la fabrication de Zemcelpro. Si cela n'est pas strictement suivi, le surdosage en dorocubichel qui en résulterait pourrait être associé à un risque accru de réactions à la perfusion et de syndrome de prise de greffe. Les patients devront être surveillés pour détecter l'apparition de tels événements.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Substituts sanguins et solutions de perfusion, autres produits sanguins.
Code ATC: B05AX04

Mécanisme d'action

Le dorocubichel est une thérapie par cellules progénitrices hématopoïétiques allogènes cryoconservées UM171 [(1R, 4R)-N1-(2-benzyl-7-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yl)cyclohexane-1,4-diamine dihydrobromide] dérivée d'une seule unité de sang de cordon ombilical et utilisée comme source de cellules souches allogéniques du donneur.

Le principal mécanisme d'action du dorocubichel consiste à favoriser la récupération hématopoïétique et la reconstitution immunitaire grâce à l'activité des cellules souches hématopoïétiques CD34+ expansées.

Les cellules CD34- non expansées, constituées principalement de lymphocytes T CD3+, jouent un rôle complémentaire en soutenant la reconstitution immunitaire et en assurant l'effet greffe contre leucémie (GVL) après la greffe.

Les cellules souches/progénitrices hématopoïétiques de Zemcelpro migrent vers la moelle osseuse où elles se divisent, mûrissent et se différencient dans toutes les lignées cellulaires hématologiques. Les cellules matures sont libérées dans la circulation sanguine, où certaines circulent et d'autres migrent vers des sites tissulaires, rétablissant partiellement ou totalement la numération sanguine et la fonction, y compris la fonction immunitaire, des cellules sanguines d'origine médullaire.

Effets pharmacodynamiques

La greffe de Zemcelpro a entraîné une reconstitution hématologique, avec un chimérisme complet du donneur dans toutes les lignées de cellules souches hématopoïétiques. La reconstitution des lymphocytes T a également été rapide, avec une diversité des récepteurs des lymphocytes T (TCR) 6 mois et 12 mois après la greffe.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité du traitement par Zemcelpro chez les patients atteints d'hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été évaluées dans deux études ouvertes, non contrôlées, à un seul bras, sans comparaison avec d'autres types de cellules de donneurs, chez des patients atteints de leucémie à haut risque et de myélodysplasie [ECT-001-CB.002 (002), n=30 et ECT-001-CB.004 (004), n=30].

La sécurité de Zemcelpro a également été évaluée dans 3 autres études ouvertes, non contrôlées, à un seul bras, sans comparaison avec d'autres types de cellules de donneurs [une (1) étude chez des patients atteints de cancers hématologiques et ne disposant pas de donneurs familiaux ou non apparentés standard HLA (ECT-001-CB.001 (001)); une (1) étude chez des patients atteints de myélome multiple à haut risque (ECT-001-CB.003 (003); n=18); une (1) étude chez des patients

pédiatriques atteints de tumeurs malignes myéloïdes à haut risque (ECT-001-CB.007 (007); n=12]. Voir rubrique 4.8.

Afin d'évaluer l'efficacité de Zemcelpro dans une population représentative de patients adultes atteints d'hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques et ne disposant pas d'un donneur approprié facilement disponible, les données regroupées des études 002 et 004 ont été analysées, en se concentrant sur une population pivot de 25 patients inclus pour recevoir Zemcelpro cryoconservé fabriqué à partir d'une petite CBU, après un traitement de conditionnement myéloablatif de niveau élevé ou intermédiaire. Voir le Tableau 2 pour les caractéristiques des patients. Une petite CBU est définie comme étant inférieure aux critères de dose cellulaire minimale de Be The Match & National Marrow Donor Program/ American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT) pour une greffe unique de sang de cordon, c'est-à-dire que le contenu en cellules TNC et CD34 avant la cryoconservation est inférieur à $2,5 \times 10^7$ TNC/kg et $1,5 \times 10^5$ cellules CD34/kg, respectivement.

Tableau 2 Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion, regroupées pour les patients participant aux études sur Zemcelpro (au 15 mars 2024)

Catégorie	Inclus avec Zemcelpro fabriqué à partir de petites CBU et cryopréservé (En intention de traiter, n=25)
Âge (années) Médiane (IQR) Min-Max	47 (40, 53) 24 à 64
Sexe – n (%) Masculin Féminin	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Ethnie Blanc Noir Asiatique Autre	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Catégorie de maladie Leucémie myéloïde aiguë Leucémie lymphoïde aiguë Syndrome myélodysplasique Leucémie myéloïde chronique (crise blastique) Lymphome hodgkinien Lymphome non hodgkinien, lymphome agressif Leucémie/lymphome T de l'adulte Leucémie lymphoïde chronique et transformation en lymphome hodgkinien	11 (44,0 %) 3 (12,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)
GCSH antérieure	7 (28,0 %)

Sur les 25 patients recrutés dans la population pivot, 24 ont reçu une perfusion de Zemcelpro. L'efficacité a été évaluée sur la base des critères de prise de greffe pour les neutrophiles et les plaquettes (Tableau 3). À la date de clôture des données, les études 002 et 004 étaient toujours en cours.

Tableau 3 Résultats d'efficacité chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes traités par Zemcelpro cryoconservé dérivé de petites CBU (n=25), suivi médian de 13,3 mois

Critères d'évaluation	Inclus avec Zemcelpro fabriqué à partir d'une petite CBU et cryoconservé (En intention de traiter, n=25³)
Temps médian de prise de greffe pour les neutrophiles* (ANC $\geq$ 500/ μ l): Médiane (IQR)[intervalle] ¹ , Médiane (IQR)[intervalle] ² (Scénario le plus défavorable)	20 jours (17-29) [10-39] 25 jours (17-30) [10-42]
Incidence de la prise de greffe pour les neutrophiles ANC $\geq$ 500/ μ l au jour 42 - n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Temps médian de prise de greffe pour les plaquettes* ($\geq$ 20 000/ μ l) Médiane (IQR)[intervalle] Médiane (IQR)[intervalle] ² (Scénario le plus défavorable)	40 jours (37-62) [29-175] 48 jours (38-100) [29-175]
Incidence de la prise de greffe pour les plaquettes ($\geq$ 20 000/ μ l) au jour 100 – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Suivi médian (IQR) (en mois) **	13,3 (0,9 à 38,2)

* Toutes les durées sont indiquées comme «temps à partir de la perfusion». La durée médiane entre l'inclusion dans l'étude et la mise à disposition de Zemcelpro à l'établissement clinique était de 31 jours (IQR: 22-41 jours) et la durée médiane entre l'inclusion dans l'étude et la date de la perfusion de Zemcelpro était de 42 jours (IQR: 35 à 56 jours).

** Le temps écoulé entre la perfusion et la date d'achèvement ou d'interruption du suivi avant la valeur préalablement fixée
ANC: numération absolue des neutrophiles; IQR: intervalle interquartile

¹ Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) a été administré dans la période suivant immédiatement la greffe (5 μ g/kg/jour) afin de minimiser le risque de neutropénie et d'infection.

² Dans les populations en intention de traiter, dans une analyse du scénario le plus défavorable, les patients chez qui la prise de greffe n'a pas été observée au jour 42 après la greffe pour les neutrophiles ou au jour 100 pour les plaquettes, y compris les patients chez qui la greffe n'a pas été réalisée ou chez qui la prise de greffe n'a pas été observée pour quelque raison que ce soit (NRM ou rechute avant la prise de greffe), ont été considérés comme en échec respectivement au jour 42 ou au jour 100.

³ Inclut 1 patient qui n'a pas reçu la greffe en raison d'un échec de l'expédition.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zemcelpro dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de GCSH chez des patients atteints d'hémopathies malignes (voir la rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Au moment de l'autorisation chez l'adulte, les données pédiatriques se limitent à 9/12 sujets de moins de 18 ans qui ont reçu une greffe de Zemcelpro pour le traitement de malignités myéloïdes à haut risque dans l'étude 007 (6 avec LMA, 3 avec SMD). Zemcelpro a entraîné une prise de greffe de 88,9 % et 77,8 % pour les neutrophiles et les plaquettes, respectivement, dans un délai médian de 21,5 et 48 jours.

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans les études cliniques, Zemcelpro a entraîné un chimérisme complet du donneur (défini comme ≥ 95 % de cellules d'origine du donneur) dans les cellules myéloïdes chez tous les patients, dès 0,5 mois après la greffe. Seuls les patients en phase de récurrence de la maladie ont par la suite présenté un chimérisme du donneur < 95 % lors d'analyses ultérieures. Conformément au temps plus long nécessaire à la reconstitution des lymphocytes T après la greffe, le chimérisme complet du donneur dans le sous-ensemble des lymphocytes T a été atteint un peu plus tard: 63 % et 88 % des patients ont atteint un chimérisme complet du donneur dans la population de lymphocytes T, respectivement à 0,5 mois et à 1 mois après la greffe.

5.3 Données de sécurité préclinique

La prise de greffe des cellules CD34+ traitées par UM171 après greffe primaire ou secondaire et la reconstitution hématologique pendant une durée maximale de 28 semaines chez des souris NSG immunodéprimées, ayant reçu jusqu'à 5 000 000 de cellules (équivalent à jusqu'à $2,5 \times 10^8$ cellules/kg chez l'homme, dépassant ainsi la dose humaine), n'a pas entraîné de toxicité indésirable.

Aucune étude de toxicité à doses répétées n'a été réalisée.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

L'analyse cytogénétique *in vitro* des cellules CD34+ expansées n'a révélé aucune modification chromosomique anormale dans les cellules expansées.

Compte tenu de la nature du produit, aucune étude non clinique n'a été réalisée sur la fertilité, la reproduction et le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diméthylsulfoxyde
Solution d'albumine humaine
Chlorure de magnésium (E511)
Chlorure de potassium (E508)
Acétates de sodium (E262)
Chlorure de sodium
Gluconate de sodium (E576)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Zemcelpro ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Cryoconservation: 1 an.

Une fois décongelé: 1 heure à 15 °C-30 °C.
Ne pas recongeler un médicament décongelé.

6.4 Précautions particulières de conservation

Zemcelpro doit être stocké et transporté dans la phase vapeur de l'azote liquide (≤ -150 °C) et doit rester congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt pour le traitement, afin de s'assurer que des cellules viables sont disponibles pour l'administration.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Zemcelpro est conditionné dans une poche de perfusion en éthylène-acétate de vinyle (EVA) (50 mL) à deux orifices contenant 20 mL de dispersion cellulaire.

Chaque poche de perfusion est placée dans un suremballage. Cette couche d'emballage secondaire en copolymère EVO est scellée deux fois. Chaque poche de perfusion dans un suremballage scellé est placée dans une cassette métallique. Les cassettes sont ensuite placées dans un modpak étiqueté à l'intérieur d'un conteneur cryogénique standard et contrôlé.

Une dose de traitement individuelle comprend jusqu'à huit (8) poches de perfusion de 20 mL chacune: jusqu'à quatre (4) poches de dorocubicel et quatre (4) poches de cellules CD34- non expansées.

Zemcelpro est également accompagné d'un tube cryogénique contenant l'échantillon de l'unité de sang de cordon ombilical d'origine pour la surveillance du chimérisme.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Zemcelpro doit être transporté au sein de l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Zemcelpro doit être transporté dans un conteneur maintenant le produit à une température inférieure à -150 °C et manipulé avec des vêtements et des gants de protection appropriés.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de la santé qui manipulent Zemcelpro doivent prendre les précautions nécessaires (port de gants, de vêtements de protection et d'une protection oculaire) pour éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

Zemcelpro est composé de deux (2) éléments de cellules hématopoïétiques allogènes:

- Dorocubicel (cellules CD34+ expansées)
- Cellules CD34- non expansées

Pour confirmer le nombre de poches de dorocubicel (1 à 4 poches) et le nombre de poches de cellules CD34- non expansées (toujours 4 poches) à perfuser, se référer à la prescription qui figure dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC). Le RfIC englobe les deux éléments.

Le dorocubicel est perfusé en premier, suivi des cellules CD34- non expansées. Il est recommandé de perfuser les cellules CD34- non expansées le même jour que le dorocubicel, au plus tard le lendemain.

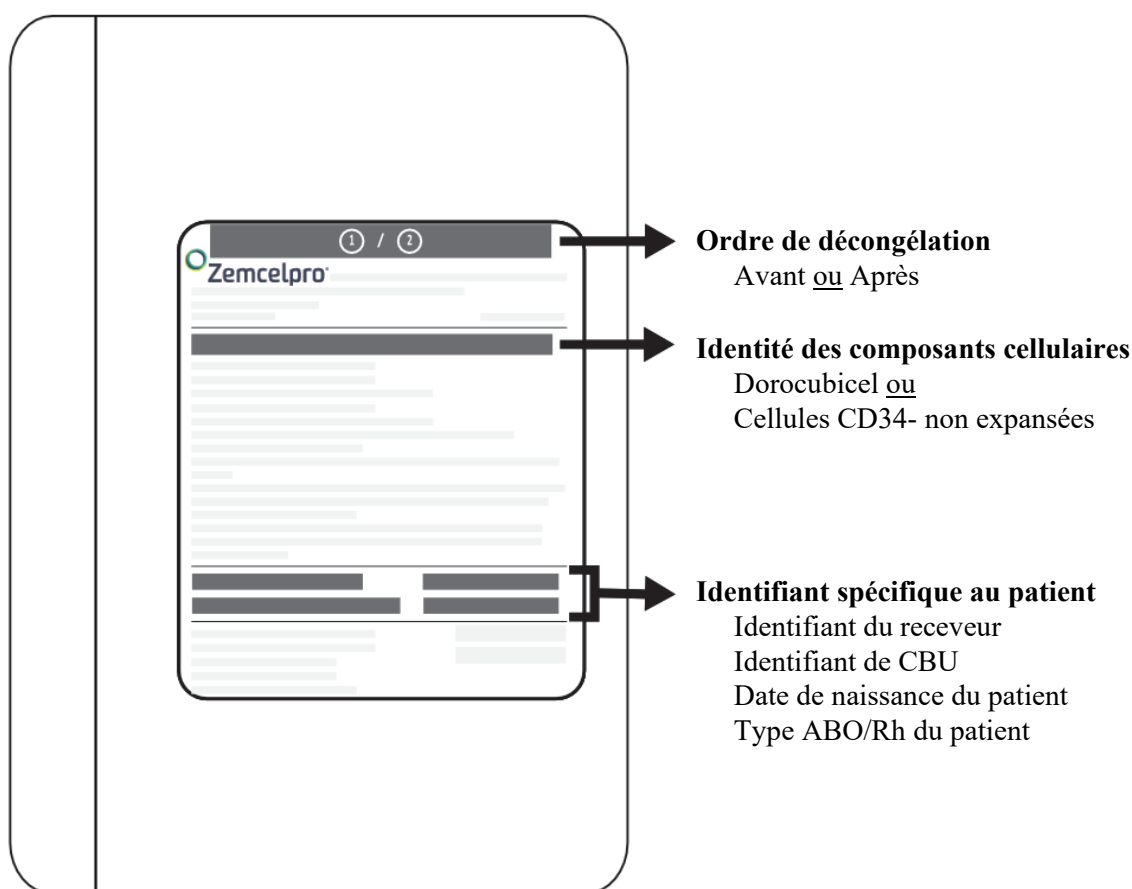
Coordonner le moment de la décongélation et de la perfusion de Zemcelpro de la manière suivante: confirmer à l'avance que le patient est prêt pour la perfusion et ajuster l'heure de début de la décongélation de Zemcelpro de manière à ce qu'il soit disponible au moment où le patient est prêt pour la perfusion.

Décongélation

Avant la décongélation de Zemcelpro, confirmer l'identité du patient et le nombre de poches à perfuser conformément au certificat de libération pour perfusion (RfIC). Décongeler toutes les poches

de dorocubicel prescrites avant les poches de cellules CD34- non expansées. Décongeler une (1) poche à la fois. Attendre qu'il soit établi que la poche précédente a été administrée en toute sécurité avant de décongeler la poche suivante.

Figure 1. Cassette de stockage Zemcelpro



- Récupérer la cassette de stockage dans le contenant cryogénique. Confirmer i) que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la cassette et ii) l'identité du composant cellulaire (dorocubicel ou cellules CD34- non expansées) (Figure 1).
- Après vérification de la cassette, retirer immédiatement la poche de perfusion de la cassette. Confirmer i) que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion et ii) l'identité du composant cellulaire (dorocubicel ou cellules CD34- non expansées) (Figure 2).
- Inspecter la/les poche(s) de perfusion pour s'assurer de l'absence de craquelure ou de fissure avant de décongeler. Si une poche est abîmée, ne pas l'utiliser pour la perfusion.
- Placer immédiatement la poche de perfusion dans son suremballage scellé au bain-marie à 37 °C. Lorsqu'une consistance semi-liquide est atteinte, commencer à malaxer doucement la poche jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace cristalline. La décongélation complète prend environ 2 à 5 minutes par poche.
- Retirer la poche et le suremballage du bain-marie. Une fois la poche de perfusion décongelée, elle doit être perfusée le plus rapidement possible. Zemcelpro s'est montré stable entre 15 °C et 30 °C pendant une heure. Ne pas diluer, rincer ou échantillonner Zemcelpro avant la perfusion.
- Si le produit n'est pas préparé au chevet du patient, il doit y être transporté à température ambiante dans une boîte/poche fermée pour le protéger pendant le transport.

Ne pas perfuser Zemcelpro si la poche de perfusion est endommagée, si elle fuit ou si elle semble abîmée.

Administration

Le nombre prescrit de poches de dorocubicel (1 à 4 poches) et de cellules CD34- non expansées (toujours 4 poches) doit être perfusé pour obtenir une dose unique de Zemcelpro. Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit être confirmé par les informations spécifiques au patient figurant sur le RfIC.

Le dorocubicel est perfusé en premier, suivi des cellules CD34- non expansées. Il est recommandé de perfuser les cellules CD34- non expansées le même jour que le dorocubicel, au plus tard le lendemain.

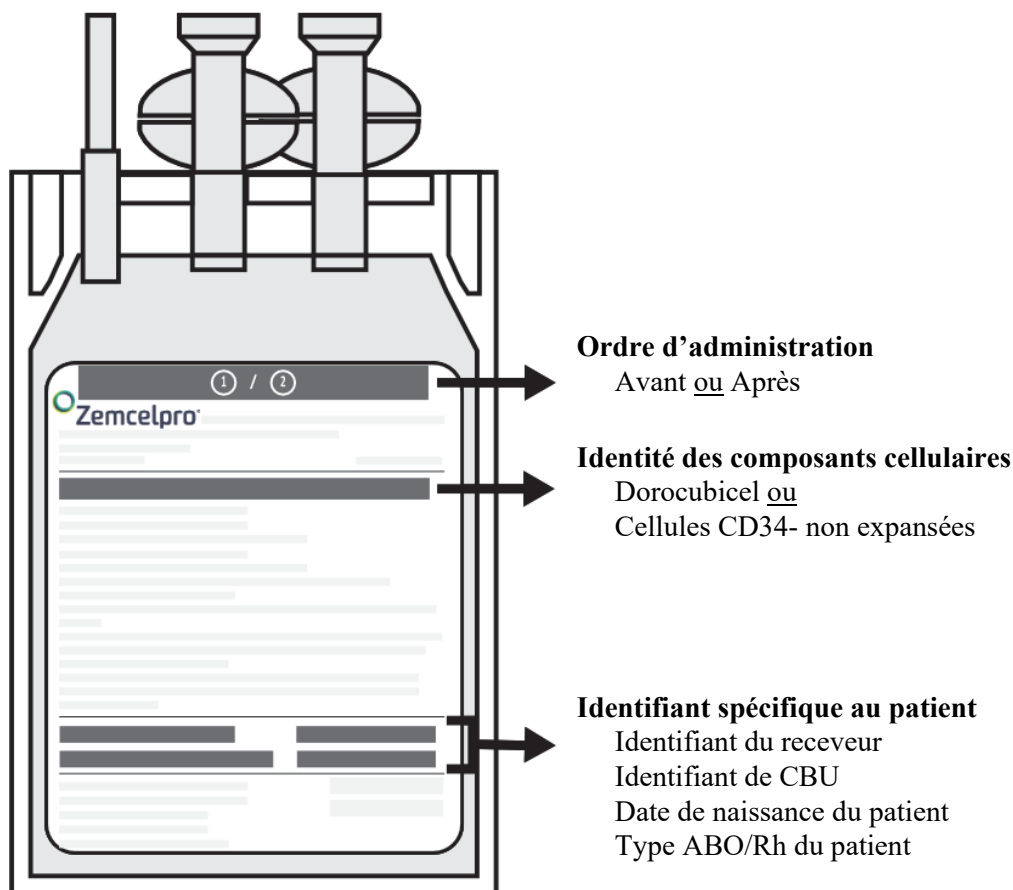
Si le dorocubicel n'est pas administré, les cellules CD34- non expansées ne doivent pas être perfusées afin d'éviter toute réaction immunitaire indésirable.

En cas de réaction à la perfusion, il est recommandé d'interrompre le traitement et d'instaurer des soins de soutien, si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Ne pas diluer, rincer ou échantillonner Zemcelpro avant la perfusion.

Voie intraveineuse uniquement. Un accès veineux central est recommandé pour la perfusion de Zemcelpro.

Figure 2. Pochette de perfusion de Zemcelpro



- Préparer le matériel de perfusion. Il est préférable d'utiliser une tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 µm). NE PAS utiliser de filtres de déleucocytation.
- Confirmer i) que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche et ii) l'identité du composant cellulaire (dorocubicel ou cellules CD34- non expansées) (Figure 2).
- Retirer le suremballage et inspecter le contenu de la poche de perfusion décongelée pour vérifier qu'il n'y a pas d'agrégats cellulaires visibles. Si des agrégats cellulaires visibles sont présents,

mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits agrégats cellulaires devraient se disperser après un léger mélange manuel. Les agrégats restants sont éliminés efficacement par filtration avant la perfusion.

- La poche décongelée et inspectée doit être perfusée rapidement, à raison d'environ 10 à 20 mL par minute, par flux gravitationnel. Zemcelpro est stable entre 15 °C et 30 °C jusqu'à 1 heure après la fin de la décongélation.
 - Avant la perfusion, amorcer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.
 - Utiliser tout le contenu de la poche de perfusion (20 mL par poche).
 - Rincer deux fois la poche de perfusion avec 10 mL à 30 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection en inversant l'amorçage pour s'assurer que la totalité des cellules est perfusée dans l'organisme du patient.
- La procédure de perfusion doit être répétée pour les autres poches. Attendre qu'il soit établi que la poche précédente a été administrée en toute sécurité avant de perfuser la poche suivante.

Ne pas perfuser Zemcelpro si la poche de perfusion est endommagée, si elle fuit ou si elle semble abîmée.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, suivre les lignes directrices locales relatives à la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Zemcelpro doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Zemcelpro (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales de manipulation de matériel d'origine humaine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1960/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Centre C3i Inc.
5415, Boulevard de l'Assomption
Montréal, Qc, H1T 2M4, Canada

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies à l'article 9 du Règlement (CE) n° 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre des PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Zemcelpro chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques après un conditionnement myéloablatif et pour lesquels aucun autre type de cellules de donneur approprié n'est disponible, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats finaux de l'étude ECT-001-CB.002: étude ouverte de phase II sur la greffe de sang de cordon expansé avec ECT-001 chez des patients atteints de leucémie aiguë/myélodysplasie à haut risque.	28 février 2026
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Zemcelpro chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques après un conditionnement myéloablatif et pour lesquels aucun autre type de cellules de donneur approprié n'est disponible, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats finaux de l'étude ECT-001-CB.004: étude ouverte de phase II sur la greffe de sang de cordon expansé avec ECT-001 chez des patients atteints de leucémie aiguë/myélodysplasie à haut risque ou très haut risque.	31 août 2026
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Zemcelpro chez les patients âgés de 18 à 21 ans atteints de tumeurs hématologiques malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques après un conditionnement myéloablatif et pour lesquels aucun autre type de cellules de donneur approprié n'est disponible, le titulaire de l'AMM doit effectuer et soumettre les résultats de l'analyse du sous-groupe des patients âgés de 18 à 21 ans de l'étude ECT-001-CB.010: essai prospectif randomisé de phase II de greffe de cellules souches allogéniques issues de sang de cordon expansé avec ECT-001-CB sans sérothérapie par rapport à une autre source de cellules souches chez des patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde aiguë à haut risque/réfractaire/récidivante, mené selon un protocole convenu.	30 juin 2030
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Zemcelpro ainsi que d'évaluer plus avant les paramètres de dose utilisés chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë/SMD à haut risque et très haut risque, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude ECT-001-CB.011: étude de phase III multicentrique, prospective, randomisée et ouverte sur la greffe d'ECT-001-CB (sang de cordon expansé avec ECT-001) par rapport à la meilleure alternative de greffe de cellules souches allogéniques (Haplo, MMUD) chez des patients atteints de leucémie aiguë/myélodysplasie à haut risque, menée selon un protocole convenu.	30 juin 2030
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Zemcelpro chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques après un conditionnement myéloablatif et pour lesquels aucun autre type de cellules de donneur appropriées n'est disponible, le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude prospective non interventionnelle basée sur les données d'un registre et évaluer les paramètres de dose recueillis pour le lot de Zemcelpro fabriqué pour chaque patient participant à l'étude, conformément à un protocole convenu.	30 juin 2031

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE SUR LE MODPAK COUVRANT LES DEUX COMPOSANTS CELLULAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine prélevées sur un don de sang de cordon ombilical. Le médicament contient deux composants cellulaires:

- 1) dorocubichel (cellules CD34+ expansées) contenant $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL, dispersion pour perfusion
- 2) composant cellulaire CD34- non expansé contenant $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: solution d'albumine humaine, diméthylsulfoxyde, chlorure de sodium, chlorure de potassium (E508), gluconate de sodium (E576), acétates de sodium (E262) et chlorure de magnésium (E511). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Emballage combiné contenant jusqu'à 4 poches de cellules CD34+ expansées et 4 poches de cellules CD34- non expansées.

Volume: 20 mL par poche.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse via un cathéter veineux central

Administrer en perfusion intraveineuse par flux gravitationnel.

Ne pas utiliser de filtres de déleucocytation.

Connecter la poche de perfusion à la tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 μ m).

Confirmer que l'identité du patient correspond à la poche de perfusion avant la perfusion.

Lire la notice avant utilisation.

Administrer d'abord toutes les poches de dorocubichel

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Une fois le produit décongelé, la durée de conservation est d'une heure entre 15 °C et 30 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver et transporter à une température inférieure à -150 °C. Ne pas décongeler le produit jusqu'à utilisation. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1960/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Identifiant du receveur:	Date de naissance:
Identifiant de CBU:	ABO/Rh:
Lot:	

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE (CASSETTE MÉTALLIQUE)

DOROCUBICEL (CELLULES CD34+ EXPANSÉES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Dorocubicel (cellules CD34+ expansées), contenant $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34 viables/mL, dispersion pour perfusion

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: solution d'albumine humaine, diméthylsulfoxyde, chlorure de sodium, chlorure de potassium (E508), gluconate de sodium (E576), acétates de sodium (E262) et chlorure de magnésium (E511). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Poche X/4 contenant des cellules CD34+ expansées

Volume: 20 mL par poche.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse via un cathéter veineux central

Administer sous forme de perfusion intraveineuse par flux gravitationnel

Ne pas utiliser de filtres de déleucocytation.

Connecter la poche de perfusion à la tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 μm).

Confirmer que l'identité du patient correspond à la poche de perfusion avant la perfusion.

Lire la notice avant utilisation.

Administer EN PREMIER

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Une fois le produit décongelé, la durée de conservation est d'une heure entre 15 °C et 30 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver et transporter à une température inférieure à -150 °C. Ne pas décongeler le produit jusqu'à utilisation. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1960/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Identifiant du receveur:	Date de naissance:
Identifiant de CBU:	ABO/Rh:
Lot:	

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE (CASSETTE MÉTALLIQUE)

ÉLÉMENT CONTENANT LES CELLULES CD34- NON EXPANSÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composant cellulaire CD34- non expansé contenant $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: solution d'albumine humaine, diméthylsulfoxyde, chlorure de sodium, chlorure de potassium (E508), gluconate de sodium (E576), acétates de sodium (E262) et chlorure de magnésium (E511). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

Poche X/4 contenant des cellules CD34- non expansées

Volume: 20 mL par poche.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse via un cathéter veineux central

Administrar sous forme de perfusion intraveineuse par flux gravitationnel

Ne pas utiliser de filtres de déleucocytation.

Connecter la poche de perfusion à la tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 μ m).

Confirmer que l'identité du patient correspond à la poche de perfusion avant la perfusion.

Lire la notice avant utilisation.

Administrar APRÈS avoir terminé l'administration de toutes les poches de dorocubicel.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Une fois le produit décongelé, la durée de conservation est d'une heure entre 15 °C et 30 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver et transporter à une température inférieure à -150 °C. Ne pas décongeler le produit jusqu'à utilisation. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1960/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Identifiant du receveur:	Date de naissance:
Identifiant de CBU:	ABO/Rh:
Lot:	

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DE LA POCHE DE PERFUSION – DOROCUBICEL (CELLULES CD34+ EXPANSÉES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Dorocubicel (cellules CD34+ expansées) contenant $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL, dispersion pour perfusion

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: solution d'albumine humaine, diméthylsulfoxyde, chlorure de sodium, chlorure de potassium (E508), gluconate de sodium (E576), acétates de sodium (E262) et chlorure de magnésium (E511). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

1 poche sur 4 poches de dorostatel
20 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse via un cathéter veineux central. Administrer sous forme de perfusion intraveineuse par flux gravitationnel

Ne pas utiliser de filtres de déleucocytation.

Connecter la poche de perfusion à la tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 μm).

Confirmer que l'identité du patient correspond à la poche de perfusion avant la perfusion.

Lire la notice avant utilisation.

Administrer en premier

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Une fois le produit décongelé, la durée de conservation est d'une heure entre 15 °C et 30 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver et transporter à une température inférieure à -150 °C. Ne pas décongeler le produit jusqu'à utilisation. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1960/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Identifiant du receveur:	Date de naissance:
Identifiant de CBU:	ABO/Rh:
Lot:	

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DE LA POCHE DE PERFUSION – COMPOSANT DES CELLULES CD34 NON EXPANSÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Composant cellulaire CD34- non expansé contenant $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL, dispersion pour perfusion

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: solution d'albumine humaine, diméthylsulfoxyde, chlorure de sodium, chlorure de potassium (E508), gluconate de sodium (E576), acétates de sodium (E262) et chlorure de magnésium (E511). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

1 poche sur 4 de cellules CD34- non expansées
20 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse via un cathéter veineux central

Administrar sous forme de perfusion intraveineuse par flux gravitationnel

Ne pas utiliser de filtres de déleucocytation.

Connecter la poche de perfusion à la tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 μ m).

Confirmer que l'identité du patient correspond à la poche de perfusion avant la perfusion.

Lire la notice avant utilisation.

Administrar APRÈS avoir terminé l'administration de toutes les poches de dorocubicel.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Une fois le produit décongelé, la durée de conservation est d'une heure entre 15 °C et 30 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver et transporter à une température inférieure à -150 °C. Ne pas décongeler le produit jusqu'à utilisation. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1960/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Identifiant du receveur:	Date de naissance:
Identifiant de CBU:	ABO/Rh:
Lot:	

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet

B. NOTICE

Notice: Information du patient

**Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL,
dispersion pour perfusion
dorocubichel/cellules CD34- non expansées**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Zemcelpro et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zemcelpro
3. Comment prendre Zemcelpro
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Zemcelpro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zemcelpro et dans quels cas est-il utilisé

Zemcelpro est une thérapie cellulaire fabriquée à partir de sang. Ce médicament est fabriqué spécifiquement pour vous à partir de cellules souches sanguines humaines (cellules du sang qui peuvent se transformer en n'importe quel autre type de cellule sanguine) prélevées dans un don de sang de cordon ombilical. Le médicament contient la substance active dorocubichel ainsi que des cellules de donneur inchangées (appelées cellules CD34-).

Zemcelpro est utilisé pour traiter les adultes atteints de cancers du sang qui ont besoin d'une greffe de cellules souches sanguines après une chimiothérapie et qui n'ont pas de donneur compatible disponible.

Comment Zemcelpro agit-il?

Les cellules souches sanguines contenues dans ce médicament sont modifiées et multipliées en laboratoire. Cela permet de s'assurer qu'elles agissent de manière optimale pour traiter votre maladie. Avant de recevoir ce médicament, vous suivrez une chimiothérapie pour détruire les cellules cancéreuses dans votre sang. Lorsque vous recevrez Zemcelpro, les nouvelles cellules souches contenues dans ce médicament remplaceront vos propres cellules souches. Cela aidera votre système immunitaire (les défenses naturelles de votre corps) à vous protéger contre le cancer du sang ou à le combattre.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de Zemcelpro ou sur la raison pour laquelle il vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zemcelpro

Ne prenez jamais Zemcelpro

- Si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- Si vous ne parvenez pas à tolérer une chimiothérapie appropriée avant de recevoir Zemcelpro.

Avertissements et précautions

Zemcelpro est fabriqué spécifiquement pour vous à partir de cellules sanguines de donneur et ne doit être administré qu'à vous.

Avant de recevoir Zemcelpro, informez votre médecin si

- vous remarquez que les symptômes de votre cancer s'aggravent (tels que de la fièvre, une sensation de faiblesse, un saignement des gencives ou des ecchymoses);
- vous présentez des signes d'infection (tels que de la fièvre, une toux, des frissons, des maux de gorge).

Votre médecin examinera vos poumons et votre cœur, mesurera votre pression artérielle et effectuera des analyses de sang pour vérifier votre état de santé général et si votre leucémie (cancer du sang) s'aggrave.

Pendant ou après l'administration de Zemcelpro

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets suivants:

- Oppression thoracique, toux, difficultés à avaler, vertiges, accélération du rythme cardiaque, gonflement, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer, pendant ou après l'utilisation de ce médicament. Il peut s'agir de symptômes d'une réaction allergique grave ou d'une réaction liée à la perfusion qui peut justifier une pause ou un arrêt du traitement (voir rubrique 3 - Comment Zemcelpro est-il administré).
- Fièvre, qui peut être le symptôme d'une infection. Prenez votre température deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines après le traitement par Zemcelpro. Si votre température est élevée, consultez immédiatement votre médecin, car certaines infections peuvent mettre votre vie en danger.
- Diarrhée, fièvre, éruption cutanée, prise de poids inexpliquée ou yeux jaunes (jaunisse). Il peut s'agir de symptômes d'affections graves appelées maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ou syndrome de prise de greffe. Ils peuvent mettre la vie en danger et un traitement supplémentaire peut être nécessaire.
- Sensation générale de malaise, gonflement des ganglions, perte de poids ou jaunissement de la peau et des yeux. Il peut s'agir de symptômes d'un cancer secondaire, tel qu'un trouble lymphoprolifératif post-transplantation. Votre médecin peut vous faire passer des tests supplémentaires.
- L'essoufflement, les douleurs thoraciques, la fièvre, la présence de sang dans les expectorations peuvent être les signes d'une hémorragie alvéolaire pulmonaire (HAP). La HAP peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter un traitement supplémentaire.
- L'essoufflement, la toux et la fièvre peuvent être les signes d'une pneumopathie (inflammation des poumons). La pneumopathie, y compris la pneumonie organisée cryptogénique (POC) et le syndrome pulmonaire idiopathique (SPI), peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter un traitement supplémentaire.
- Les infections récurrentes peuvent être le signe d'une hypogammaglobulinémie qui peut nécessiter un traitement supplémentaire.
- Une jaunisse, une sensibilité du foie (sous les côtes droites), la présence de liquide dans l'abdomen et une prise de poids soudaine peuvent être les signes d'une maladie veino-occlusive qui peut nécessiter un traitement spécifique.
- Des vomissements, une diarrhée sanglante, des maux d'estomac, une fièvre, des frissons et des maux de tête peuvent être les signes d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU).
- Des saignements ou des infections graves ou qui surviennent fréquemment peuvent être les signes d'un rejet de greffe, une affection potentiellement mortelle qui nécessite une attention particulière.

Zemcelpro est fabriqué à partir de dons de sang humain. Bien que le risque soit faible, il y a eu des cas de transmission de certains virus (tels que le VIH, l'hépatite B ou C) par des produits sanguins humains, qui peuvent également exposer les receveurs à des risques théoriques liés au donneur (par exemple des tumeurs malignes ou des maladies génétiques). Les donneurs humains et les dons de sang sont tous deux soumis à des tests de dépistage des virus afin de réduire le risque de transmission. Si vous avez des inquiétudes concernant ce risque, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin surveillera régulièrement votre numération sanguine après avoir reçu Zemcelpro, car il est possible que le nombre de cellules sanguines et d'autres composants du sang diminue.

Consultez votre médecin avant d'envisager un don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Zemcelpro n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. En effet, les données sont insuffisantes pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Zemcelpro

Avant de recevoir Zemcelpro, informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des vaccins vivants et des médicaments obtenus sans ordonnance. En effet, certains médicaments peuvent modifier le mode d'action de Zemcelpro.

Grossesse et allaitement

Zemcelpro est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Les effets de Zemcelpro pendant la grossesse ne sont pas connus. Ce médicament peut nuire à votre enfant à naître ou à votre nouveau-né/nourrisson.

- Si vous entamez une grossesse ou si vous pensez être enceinte après un traitement par ce médicament, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, un test de grossesse vous sera proposé avant le début du traitement. Zemcelpro ne doit être administré que si le résultat montre que vous n'êtes pas enceinte.

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Ce médicament peut être nocif pour le nourrisson.

Contraception

Des méthodes efficaces de contraception doivent être utilisées chez les hommes et les femmes en âge de procréer qui ont reçu Zemcelpro. Parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne sait pas si Zemcelpro a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les médicaments utilisés en association avec Zemcelpro peuvent entraîner une fatigue ou une baisse de la vigilance. Abstenez-vous de conduire et de vous engager dans des occupations ou activités périlleuses, telles que l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses, au cours de cette période initiale.

Zemcelpro contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient 477 mg de sodium par dose. Cela équivaut à 24 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé pour un adulte. Vous devez faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la période de perfusion.

Ce médicament contient moins de 1,3 mmol de potassium (50 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans potassium».

Ce médicament contient également du DMSO qui peut provoquer de graves réactions d'hypersensibilité.

3. Comment prendre Zemcelpro

Zemcelpro est administré par un médecin dans un centre de greffe qualifié.

Zemcelpro est un traitement administré une seule fois. Avant de vous administrer Zemcelpro, votre médecin vous donnera un traitement dit de conditionnement pour préparer votre corps à la greffe de cellules souches.

D'autres médicaments pourront vous être administrés dans les 30 à 60 minutes précédant l'administration de Zemcelpro. afin de prévenir les réactions à la perfusion et la fièvre (voir rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zemcelpro). Il pourra s'agir d'antipyrétiques (contre la fièvre), d'antagonistes de l'histamine (contre les allergies) et d'antiémétiques (contre les nausées et les vomissements). Il pourra également s'agir de corticoïdes pour réduire la possibilité d'une réaction à la perfusion.

Comment Zemcelpro vous sera administré

- Votre médecin vérifiera que l'identifiant individuel figurant sur les poches de perfusion de Zemcelpro correspond à vos données.
- Votre médecin vous administrera ce médicament sous forme de perfusion (goutte à goutte) par l'intermédiaire d'un tube inséré dans une veine.
- Vous recevrez 1 à 4 poches contenant la substance active (dorocubichel), composée de cellules cultivées et multipliées en laboratoire. Il s'agit du composant expansé. Il sera suivi de 4 poches de cellules du donneur inchangées (composant non expansé). La durée de la perfusion peut varier, mais en général, chaque poche est perfusée en moins de 15 minutes.
- Pendant la perfusion, votre médecin vérifiera si vous avez des difficultés à respirer ou des vertiges (symptômes possibles d'une réaction allergique) (voir rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zemcelpro). Dans certains cas, la perfusion de Zemcelpro pourra être interrompue.

Après l'utilisation de Zemcelpro

Dans le cadre de la procédure de greffe, vous recevrez des médicaments pour réduire le risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), une complication qui survient lorsque les cellules souches du sang du cordon ombilical reconnaissent le corps du patient comme étranger et l'attaquent. Dans un premier temps, ces médicaments pourront être administrés par un cathéter veineux central (un tube fin inséré dans une grosse veine, également appelé cathéter central), puis être remplacés par des comprimés lorsque vous pourrez les prendre par voie orale.

On vous donnera également des médicaments pour aider vos cellules sanguines à se rétablir le plus rapidement possible et pour inciter la moelle osseuse à produire des globules blancs, qui sont nécessaires pour combattre et prévenir les infections. Ces médicaments vous seront administrés par l'intermédiaire de votre cathéter central ou sous forme d'injection sous la peau le lendemain de l'administration de Zemcelpro. Vous continuerez de les recevoir quotidiennement jusqu'à ce que les niveaux de vos globules blancs reviennent à la normale.

Avant et après l'administration de Zemcelpro

Votre médecin vous recommandera de rester à l'hôpital la semaine précédant la perfusion pour recevoir le traitement de conditionnement, ainsi que pendant 3 à 4 semaines suivant l'administration de Zemcelpro. Après votre séjour à l'hôpital, votre médecin vous demandera de vous présenter à des

visites de suivi régulières. Ainsi, il pourra vérifier l'efficacité de votre traitement et vous aider en cas d'effets indésirables.

Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin ou l'hôpital dès que possible pour le reprogrammer.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Avant de commencer le traitement, votre médecin discutera avec vous des risques liés à l'utilisation de ce médicament.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants après la perfusion de Zemcelpro.

Très fréquents: *pouvant toucher plus d'une personne sur 10*

- Nombre anormalement bas de lymphocytes (lymphopénie), un type de globules blancs, susceptible d'augmenter le risque d'infection
- Faible nombre de globules rouges (anémie). Les signes sont notamment une pâleur de la peau, une faiblesse et un essoufflement
- Nombre anormalement bas de neutrophiles (neutropénie), un type de globules blancs, susceptible d'augmenter le risque d'infection
- Faible nombre de plaquettes sanguines, composants qui aident le sang à coaguler (thrombocytopénie). Les signes sont notamment des saignements et des hématomes excessifs ou prolongés
- Faible taux de globules blancs (leucopénie)
- Taux anormalement bas de neutrophiles avec fièvre (neutropénie fébrile)
- Maladie du greffon contre l'hôte (affection dans laquelle les cellules greffées attaquent les cellules de votre corps). Les symptômes sont notamment des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements, des diarrhées y compris des selles sanguinolentes
- Infections fréquentes et persistantes dues à une diminution des anticorps dans le sang (hypogammaglobulinémie)
- Syndrome de prise de greffe (complication associée aux greffes de cellules souches). Les symptômes sont notamment une toux, une fièvre, un essoufflement, une éruption cutanée
- Infections causées par des bactéries
- Infections causées par des virus
- Pneumopathie (infection des poumons) entraînant un essoufflement, des douleurs thoraciques, de la fièvre et de la toux
- Tension artérielle élevée (hypertension)

Autres effets indésirables éventuels

D'autres effets indésirables sont mentionnés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent sévères ou graves, informez-en immédiatement votre médecin.

Fréquents: *pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10*

- Diarrhée
- Nausées
- Douleurs buccales, saignements dans la bouche, inflammation des gencives (stomatite)
- Douleurs abdominales
- Fièvre (pyrexie)
- Fatigue
- Affection hépatique bloquant les vaisseaux sanguins (maladie veino-occlusive du foie). Les symptômes comprennent une jaunisse, une sensibilité du foie (sous les côtes du côté droit), du liquide dans l'abdomen, une prise de poids

- Infections causées par un champignon
- Résultats anormaux aux analyses sanguines (faible nombre de lymphocytes CD34 - diminution des lymphocytes CD4, faible taux d'immunoglobulines - diminution des immunoglobulines)
- Taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase). Ces signes indiquent que votre foie ne fonctionne pas normalement
- Appétit diminué
- Niveaux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Faibles taux sanguins de potassium (hypokaliémie) et de phosphore (hypophosphatémie). Ces signes indiquent que les reins ne fonctionnent peut-être pas normalement
- Douleurs osseuses
- Faiblesse musculaire
- Taux élevé et incontrôlé de globules blancs (trouble lymphoprolifératif post-transplantation). Signes possibles de gonflement des ganglions lymphatiques, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, fatigue, malaise général
- Maux de tête
- Insuffisance rénale aiguë. Les signes d'un mauvais fonctionnement des reins sont notamment les suivants: peu ou pas d'urine, gonflement des jambes et des pieds, fatigue, essoufflement, confusion, nausées
- Inflammation de la vessie entraînant des saignements (cystite hémorragique). Les symptômes sont notamment les suivants: présence de sang dans les urines, de caillots de sang dans les urines, mictions douloureuses, fièvre, envie impérieuse ou incapacité d'uriner
- Inflammation des poumons (pneumopathie organisée cryptogénique - POC). Les symptômes sont notamment les suivants: essoufflement, toux sèche, fièvre, fatigue, perte d'appétit
- Saignement du nez (épistaxis)
- Saignement dans les poumons (hémorragie alvéolaire pulmonaire - HAP). Les symptômes sont notamment les suivants: toux, fièvre, douleurs thoraciques, crachats de sang
- Blocage de la circulation sanguine dans les poumons (embolie pulmonaire). Les signes sont notamment les suivants: essoufflement soudain, douleurs thoraciques, anxiété, fièvre, toux
- Éruption cutanée (éruption maculo-papulaire)
- Atteinte des plus petits vaisseaux sanguins (microangiopathie). Les symptômes sont notamment les suivants: douleurs thoraciques, gêne, essoufflement, fatigue
- Échec de la greffe (rejet de greffe). Les symptômes sont notamment les suivants: saignements ou infections graves ou fréquents
- Des vomissements, une diarrhée sanglante, des maux d'estomac, une fièvre, des frissons et des maux de tête peuvent être les signes d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Peu fréquents: *pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100*

- La fatigue ou la faiblesse, la pâleur de la peau et la propension aux ecchymoses ou aux saignements peuvent être les signes d'un faible taux de cellules sanguines ou de la présence de petits caillots sanguins (anémie hémolytique auto-immune, cytopénie, microangiopathie thrombotique)
- Douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier, inflammation ou faiblesse cardiaque et essoufflement (angine de poitrine, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, péricardite, dysfonctionnement du ventricule droit)
- Des infections fréquentes, de la fatigue et une propension aux ecchymoses ou aux saignements peuvent indiquer une insuffisance de la moelle osseuse ou des gènes cellulaires anormaux (aplasie, anomalie cytogénétique)
- Perte d'audition (hypoacousie)
- La fatigue ou la faiblesse et l'envie de sel peuvent être les signes de faibles niveaux d'hormones sécrétées par la glande située au-dessus des reins (insuffisance surrénale)
- Les douleurs ou crampes abdominales, la diarrhée ou la constipation, la perte de poids ou le manque d'appétit peuvent être les signes de problèmes intestinaux (sténose anale, colite, entérocolite, perforation jéjunale, malabsorption, pneumatose intestinale)

- Gonflement, fatigue et douleur de la bouche et de la muqueuse intestinale (œdème généralisé, malaise, inflammation des muqueuses)
- Les yeux jaunes (jaunisse) et les urines foncées peuvent être les signes d'hyperbilirubinémie
- Modification des tests sanguins ou de la fonction pulmonaire ou cardiaque (augmentation de la bilirubinémie, diminution de la bilirubinémie, diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, test CMV positif, prolongation de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, diminution de l'hémoglobine, diminution de la numération des neutrophiles)
- La soif ou la bouche sèche, les vertiges ou la confusion, les maux de tête ou les nausées peuvent être les signes d'une insuffisance de liquides dans le corps ou d'un faible taux sel dans le sang (déshydratation, hyponatrémie)
- Cellules cutanées mourantes ou rhabdomyolyse (nécrose des tissus mous)
- La faiblesse ou l'engourdissement soudain, les difficultés à parler ou à comprendre, la confusion peuvent indiquer un accident vasculaire cérébral ou des troubles des fonctions cérébrales (accident cérébro-vasculaire, encéphalopathie)
- Confusion, désorientation ou pensées/comportements répétitifs (délire, troubles obsessionnels compulsifs)
- Le gonflement, la baisse du débit urinaire, l'hypertension artérielle peuvent être les signes de petits caillots endommageant les reins (microangiopathie thrombotique avec atteinte rénale)
- L'essoufflement, la douleur thoracique ou la toux peuvent indiquer une inflammation pulmonaire, la présence de liquide dans les poumons ou un collapsus pulmonaire [syndrome de pneumonie idiopathique (pneumonie), infiltration pulmonaire, pneumothorax]
- Une peau rouge et enflammée, une sensation de démangeaison ou de brûlure, une éruption peuvent être les signes d'un eczéma, d'une dermatite acnéiforme, d'un prurit
- Ablation chirurgicale de tout ou partie du côlon (colectomie)
- Les vertiges, la fatigue, la vision floue et un gonflement localisé, la présence d'une masse ou des ecchymoses peuvent être les signes de troubles de la tension artérielle non spécifiques, d'hématomes, d'hypotension, d'hypotension orthostatique

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à l'Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zemcelpro

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins et aux pharmaciens.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la poche de perfusion après «EXP».

Conserver et transporter à une température inférieure à -150 °C. Ne pas décongeler le produit avant qu'il ne soit prêt à être utilisé. À utiliser dans l'heure qui suit la décongélation. Une fois décongelé, le produit ne doit pas être recongelé.

Ne pas utiliser ce médicament si la poche de perfusion est endommagée ou si elle fuit.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Il convient de suivre les lignes directrices locales relatives à la manipulation des déchets biologiques pour les médicaments usagés ou les déchets.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zemcelpro

Zemcelpro est une thérapie par cellules souches et progénitrices hématopoïétiques allogènes cryoconservées contenant deux composants cellulaires, à savoir le composant expansé et le composant non expansé, tous deux dérivés de la même unité de sang de cordon ombilical (CBU) spécifique au patient.

- Le composant expansé, appelé dorocubiciel, qui correspond aux cellules CD34+ expansées, est composé de la fraction CD34+ expansée *ex vivo* en présence d'UM171. Ce composant est conditionné dans un maximum de quatre poches contenant au moins $0,23 \times 10^6$ cellules CD34+ viables/mL en suspension dans une solution de diméthylsulfoxyde (DMSO).
- Le composant non expansé, appelé cellules CD34- non expansées, est composé de la fraction CD34- dont les cellules CD3+ constituent la fraction active. Ce composant est conditionné dans quatre poches contenant au moins $0,53 \times 10^6$ cellules CD3+ viables/mL en suspension dans une solution de diméthylsulfoxyde (DMSO).

Les autres ingrédients sont une solution de sérum-albumine humaine, du diméthylsulfoxyde, du chlorure de sodium, du chlorure de potassium (E508), du gluconate de sodium (E576), des acétates de sodium (E262) et du chlorure de magnésium (E511). Voir rubrique 2, «Zemcelpro contient du sodium, du potassium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)».

Comment se présente Zemcelpro et contenu de l'emballage extérieur

Zemcelpro est une dispersion cellulaire pour perfusion intraveineuse.

Le composant de cellules CD34+ expansées est une dispersion de cellules incolore à jaunâtre. Le composant des cellules CD34- non expansées est une dispersion de cellules rougeâtre.

Zemcelpro est fourni sous la forme d'une dose de traitement individuelle comprenant jusqu'à huit (8) poches de perfusion de 20 mL chacune, quatre (4) poches de cellules CD34- non expansées et jusqu'à quatre (4) poches de dorocubiciel.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irlande

Tél.: 353 1 905 3140

E-mail: info@cordexbio.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <https://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Zemcelpro doit être transporté au sein de l'établissement de santé dans des conteneurs fermés, résistants et étanches.

Zemcelpro doit être transporté dans un conteneur maintenant le produit à une température inférieure à -150 °C et manipulé avec des vêtements et des gants de protection appropriés.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de la santé qui manipulent Zemcelpro doivent prendre les précautions nécessaires (port de gants, de vêtements de protection et d'une protection oculaire) pour éviter la transmission potentielle de maladies infectieuses.

Préparation avant l'administration

Zemcelpro est composé de deux (2) éléments de cellules hématopoïétiques allogènes:

- Dorocubichel (cellules CD34+ expansées)
- Cellules CD34- non expansées

La confirmation du nombre de poches de dorocubichel (1 à 4 poches) et du nombre de poches de cellules CD34- non expansées (toujours 4 poches) à perfuser, doit être faite en se référant à la prescription qui figure dans le certificat de libération pour perfusion (RfIC). Le RfIC englobe les deux éléments.

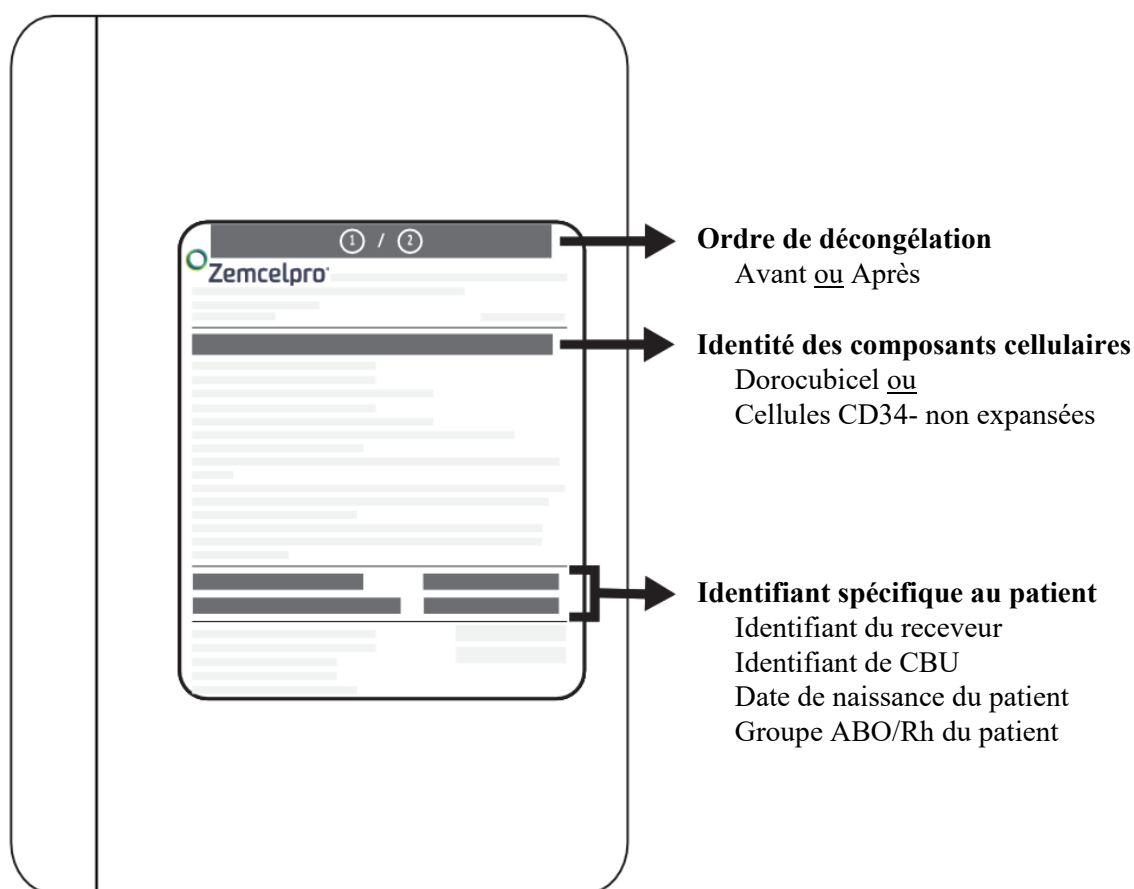
Le dorocubichel est perfusé en premier, suivi des cellules CD34- non expansées. Il est recommandé de perfuser les cellules CD34- non expansées le même jour que le dorocubichel, au plus tard le lendemain.

Coordonner le moment de la décongélation et de la perfusion de Zemcelpro de la manière suivante: confirmer à l'avance que le patient est prêt pour la perfusion et ajuster l'heure de début de la décongélation de Zemcelpro de manière à ce qu'il soit disponible au moment où le patient est prêt pour la perfusion.

Décongélation

Avant la décongélation de Zemcelpro, confirmer l'identité du patient et le nombre de poches à perfuser conformément au certificat de libération pour perfusion (RfIC). Décongeler toutes les poches de dorocubichel prescrites avant les poches de cellules CD34- non expansées. Décongeler une (1) poche à la fois. Attendre qu'il soit établi que la poche précédente a été administrée en toute sécurité avant de décongeler la poche suivante.

Figure 1. Cassette de stockage Zemcelpro



- Récupérer la cassette de stockage dans le contenant cryogénique. Confirmer i) que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la cassette et ii) l'identité du composant cellulaire (dorocubiciel ou cellules CD34- non expansées) (Figure 1).
- Après vérification de la cassette, retirer immédiatement la poche de perfusion de la cassette. Confirmer i) que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche de perfusion et ii) l'identité du composant cellulaire (dorocubiciel ou cellules CD34- non expansées) (Figure 2).
- Inspecter la/les poche(s) de perfusion pour s'assurer de l'absence de craquelure ou de fissure avant de décongeler. Si une poche est abîmée, ne pas l'utiliser pour la perfusion.
- Placer immédiatement la poche de perfusion dans son suremballage scellé au bain-marie à 37 °C. Lorsqu'une consistance semi-liquide est atteinte, commencer à malaxer doucement la poche jusqu'à ce qu'il ne reste plus de glace cristalline. La décongélation complète prend environ 2 à 5 minutes par poche.
- Retirer la poche du bain-marie. Une fois la poche de perfusion décongelée, elle doit être perfusée le plus rapidement possible. Zemcelpro s'est montré stable entre 15 °C et 30 °C pendant une heure. Ne pas diluer, rincer ou échantillonner Zemcelpro avant la perfusion.
- Si le produit n'est pas préparé au chevet du patient, il doit y être transporté à température ambiante dans une boîte/poche fermée pour le protéger pendant le transport.

Ne pas perfuser Zemcelpro si la poche de perfusion est endommagée, si elle fuit ou si elle semble abîmée.

Administration

Le nombre prescrit de poches de dorocubiciel (1 à 4 poches) et de cellules CD34- non expansées

(toujours 4 poches) doit être perfusé pour obtenir une dose unique de Zemcelpro. Le nombre total de poches de perfusion à administrer doit être confirmé par les informations spécifiques au patient figurant sur le RfIC.

Le dorocubicel est perfusé en premier, suivi des cellules CD34- non expansées. Il est recommandé de perfuser les cellules CD34- non expansées le même jour que le dorocubicel, au plus tard le lendemain.

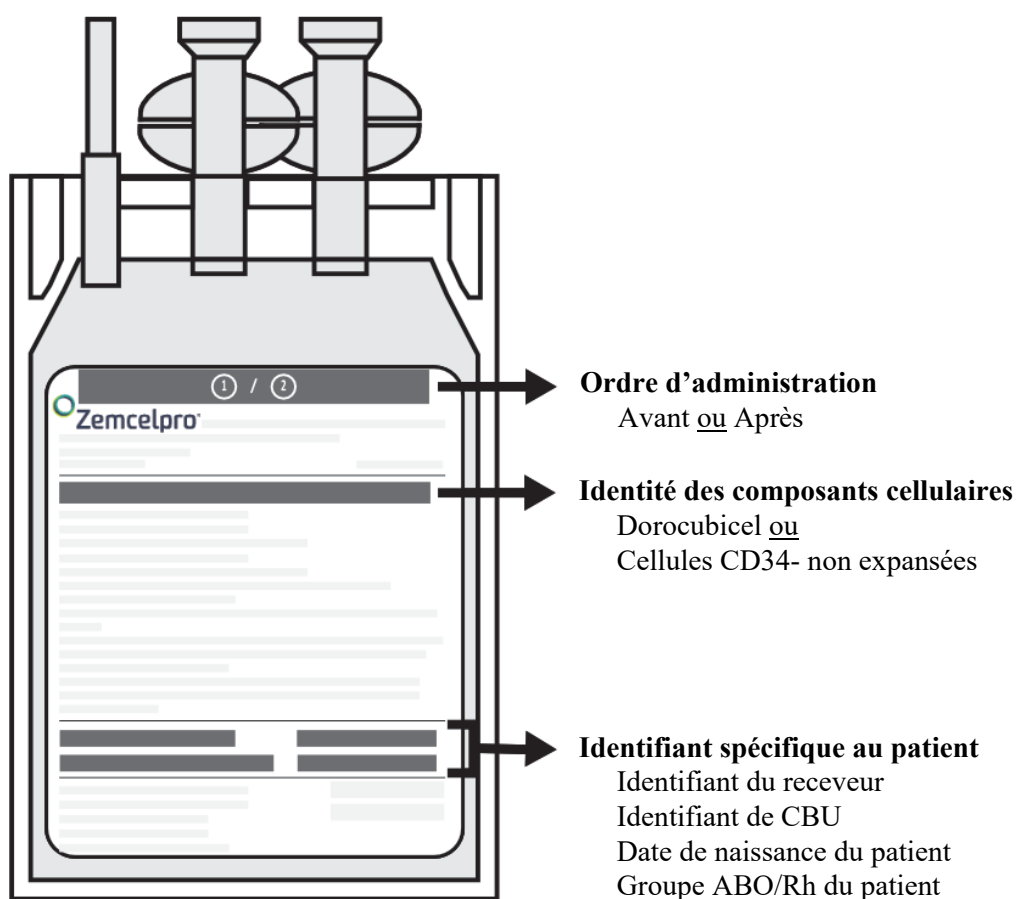
Si le dorocubicel n'est pas administré, les cellules CD34- non expansées ne doivent pas être perfusées afin d'éviter toute réaction immunitaire indésirable.

En cas de réaction à la perfusion, il est recommandé d'interrompre le traitement et d'instaurer des soins de soutien, si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Ne pas diluer, rincer ou échantillonner Zemcelpro avant la perfusion.

Voie intraveineuse uniquement. Un accès veineux central est recommandé pour la perfusion de Zemcelpro.

Figure 2. Poches de perfusion de Zemcelpro



- Préparer le matériel de perfusion. Il est préférable d'utiliser une tubulure sans latex avec un filtre de perfusion standard (170-260 µm). NE PAS utiliser de filtres de déleucocytation.
- Confirmer i) que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur la poche et ii) l'identité du composant cellulaire (dorocubicel ou cellules CD34- non expansées) (Figure 2).
- Retirer le suremballage et inspecter le contenu de la poche de perfusion décongelée pour vérifier qu'il n'y a pas d'agrégats cellulaires visibles. Si des agrégats cellulaires visibles sont présents, mélanger délicatement le contenu de la poche. Les petits agrégats cellulaires devraient se disperser après un léger mélange manuel. Les agrégats restants sont éliminés

efficacement par filtration avant la perfusion.

- La poche décongelée et inspectée doit être perfusée rapidement, à raison d'environ 10 à 20 mL par minute, par flux gravitationnel. Zemcelpro est stable entre 15 °C et 30 °C jusqu'à 1 heure après la fin de la décongélation.
 - Avant la perfusion, amorcer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.
 - Utiliser tout le contenu de la poche de perfusion (20 mL par poche).
 - Rincer deux fois la poche de perfusion avec 10 mL à 30 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection en inversant l'amorçage pour s'assurer que la totalité des cellules est perfusée dans l'organisme du patient.
- La procédure de perfusion doit être répétée pour les autres poches. Attendre qu'il soit établi que la poche précédente a été administrée en toute sécurité avant de décongeler et perfuser la poche suivante.

Ne pas perfuser Zemcelpro si la poche de perfusion est endommagée, si elle fuit ou si elle semble abîmée.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, suivre les lignes directrices locales relatives à la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Zemcelpro doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Zemcelpro (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales de manipulation de matériel d'origine humaine.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES À LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHÉ, PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.