

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Zemcelpro este o terapie cu celule stem hematopoietice alogene și cu celule progenitoare crioconservate care conține două componente celulare, și anume componentele expandate și neexpandate, ambele derivate din aceeași unitate de sânge din cordonul ombilical (*cord blood unit* – CBU) al pacientului.

Componenta expandată, numită dorocubicele, reprezentată de celulele CD34+ expandate, este compusă din fracțiunea CD34 + expandată *ex vivo* în prezența UM171.

Componenta neexpandată, reprezentată de celule CD34- neexpandate, este compusă din fracțiunea CD34- în care celulele CD3+ reprezintă fracțiunea activă.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Dorocubicele

Fiecare pungă de perfuzie cu Zemcelpro specifică pacientului conține o concentrație dependentă de lot de populație celulară bogată în celule CD34+ expandate *ex vivo* în prezența UM171. Medicamentul este ambalat în până la patru pungi de perfuzie care conțin o dispersie perfuzabilă cu cel puțin $0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml suspendate într-o soluție de dimetilsulfoxid (DMSO).

Fiecare pungă de perfuzie conține 20 ml de dispersie perfuzabilă.

Celule CD34- neexpandate

Fiecare pungă de perfuzie specifică pacientului conține o concentrație dependentă de lot de celule CD34- neexpandate. Medicamentul este ambalat în patru pungi de perfuzie care conțin o dispersie perfuzabilă cu cel puțin $0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml suspendate într-o soluție de dimetilsulfoxid (DMSO).

Fiecare pungă de perfuzie conține 20 ml de dispersie perfuzabilă.

Informații cantitative

Informațiile cantitative pentru fiecare componentă celulară a medicamentului, inclusiv concentrația celulară dependentă de lot și numărul de pungi de perfuzie care urmează să fie administrate, sunt prezentate în Certificatul de eliberare pentru perfuzie care însoțește medicamentul pentru tratament. Există un singur Certificat de eliberare pentru perfuzie pentru ambele componente celulare (vezi pct. 6).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține maximum 477 mg sodiu, 50 mg potasiu și 10 % v/v DMSO per doză (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dorocubicel

Dispersie perfuzabilă celulară incoloră până la ușor galbenă.

Celule CD34- neexpandate

Dispersie perfuzabilă celulară roșiatică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zemcelpro este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu afecțiuni hematologice maligne care necesită un transplant de celule stem hematopoietice alogene în urma condiționării mieloablativă, pentru care nu este disponibil niciun alt tip de celule donatoare adecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Zemcelpro trebuie administrat într-un centru de transplant calificat, specializat în transplantul de celule stem hematopoietice, de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice maligne.

Doze

Tratamentul constă într-o singură doză perfuzabilă care conține o dispersie perfuzabilă cu celule CD34+ expandate în 1-4 pungi de perfuzie și celule CD34- neexpandate în 4 pungi de perfuzie.

Doza țintă este de 0,4 până la $7,5 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/kg pentru componenta celulară CD34+ expandată (dorocubicel) și $\geq 0,52 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/kg pentru componenta celulară CD34- neexpandată.

Pentru informații suplimentare referitoare la doză, consultați Certificatul de eliberare pentru perfuzie însoțitor.

Selectarea unității de sânge din cordonul ombilical

Unitatea de sânge din cordonul ombilical cu depleție eritrocitară pentru expansiune trebuie selectată de medicul care prescrie medicamentul, respectând în același timp cerința minimă privind corelarea antigenului leucocitar uman (HLA) și doza de celule [adică numărul de celule CD34 înainte de congelare $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg și numărul total de celule nucleate (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg]. Se recomandă corelarea a cel puțin 4 din 6 HLA (antigene HLA-A, antigene HLA-B și alele HLA-DRB1), cu o țintă de 6 din 8 pentru compatibilitatea HLA (tipizare de înaltă rezoluție). Tipizarea HLA și conținutul de celule nucleate pentru fiecare unitate individuală de sânge din cordonul ombilical utilizată ca material de start la fabricarea Zemcelpro sunt prevăzute în Certificatul de eliberare pentru perfuzie însoțitor.

Condiționarea mieloablativă înainte de tratament (chimioterapie de limfodepleție)

Un regim adecvat de condiționare mieloablativă trebuie administrat în conformitate cu ghidurile instituționale. Regimul selectat trebuie să aibă o intensitate mare sau intermediară, și anume un scor de intensitate a condiționării transplantului (*transplant conditioning intensity* – TCI) de 2,5 și mai mare. Regimul de condiționare nu trebuie inițiat înainte de a se asigura că disponibilitatea Zemcelpro specific pacientului este confirmată la centrul de transplant.

Nu se recomandă încorporarea globulinei antitimocitare (ATG) ca parte a regimului de condiționare (vezi pct. 4.5).

Terapie profilactică și de susținere pentru prevenirea complicațiilor transplantului

Terapiile profilactice și de susținere pentru prevenirea complicațiilor transplantului [de exemplu, boală grefă-contra-gazdă (BGCG), infecție] trebuie administrate în conformitate cu ghidurile instituționale. Combinația de tacrolimus și micofenolat mofetil este profilaxia preferată în BGCG.

În perioada imediat următoare transplantului, se recomandă administrarea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), pentru a reduce la minimum riscul de neutropenie și infecție (vezi pct. 4.4).

Premedicație

Se recomandă ca premedicația cu antipiretice, antagoniști histaminici și antiemetice, în conformitate cu ghidurile instituționale locale, să fie administrată cu 30-60 de minute înainte de perfuzarea ambelor fracțiuni de Zemcelpro, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie. În plus, se recomandă premedicația cu corticosteroizi înainte de administrarea componentei CD34- neexpandate a Zemcelpro, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie în caz de histocompatibilitate HLA majoră .

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea administrării Zemcelpro la populația vârstnică (cu vârsta ≥ 65 de ani sau peste) nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Zemcelpro nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Pentru a stabili eligibilitatea pentru transplant, pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Zemcelpro nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Pentru a stabili eligibilitatea pentru transplant, pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Zemcelpro la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

Mod de administrare

Pentru a administra o singură doză de Zemcelpro, se va administra în perfuzie numărul prescris de pungi de dorocubicel (1-4 pungi) și de celule CD34- neexpandate (întotdeauna 4 pungi). Numărul total de pungi de perfuzie care urmează să fie administrate trebuie confirmat cu informațiile specifice pacientului din Certificatul de eliberare pentru perfuzie.

Dorocubicelul se administrează primul în perfuzie, urmat de celulele CD34- neexpandate. Se recomandă ca celulele CD34- neexpandate să fie administrate în perfuzie în aceeași zi cu dorocubicelul, dar nu mai târziu de ziua următoare.

Dacă nu se administrează dorocubicel, celulele CD34- neexpandate nu trebuie administrate în perfuzie, pentru a evita orice reacție imunologică nefavorabilă.

În caz de reacție la perfuzie, se recomandă întreruperea perfuziei și inițierea tratamentului de susținere, după caz (vezi pct. 4.4).

Nu diluați, nu spălați și nu eșantionați Zemcelpro înainte de perfuzie.

Numai pentru administrare intravenoasă. Pentru perfuzia cu Zemcelpro se recomandă accesul venos central.

- Preparați materialul pentru perfuzie. Trebuie utilizată o tubulatură fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m). A NU se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.
- Confirmați i) identitatea pacientului cu identificatorii pacientului de pe pungă și ii) identitatea componentei celulare (dorocubicel sau celule CD34- neexpandate).
- Îndepărtați învelișul și inspectați conținutul pungii de perfuzie decongelate, pentru a depista eventualele agregate celulare vizibile. Dacă sunt prezente agregate celulare vizibile, amestecați ușor conținutul pungii și micile agregate de material celular ar trebui să se disperseze prin amestecare manuală ușoară. Agregatele rămase sunt îndepărtate în mod eficace prin filtrare înainte de perfuzie.
- Punga decongelată și inspectată trebuie administrată prin perfuzie imediat, la aproximativ 10-20 ml pe minut, prin flux gravitațional. Zemcelpro este stabil la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C, timp de până la 1 oră după terminarea decongelării.
 - Se clătește tubulatura înainte de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
 - Se perfuzează tot conținutul pungii de perfuzie (20 ml per pungă).
 - Se clătește de două ori punga de perfuzie cu 10 ml până la 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), prin clătire inversă, pentru a se asigura că toate celulele sunt administrate perfuzabil pacientului.
- Procedura de perfuzie trebuie repetată pentru celelalte pungi. Nu se începe decongelarea și perfuzarea pungii următoare înainte de a stabili că punga anterioară se administrează în condiții de siguranță.

Nu se perfuzează Zemcelpro dacă punga de perfuzie este deteriorată, prezintă scurgeri sau pare compromisă în alt mod.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Trebuie luate în considerare contraindicațiile chimioterapiei mieloablativă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate cu celule. Pentru a asigura trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

Transmiterea unui agent infecțios

Există un risc de transmitere de agenți infecțioși. Testele virale efectuate asupra unităților de sânge din cordonul ombilical sunt cele pentru identificarea virusului imunodeficienței umane (HIV) 1 și HIV 2, hepatitei B și hepatitei C, virusului T-limfotrop ic uman (HTLV) I și HTLV II, sifilisului și citomegalovirusului (CMV). Virusurile specifice ale mamei pot fi documentate ca parte a istoricului medical și includ encefalopatia spongiformă transmisibilă (EST), virusul Epstein-Barr (EBV), toxoplasma, hepatita E (HEV) și malaria. Băncile de sânge din cordonul ombilical documentează, de

asemenea, faptul că sugarul nu prezintă vreun semn ale unei boli potențial transmisibile prin administrarea unei unități de sânge din cordonul ombilical.

Rezultatele testelor pot fi găsite în documentația însoțitoare a medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății care administrează Zemcelpro trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții, pentru a depista semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Zemcelpro nu pot dona sânge, organe, țesuturi sau celule.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate grave, precum anafilaxia, pot fi cauzate de ingredientele conținute în Zemcelpro, de exemplu, DMSO. Reacțiile trebuie tratate în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

Infecții

După perfuzia cu Zemcelpro, la pacienți au apărut infecții grave, inclusiv infecții care au pus viața în pericol sau letale (vezi pct. 4.8). Durata mediană până la debut a fost de 109 zile după transplant și au existat evenimente cu debut tardiv (0-945). Pacienții trebuie informați că este important să informeze cu promptitudine medicul curant dacă prezintă semne de infecție. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție, utilizând teste de diagnosticare adecvate, și trebuie tratați în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale. După caz, trebuie administrate antibiotice profilactice și trebuie utilizate teste de monitorizare, înainte și după tratamentul cu Zemcelpro (vezi pct. 4.2).

Boala grefă-contra-gazdă

După tratamentul cu Zemcelpro au apărut evenimente de boală grefă-contra-gazdă (BGCG) letale și care au pus viața în pericol, acute și cronice (vezi pct. 4.8). BGCG în urma tratamentului cu Zemcelpro nu diferă de transplantul standard de celule stem alogene, cu o declanșare mediană la 40 de zile după transplant, iar în 93 % din cazuri se remite, în medie în 18 zile. Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru depistarea semnelor de BGCG și să fie tratați în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale. După tratamentul cu Zemcelpro se recomandă administrarea tratamentului profilactic și de susținere. Combinația de tacrolimus și micofenolat mofetil este profilaxia preferată în BGCG (vezi punctul 4.2).

Sindromul de grefare

În timpul studiilor clinice cu Zemcelpro au fost raportate cazuri de sindrom de grefare care au pus viața în pericol (vezi pct. 4.8), acestea debutând la un interval median de 13 zile după transplant. Trebuie monitorizată apariția febrei inexplicabile, a erupțiilor cutanate, a hipoxemiei, a creșterii în greutate și a infiltrațiilor pulmonare în perioada de peri-grefare. Pacienții trebuie tratați cu corticosteroizi în conformitate cu ghidurile instituționale, de îndată ce se identifică sindromul de grefare, pentru a ameliora simptomele. Dacă nu este tratat, sindromul de grefare poate evolua către insuficiență de organe multiple și deces.

Eșecul grefei

În timpul studiilor clinice cu Zemcelpro au fost raportate cazuri de eșec al grefei care au pus viața în pericol, definite ca imposibilitatea de a atinge un număr absolut de neutrofile mai mare de 500 per microlitru de sânge până în ziua 42 după transplant (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de recuperare hematopoietică bazate pe teste de laborator.

Deoarece ar putea interfera cu grefarea celulelor sanguine din cordonul ombilical, utilizarea ATG nu este recomandată ca parte a regimului de condiționare și înainte de grefare. Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) trebuie administrat pentru a reduce la minimum riscul de neutropenie și infecție, la doze de 5 µg/kg/zi, începând cu 1-3 zile după transplant, până când numărul de neutrofile ajunge la 1 000 pe microlitru de sânge (vezi pct. 4.2).

Hemoragie alveolară difuză (HAD)

HAD este o reacție adversă bine documentată la pacienții care urmează tratamentul cu Zemcelpro. Au fost raportate cazuri de HAD, care au debutat la un interval median de 22 de zile după transplant, inclusiv evenimente letale (vezi pct. 4.8). Se caracterizează prin apariția de dispnee, febră, uneori hemoptizie, infiltrate multifocale la radiografia toracică și prin progresia rapidă către insuficiență respiratorie. Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru depistarea semnelor de HAD și să fie tratați în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

Pneumonită

Pneumonita, cum ar fi sindromul pneumoniei idiopatice (IPS) sau pneumonita în organizare criptogenică (COP), este un eveniment bine documentat după tratamentul cu Zemcelpro. În studiile clinice cu Zemcelpro au fost raportate cazuri de pneumonită, inclusiv evenimente letale (vezi pct. 4.8). Atât IPS, cât și COP se manifestă de obicei prin dificultăți la respirație, tuse și uneori febră. În timp ce IPS debutează de obicei în medie în ziua + 22 după transplant, parțial legat de regimul de condiționare prealabilă transplantului, COP debutează de obicei la 3-6 luni după transplant. Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru depistarea semnelor de pneumonită și să fie tratați în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

Tulburare limfoproliferativă post-transplant (PTLD)

Tulburarea limfoproliferativă post-transplant este o reacție adversă observată la pacienți după tratamentul cu Zemcelpro. Au fost raportate cazuri de PTLD în rândul pacienților cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro în studiile clinice (vezi pct. 4.8). PTLD este una dintre cele mai frecvente afecțiuni maligne post-transplant, în majoritatea cazurilor fiind asociată cu infecția cu virusul Epstein-Barr (VEB) a celulelor B, fie ca urmare a reactivării virusului după transplant, fie ca urmare a infecției primare cu EBV. Monitorizarea în serie a sângelui pentru identificarea ADN-ului EBV poate fi justificată la pacienții cu citopenie persistentă. PTLD trebuie tratată în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

Reacții la perfuzie

După perfuzia cu Zemcelpro pot apărea reacții la perfuzie. Aceste reacții apar predominant în timpul perfuziei inițiale și pot fi caracterizate prin eritem facial tranzitoriu, erupție cutanată, febră, frisoane, dispnee, hipotensiune arterială ușoară și/sau severă asociată sau nu cu bronhospasm, disfuncție cardiacă și/sau anafilaxie.

Premedicația cu antipiretice, antagoniști de histamină, antiemetice și corticosteroizi poate reduce incidența și intensitatea reacțiilor la perfuzie. Monitorizați pacienții pentru depistarea semnelor și simptomelor de reacții la perfuzie în timpul și după administrarea Zemcelpro. În caz de reacție la perfuzie, se întrerupe perfuzia și se instituie tratament de susținere, după caz (vezi pct. 4.2). Administrarea perfuziei se va relua cu respectarea recomandărilor din ghidurile instituționale.

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia este un eveniment bine documentat care a fost raportat în urma tratamentului cu Zemcelpro și care ar putea fi asociat cu scăderea ratei de supraviețuire. A fost raportat la 19 % din pacienții cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin teste de laborator care indică prezența hipogamaglobulinemiei și să fie tratați în mod

corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

Boală veno-ocluzivă

Boala veno-ocluzivă (VOD) este un eveniment bine documentat raportat uneori după TCSH. În studiile clinice cu Zemcelpro au fost raportate cazuri rare de VOD (vezi pct. 4.8, tabelul 1), inclusiv un eveniment letal. Deși nu este diferit de un TCSH obișnuit, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru a identifica semnele de VOD și să fie tratați în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

Sindrom hemolitic-uremic

Sindromul hemolitic-uremic (HUS) este un eveniment bine documentat, raportat uneori după TCSH. În studiile clinice cu Zemcelpro au fost raportate cazuri rare de HUS (vezi pct. 4.8, tabelul 1). Deși nu este diferit de un TCSH obișnuit, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru a identifica semnele de HUS și să fie tratați în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 477 mg pe doză, echivalent cu 24 % din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat de OMS la adulți.

Potasiu

Acest medicament conține mai puțin de 1,3 mmol (50 mg) de potasiu per doză.

Dimetilsulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține DMSO 17,6 g per doză. Pentru un adult de 70 kg, DMSO perfuzat reprezintă 25 % din doza zilnică maximă recomandată de 1 g de DMSO/kg.

Se știe că acest excipient poate cauza reacție anafilactică în urma administrării parenterale. Toți pacienții au nevoie de monitorizare atentă în timpul administrării perfuziei.

Riscuri teoretice asociate cu donatorul

Deși nu sunt susținute de experiența clinică, după tratamentul cu Zemcelpro pot apărea hematopoieză clonală și riscuri asociate cu donatorul (de exemplu, afecțiuni maligne sau tulburări genetice ereditare). Pacienții trebuie monitorizați în mod corespunzător, în conformitate cu ghidurile instituționale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Zemcelpro sau ulterior tratamentului cu Zemcelpro nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea regimului de condiționare și până la recuperarea imună în urma tratamentului cu Zemcelpro.

Globulină antitimocitară (ATG)

Utilizarea ATG nu este recomandată ca parte a regimului de condiționare și înainte de grefare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru riscurile legate de terapia de condiționare mieloablativă necesară înainte de utilizarea

Zemcelpro și recomandările concomitente, trebuie consultate informațiile referitoare la medicament pentru terapia de condiționare mieloablativă.

Femei aflate la vârsta fertilă

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un rezultat negativ la testul seric de sarcină în intervalul de 30 de zile înainte de tratamentul cu Zemcelpro și trebuie să fie dispuse să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă.

Contracepția la bărbați și femei

Datele privind expunerea sunt insuficiente pentru a furniza o recomandare privind durata contracepției în urma tratamentului cu Zemcelpro. Trebuie utilizate metode eficiente de contracepție la bărbații fertili și femeile fertile tratați cu Zemcelpro.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea dorocubicelului la femei gravide. Nu au fost efectuate studii la animale cu dorocubicel pentru a evalua dacă acesta poate cauza afecțiuni fetale atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3). Zemcelpro nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se știe dacă dorocubicelul se excretă în laptele uman. Utilizarea Zemcelpro nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul dorocubicelului asupra fertilității la om sau la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu se știe dacă Zemcelpro are vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece terapia de condiționare, profilactică și de susținere administrată împreună cu Zemcelpro poate cauza oboseală și modificare a capacității mintale, pacienților li se recomandă să se abțină de la a conduce vehicule și de la a se implica în ocupații sau activități periculoase, cum ar fi folosirea unor utilaje grele sau potențial periculoase în această perioadă inițială.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3 sau mai mare au fost limfopenie (46,6 %), infecții (44,8 %), anemie (44,0 %), neutropenie (35,3 %), trombocitopenie (31,9 %), leucopenie (20,3 %), hipogamaglobulinemie (18,1 %), neutropenie febrilă (15,5 %), hipertensiune arterială (12,9 %), sindrom de grefare (11,2 %) și pneumonie (11,2 %). Conform criteriilor NIH, la 60,0 % din pacienți a fost raportată BGCG acută, iar la 16,0 % din pacienți a fost raportată BGCG cronică.

Au apărut reacții adverse letale la 7,8 % din pacienții tratați cu Zemcelpro, inclusiv infecții [2,6 %, inclusiv sepsis (0,9 %), infecție enterococică (0,9 %), pneumonie (0,9 %), BGCG acută (1,7 %), HAD (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) și hipertensiune pulmonară (0,9 %)].

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse asociate cu Zemcelpro, incluse în tabelul 1, se bazează pe date centralizate din 5 studii (001, 002, 003, 004 și 007) efectuate la 116 pacienți, cărora li s-a administrat o

doză de Zemcelpro și care au fost urmăriți pe o durată mediană de 24 de luni. Frecvențele reacțiilor adverse din studiile clinice se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din orice cauză, în cazul cărora o porțiune a evenimentelor asociate unei reacții adverse poate avea alte cauze.

Mai jos sunt prezentate Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE) de gradul 3 sau mai mare și reacțiile adverse neobișnuite de gradul 1-2. Aceste reacții adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, primele fiind cele mai frecvente, utilizând convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 privind reacțiile adverse CTCAE observate în studiile clinice cu Zemcelpro prezentate pe aparate, sisteme și organe

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Limfopenie Anemie Neutropenie Trombocitopenie Leucopenie Neutropenie febrilă
Mai puțin frecvente	Anemie hemolitică autoimună Citopenie Microangiopatie trombotică
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Angină pectorală Fibrilație atrială Flutter atrial Pericardită Disfuncție ventriculară dreaptă
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	
Mai puțin frecvente	Aplazie Anomalie citogenetică
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Hipoacuzie
Tulburări endocrine	
Mai puțin frecvente	Insuficiență suprarenală
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree Greață Stomatită Durere abdominală
Mai puțin frecvente	Stenoză anală Colită Enterocolită Ulcer jejunal cu perforație Malabsorbție Pneumatoză intestinală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Pirexie Oboseală
Mai puțin frecvente	Edem generalizat Stare generală de rău Inflamație la nivelul mucoasei
Tulburări hepatobiliare	

Frecvente	Boală hepatică veno-ocluzivă
Mai puțin frecvente	Hiperbilirubinemie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte frecvente	BGCG acută (gradul II-III)* Hipogamaglobulinemie Sindromul de grefare BGCG cronică**
Infecții și infestări***	
Foarte frecvente	Infecții bacteriene (inclusiv pneumonii) Infecții virale
Frecvente	Infecții fungice Infecții nespecificate
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	Eșecul grefei
Investigații diagnostice	
Frecvente	Scădere a numărului de limfocite CD4 Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei Scădere a titrului de imunoglobuline Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale bilirubinei Valori scăzute ale bilirubinei Scădere a capacității de difuziune a monoxidului de carbon Test CMV pozitiv Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă Valori scăzute ale hemoglobinei Scădere a numărului de neutrofile
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Scădere a apetitului alimentar Hipokaliemie Hiperglicemie Hipofosfatemie
Mai puțin frecvente	Deshidratare Hiponatremie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Dureri osoase Slăbiciune musculară
Mai puțin frecvente	Necroză a țesuturilor moi
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Frecvente	Tulburare limfoproliferativă post-transplant
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee
Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral Encefalopatie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Delir Tulburare obsesiv-compulsivă
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Sindrom hemolitic-uremic (HUS) Afectare renală acută Cistită hemoragică
Mai puțin frecvente	Microangiopatie trombotică limitată renal
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Pneumonie în organizare criptogenică Epistaxis HAD

	Hipertensiune pulmonară Embolie pulmonară
Mai puțin frecvente	Sindromul pneumoniei idiopatice (pneumonită) Infiltrare pulmonară Pneumotorax
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupție maculopapulară
Mai puțin frecvente	Dermatită acneiformă Eczemă Prurit
Proceduri medicale și chirurgicale	
Mai puțin frecvente	Colectomie
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
Frecvente	Microangiopatie
Mai puțin frecvente	Scădere a tensiunii arteriale și tulburări nespecifice ale tensiunii arteriale Hematom Hipotensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică

* conform criteriilor NIH (BGCGa 45,7 % grad II, 10,3 % grad III și 0,9 % grad IV la 100 de zile după transplant)

** conform criteriilor NIH (BGCGc 7,8 % moderată și 5,2 % moderată până la severă, la 1 an după transplant).

*** infecțiile și infestările prezentate reflectă termenii din grupul cu activitate la nivel înalt.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

După perfuzia cu Zemcelpro au apărut infecții severe, inclusiv infecții care au pus viața în pericol și letale. Incidența globală a infecțiilor după transplant de grad ≥ 3 conform CTCAE a fost de 75,0 % (62,1 % severe, 6,0 % care pun viața în pericol și 6,9 % letale). Au fost de cauză bacteriană (52,6 %, sepsisul și pneumonia fiind cele mai frecvente), virale (45,7 %, infecțiile cu virusul Epstein-Barr, citomegalovirus, coronavirus și adenovirus fiind cele mai frecvente), fungică (9,5 %) sau nespecificată (8,6 %). Debutul lor diferă foarte mult, cu o medie de 109 zile după transplant. Majoritatea s-au remis, având o durată mediană de 13 zile. Printre infecțiile letale se numără sepsisul, șocul septic și pneumonia. Vezi pct. 4.4 pentru recomandările de tratament.

Sindromul de grefare

Sindromul de grefare a fost raportat la 11,2 % (13/116) din pacienții cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro, cu o incidență de 8,6 %, fără cazuri severe în rândul celor tratați cu tacrolimus/MMF ca profilaxie a BGCG. Debutul median a fost de 13 zile după transplant (interval: 8-25). Toate cazurile s-au remis prin terapie cu corticosteroizi cu o durată mediană de 5 zile (interval: 1-18. Vezi pct. 4.4 pentru recomandările de tratament.

Hemoragie alveolară difuză

Au fost raportate cazuri de hemoragie alveolară difuză la 3 pacienți (2,6 %) cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro, cu un debut median de 22 de zile după transplant (interval: 20-355). Deși un pacient și-a revenit la 9 zile, 2 pacienți au decedat, în pofida terapiei adecvate. Vezi pct. 4.4 pentru recomandările de tratament.

Pneumonită

Pneumonita a fost raportată la 8 (6,9 %) dintre pacienții cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro, cu un debut median de 157 de zile după transplant (interval: 7-283). Cazurile au inclus 3 cazuri de sindrom de pneumonie idiopatică (IPS) (2,6 %), 4 cazuri de pneumonie în organizare criptogenică (3,4 %) (COP) și 1 caz de pneumonită nespecificată (0,9 %). 66,7 % din cazuri s-au recuperat, cu o durată mediană de 29 de zile (interval: 9-201). Doi pacienți (1,7 %) (unul cu IPS și altul cu COP) au decedat din cauza acestei afecțiuni. Vezi pct. 4.4 pentru recomandările de tratament.

Boală limfoproliferativă post-transplant

Boala limfoproliferativă post-transplant a fost raportată la 3 pacienți (2,6 %) cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro, cu un debut median de 90 de zile după transplant (interval: 70-112). Toate cazurile s-au remis prin terapie cu rituximab cu o durată mediană de 39 de zile (interval: 33-157). Vezi pct. 4.4 pentru recomandările de tratament.

Boala greșă-contra-gazdă

În general, incidența BGCG acută și cronică a fost de 66,4 % și, respectiv, 14,7 %. La 100 de zile după transplant, BGCG acută de grad II, III și IV a fost raportată la 52,0 %, 11,8 % și, respectiv, 1,0 %. În mod similar, la 12,9 % și, respectiv, 8,6 % din pacienți au fost raportate cazuri de BGCG cronică ușoară și moderată până la severă la 1 an după transplant. Cea mai mare parte a cazurilor a putut fi controlată printr-un tratament pe bază de corticosteroizi, cu o durată mediană de 18 (0-321) zile, dar 2 pacienți (1,7 %) au decedat din cauza infecțiilor asociate cu BGCG. Abordarea terapeutică a BGCG trebuie să respecte ghidurile instituțiilor locale (vezi pct. 4.4 pentru recomandările de tratament).

Eșecul greșei

Eșecul greșei a fost raportat la 5,2 % din pacienții cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro cu un debut median de 26,5 zile după transplant (interval: 7-28). Terapia de salvare a putut fi administrată cu o durată mediană de 23 de zile (interval: 7-32) la toți pacienții, cu excepția unuia, care a decedat în urma unui eveniment de mortalitate non – recidivă, fără legătură cu transplantul, înainte de a fi salvat.

Citopenii prelungite

Citopeniile prelungite, inclusiv neutropenia (64,7 %), trombocitopenia (63,8 %), leucopenia (62,9 %), limfopenia (61,2 %) și anemia (56,9 %) sunt foarte frecvente în urma unui regim de condiționare mieloablativă. Vezi pct. 4.4 pentru recomandările de tratament.

Copii și adolescenți

Deși datele sunt limitate, profilul de siguranță este similar cu cel observat la adulți (reacții adverse la medicament cu o frecvență ≥ 20 %: anemie, scădere a apetitului alimentar, neutropenie febrilă, greață, stomatită și epistaxis). Durata mediană de urmărire de 7 luni nu permite interpretări suplimentare ale rezultatelor clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate la medicament

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Riscul de supradozaj este limitat. Nu au existat cazuri de supradozaj în timpul studiilor clinice.

Toate cele 4 pungi cu componentă celulară CD34- neexpandată care rezultă din fabricarea Zemcelpro vor fi administrate în perfuzie. Doar în circumstanțe foarte rare, Certificatul de eliberare pentru perfuzie va impune să nu se administreze toate cele 4 pungi cu componentă de celule CD34+ expandate (dorocubicele) rezultate din fabricarea Zemcelpro. În cazul în care acest lucru nu este respectat cu strictețe, supradozajul cu dorocubicele rezultat poate fi asociat cu un risc crescut de reacții asociate perfuziei și cu sindromul grefării. Pacienții trebuie să fie monitorizați în ceea ce privește apariția unor astfel de evenimente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substituenți de sânge și soluții perfuzabile, alte produse din sânge. Codul ATC: B05AX04

Mecanism de acțiune

Dorocubicelul este un crioconservat UM171 [(1R, 4R)-N1-(2-benzil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-4-il)ciclohexan-1,4-diamină dihidrobromură] – terapie cu celule hematopoietice progenitoare expandate derivate dintr-o singură unitate de sânge din cordonul ombilical și utilizate ca sursă de celule stem alogene donatoare.

Principalul mecanism de acțiune al dorocubicelului constă în promovarea recuperării hematopoietice și a reconstituirii imune prin activitatea celulelor stem hematopoietice CD34+ expandate.

Celulele CD34- neexpandate, reprezentate în principal din celule T CD3+, joacă un rol complementar prin sprijinirea reconstituirii imune și prin furnizarea de efecte grevă-versus-leucemie (GVL) după transplant.

Celulele stem hematopoietice/progenitoare din Zemcelpro migrează în măduva osoasă, unde se divid, ajung la maturitate și se diferențiază în toate liniile de descendență hematologică. Celulele mature sunt eliberate în fluxul sanguin, unde unele circulă, iar altele migrează la țesuturi, restabilind parțial sau integral hemoleucograma și funcționalitatea, inclusiv funcția imunitară a celulelor sanguine care provin din măduvă.

Efecte farmacodinamice

Prin transplantul de Zemcelpro s-au obținut reconstituirea hematologică și chimerismul complet al donatorului în toate liniile de celule stem hematopoietice. Reconstituirea celulelor T a fost, de asemenea, promptă, cu diversitatea receptorilor celulelor T (TCR) la 6 și 12 luni după transplant.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Zemcelpro la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne care necesită un transplant de celule stem hematopoietice au fost evaluate în două studii deschise, necontrolate, cu un singur braț, fără comparație cu alte tipuri de celule donatoare; la pacienții cu leucemie cu risc crescut și mielodisplazie [ECT-001-CB.002 (002), n=30 și ECT-001-CB.004 (004), n=30].

Siguranța Zemcelpro a fost evaluată și în 3 studii deschise suplimentare, necontrolate, cu un singur braț, fără comparație cu alte tipuri de celule donatoare; un (1) studiu la pacienți cu cancere ale sângelui la care nu există donatori standard cu compatibilitate HLA din familie sau neînruțiți [ECT-001-CB.001 (001)]; un (1) studiu la pacienți cu mielom multiplu cu risc crescut [ECT-001-CB.003 (003); n=18]; un (1) studiu la copii și adolescenți cu afecțiuni mieloide maligne cu risc crescut [ECT-001-CB.007 (007); n=12]. Vezi pct. 4.8.

Pentru a evalua eficacitatea Zemcelpro la o populație reprezentativă de pacienți adulți cu afecțiuni hematologice maligne care necesită un transplant de celule stem hematopoietice alogene, care nu dispun de un donator compatibil și accesibil, au fost analizate date centralizate din studiile 002 și 004, axându-se pe o populație pivot de 25 de pacienți înscriși pentru a utiliza Zemcelpro crioconservat fabricat dintr-o CBU mică, în urma unui regim de condiționare mieloablativă de intensitate mare sau intermediară. A se vedea tabelul 2 pentru caracteristicile pacienților. CBU mică este definită conform criteriilor pentru doza minimă de celule ale *Be The Match & National Marrow Donor Program/American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (NMDP/ASTCT) pentru transplant de CBU unică, adică conținut de celule TNC și CD34 înainte de crioconservare mai mic de $2,5 \times 10^7$ TNC/kg și, respectiv, $1,5 \times 10^5$ CD34/kg.

Tabelul 2 Date demografice cumulate și caracteristici inițiale ale bolii la pacienții din studiile

Zemcelpro (la 15 martie 2024)

Categorie	Înscriș cu Zemcelpro crioconservat fabricat dintr-o CBU mică (intenție de tratament, n=25)
Vârstă (ani) Mediană (IQR) Min-Max	47 (40, 53) 24-64
Sex – n (%) Masculin Feminin	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Rasă Caucasiană Afro-americană Asiatică Altele	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Categoria de boală Leucemie mieloidă acută Leucemie limfoidă acută Sindrom mielodisplazic Leucemie mieloidă cronică (faza blastică) Limfom Hodgkin Limfom non-Hodgkin, limfom agresiv Leucemie/limfom cu celule T la adulți Leucemie limfocitară cronică și transformarea în limfom Hodgkin	11 (44,0 %) 3 (12,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %)
TCSH anterior	7 (28,0 %)

Dintre cei 25 de pacienți înscriși în populația pivot, la 24 de pacienți s-a administrat perfuzie cu Zemcelpro. Eficacitatea a fost evaluată prin criteriile finale de evaluare a grefării neutrofilelor și trombocitelor (Tabelul 3). La data limită de colectare a datelor, studiile 002 și 004 erau încă în desfășurare.

Tabelul 3 Rezultatele privind eficacitatea la pacienții adulți cu afecțiuni hematologice maligne tratați cu Zemcelpro crioconservat, fabricat dintr-o CBU mică (n=25), urmărire mediană 13,3 luni

Criterii finale de evaluare	Înscriș cu Zemcelpro crioconservat fabricat dintr-o CBU mică (intenție de tratament, n=25³)
Durată mediană până la grefarea neutrofilelor* (NAN $\geq$ 500/ μ l): Mediană (IQR) [interval] ¹ , Mediană (IQR) [interval] ² (scenariul cel mai pesimist)	20 de zile (17-29) [10-39] 25 de zile (17-30) [10-42]
Incidența grefării neutrofilelor NAN $\geq$ 500/ μ l în ziua 42 – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Timpul median până la grefarea trombocitelor* ($\geq$ 20 000/ μ l) Mediană (IQR) [interval] Mediană (IQR) [interval] ² (scenariul cel mai pesimist)	40 de zile (37-62) [29-175] 48 de zile (38-100) [29-175]

pesimist)	
Incidența grefării trombocitelor ($\geq 20\,000/\mu\text{L}$) în ziua 100 – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Urmărire mediană (IQR) (luni) **	13,3 (0,9-38,2)

*Toate duratele sunt raportate ca „timp de la perfuzie”. Durata mediană de înscriere în studiu până la data disponibilității Zemcelpro în unitatea clinică a fost de 31 de zile (IQR: 22-41 de zile), iar durata mediană de înscriere în studiu până la data administrării perfuziei cu Zemcelpro a fost de 42 de zile (IQR: 35-56 de zile).

** timpul scurs de la perfuzie până la data finalizării sau întreruperii urmăririi înainte de data limită de colectare a datelor
 NAN: număr absolut de neutrofile; IQR: interval intercuartilic

¹ Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) a fost administrat în perioada imediat următoare transplantului (5 $\mu\text{g/kg/zi}$), pentru a reduce la minimum riscul de neutropenie și infecție.

² La populațiile cu intenție de tratament, într-o analiză a celui mai pesimist scenariu, s-a presupus că pacienții care nu au atins grefarea neutrofilelor până în ziua 42 sau grefarea trombocitelor până în ziua 100 după transplant, inclusiv pacienții cărora nu li s-a efectuat un transplant sau la care grefarea nu a reușit din orice motiv (NRM sau recidivă înainte de grefare) au eșuat în ziua 42, respectiv în ziua 100.

³ Include 1 pacient căruia nu i s-a efectuat transplantul din cauza unei probleme de livrare.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zemcelpro la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în TCSH la pacienți cu afecțiuni hematologice maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

La momentul aprobării la adulți, datele referitoare la copii și adolescenți sunt limitate la 9/12 subiecți cu vârsta sub 18 ani, cărora li s-a efectuat transplant cu Zemcelpro pentru afecțiuni mieloidale maligne cu risc crescut în studiul 007 (6 cu LMA, 3 cu SMD). Administrarea Zemcelpro a dus la grefarea neutrofilelor și a trombocitelor în proporție de 88,9 % și, respectiv, 77,8 %, la o medie de 21,5 și, respectiv, 48 de zile.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În studiile clinice, Zemcelpro a dus la un chimerism complet al donatorului (definit ca $\geq 95\%$ celule de la donator) în celule mieloidale la toți pacienții, încă din primele 0,5 luni de la transplant. Ulterior, doar pacienții care se aflau în proces de recurență a bolii au prezentat chimerism al donatorului $< 95\%$. În conformitate cu timpul mai lung necesar pentru reconstituirea celulelor T după transplant, chimerismul complet al donatorului în subsetul de celule T a fost atins puțin mai târziu: 63 % și 88 % din pacienți au atins chimerism complet al donatorului în populația de celule T la 0,5 luni și 1 lună după transplant.

5.3 Date preclinice de siguranță

Grefarea celulelor CD34+ expandate în prezența UM171 după transplantul primar sau secundar și reconstituirea hematologică timp de până la 28 de săptămâni la șoareci NSG imunocompromiși cărora li s-a efectuat transplant cu până la 5 000 000 de celule (echivalentul a până la $2,5 \times 10^8$ celule/kg la om, depășind astfel doza la om) nu a dus la toxicitate adversă.

Nu au fost efectuate studii de toxicitate la doze repetate.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

Analiza citogenetică *in vitro* a celulelor CD34 + expandate nu a evidențiat nicio modificare cromozomială anormală a celulelor expandate.

Având în vedere tipul medicamentului, nu au fost efectuate studii preclinice privind fertilitatea, reproducerea și dezvoltarea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dimetilsulfoxid
Soluție de albumină umană
Clorură de magneziu (E511)
Clorură de potasiu (E508)
Acetat de sodiu (E262)
Clorură de sodiu
Gluconat de sodiu (E576)

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate, Zemcelpro nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Crioconservat: 1 an.

După decongelare: 1 oră la 15 °C – 30 °C.
A nu se recongela medicamentul decongelat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Zemcelpro trebuie păstrat și transportat în faza de vapori a azotului lichid (≤ -150 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor viabile pentru administrarea la pacient.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Zemcelpro este ambalat într-o pungă de perfuzie din etilen-acetat de vinil (EVA) (50 ml), cu două porturi, care conține 20 ml de dispersie celulară.

Fiecare pungă de perfuzie este ambalată într-o folie protectoare. Acest strat de ambalaj secundar realizat din copolimer EVO este sigilat de două ori. Fiecare pungă de perfuzie ambalată în folie protectoare sigilată este introdusă într-o casetă metalică. Casetele sunt apoi introduse într-un sistem ModPak etichetat care, la rândul său, este introdus într-un container de transport criogenic standard și controlat.

O doză individuală de tratament cuprinde până la opt (8) pungi de perfuzie de 20 ml fiecare, până la patru (4) pungi de dorocubicele și patru (4) pungi de celule CD34- neexpandate.

De asemenea, Zemcelpro este însoțit de un crioflacon care conține o probă din unitatea de sânge originală din cordonul ombilical pentru monitorizarea chimerismului.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Zemcelpro trebuie să fie transportat în interiorul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

Zemcelpro trebuie să fie transportat într-un recipient care asigură menținerea medicamentului la o temperatură mai mică de -150 °C și trebuie manipulat cu mănuși de protecție și echipamente adecvate.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Zemcelpro trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Prepararea înainte de administrare

Zemcelpro este compus din două (2) componente ale celulelor hematopoietice alogene:

- Dorocubicel (celule CD34+ expandate)
- Celule CD34- neexpandate

Confirmarea numărului de pungi de dorocubicel (1-4 pungi) și a numărului de pungi pentru celulele CD34- neexpandate (întotdeauna 4 pungi) care urmează să fie administrate în perfuzie trebuie să se facă pe baza prescripției din Certificatul de eliberare pentru perfuzie. Certificatul de eliberare pentru perfuzie cuprinde ambele componente.

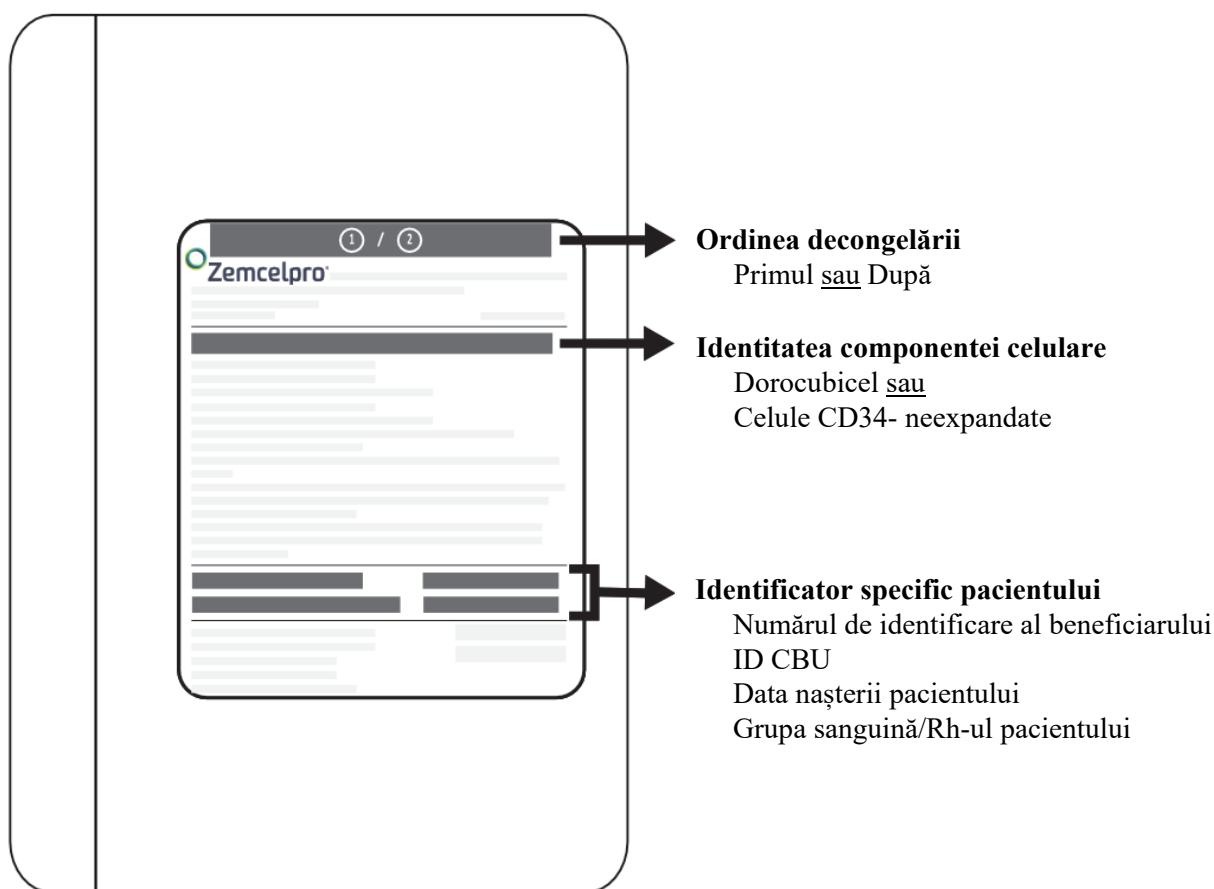
Dorocubicelul se administrează primul în perfuzie, urmat de celulele CD34- neexpandate. Se recomandă ca celulele CD34- neexpandate să fie administrate în perfuzie în aceeași zi cu dorocubicelul, dar nu mai târziu de ziua următoare.

Coordonați calendarul pentru decongelarea și administrarea Zemcelpro în perfuzie după cum urmează: confirmați pregătirea pacientului pentru administrarea perfuziei în avans și ajustați ora de începere a decongelării Zemcelpro, astfel încât acesta să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.

Decongelare

Înainte de decongelarea Zemcelpro, confirmați identitatea pacientului și numărul de pungi care trebuie administrate în perfuzie, în conformitate cu Certificatul de eliberare pentru perfuzie. Decongelați toate pungile de dorocubicel prescrise înainte de pungile de celule CD34- neexpandate. Decongelați câte o (1) pungă pe rând. Nu se începe decongelarea pungii următoare înainte de a stabili că punga anterioară se administrează în condiții de siguranță.

Figura 1. Casetă de păstrare Zemcelpro



- Extrageți caseta de păstrare din containerul de transport criogenic. Confirmați i) identitatea pacientului cu identificatorii pacientului de pe casetă și ii) identitatea componentei celulare (dorocubichel sau celule CD34- neexpandate) (Figura 1).
- După verificarea casetei, scoateți imediat punga de perfuzie din casetă. Confirmați i) identitatea pacientului cu identificatorii pacientului de pe punga de perfuzie și ii) identitatea componentei celulare (dorocubichel sau celule CD34- neexpandate) (Figura 2).
- Inspectați punga (pungile) de perfuzie pentru a identifica rupturi sau fisuri înainte de dezghețare. Dacă o pungă este compromisă, nu administrați conținutul în perfuzie.
- Introduceți imediat punga de perfuzie în folia protectoare sigilată într-o baie de apă la 37 °C. Când se ajunge la o consistență semi-lichidă, se începe frământarea ușoară a pungii până când nu mai rămâne gheață cristalină. Durata totală a decongelării este de aproximativ 2-5 minute per pungă.
- Scoateți punga cu folie protectoare din baia de apă. După decongelare, punga de perfuzie trebuie administrată cât mai repede posibil. S-a demonstrat că Zemcelpro este stabil între 15 °C și 30 °C timp de până la 1 oră. Nu diluați, nu spălați și nu eșantionați Zemcelpro înainte de perfuzie.
- Cu excepția cazului în care este preparat la patul pacientului, transportați medicamentul la pat, la temperatura camerei, într-o cutie/pungă închisă pentru a-l proteja în timpul transportului.

Nu se perfuzează Zemcelpro dacă punga de perfuzie este deteriorată, prezintă scurgeri sau pare compromisă în alt mod.

Administrare

Pentru a administra o singură doză de Zemcelpro, se va administra în perfuzie numărul prescris de punzi de dorocubichel (de la 1 la 4 punzi) și de celule CD34- neexpandate (întotdeauna 4 punzi). Numărul total de punzi de perfuzie care urmează să fie administrate trebuie confirmat cu informațiile

specifice pacientului din Certificatul de eliberare pentru perfuzie.

Dorocubicelul se administrează primul în perfuzie, urmat de celulele CD34- neexpandate. Se recomandă ca celulele CD34- neexpandate să fie administrate în perfuzie în aceeași zi cu dorocubicelul, dar nu mai târziu de ziua următoare.

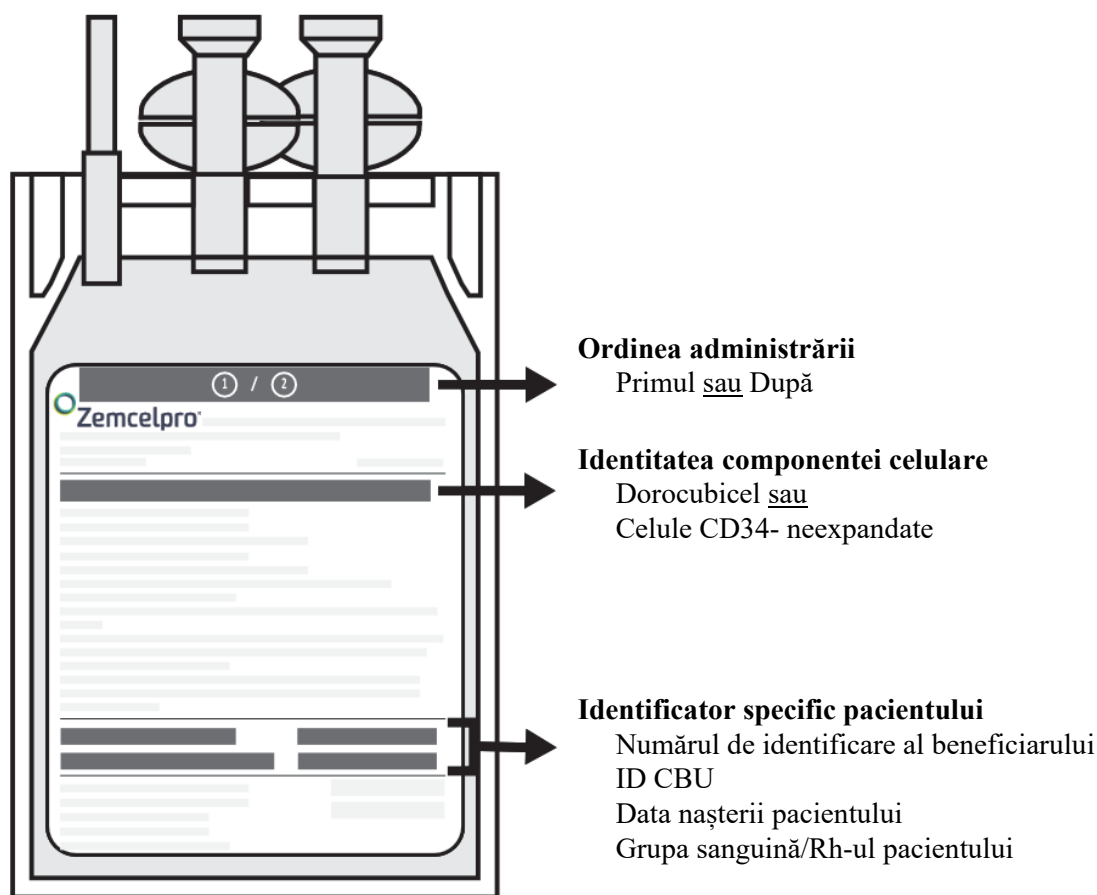
Dacă nu se administrează dorocubicel, celulele CD34- neexpandate nu trebuie administrate în perfuzie pentru a evita orice reacție imunologică nefavorabilă.

În caz de reacție la perfuzie, se recomandă întreruperea perfuziei și inițierea tratamentului de susținere, după caz (vezi pct. 4.4).

Nu diluați, nu spălați și nu eșantionați Zemcelpro înainte de perfuzie.

Numai pentru administrare intravenoasă. Pentru perfuzia cu Zemcelpro se recomandă accesul venos central.

Figura 2. Pungă de perfuzie Zemcelpro



- Preparați materialul pentru perfuzie. Trebuie utilizată o tubulatură fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m). A NU se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.
- Confirmați i) identitatea pacientului cu identificatorii pacientului de pe pungă și ii) identitatea componentei celulare (dorocubicel sau celule CD34- neexpandate) (Figura 2).
- Îndepărtați învelișul și inspectați conținutul pungii de perfuzie decongelate pentru a depista eventualele agregate celulare vizibile. Dacă sunt prezente agregate celulare vizibile, amestecați ușor conținutul pungii, micile agregate de material celular ar trebui să se disperseze prin amestecare manuală ușoară. Agregatele rămase sunt îndepărtate în mod eficace prin filtrare înainte de perfuzie.
- Punga decongelată și inspectată trebuie administrată prin perfuzie imediat, la aproximativ 10-

20 ml pe minut, prin flux gravitațional. Zemcelpro este stabil la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C timp de până la 1 oră după terminarea decongelării.

- Se clătește tubulatura înainte de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
 - Se perfuzează tot conținutul pungii de perfuzie (20 ml per pungă).
 - Se clătește de două ori punca de perfuzie cu 10 ml până la 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) prin clătire inversă, pentru a se asigura că toate celulele sunt administrate perfuzabil pacientului.
- Procedura de perfuzie trebuie repetată pentru celelalte pungi. Nu se începe perfuzarea pungii următoare înainte de a stabili că punca anterioară se administrează în condiții de siguranță.

Nu se perfuzează Zemcelpro dacă punca de perfuzie este deteriorată, prezintă scurgeri sau pare compromisă în alt mod.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

Respectați ghidurile locale privind manipularea materialelor de origine umană în caz de expunere accidentală. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Zemcelpro trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Zemcelpro (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1960/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zemcelpro la pacienții adulți cu afecțiuni hematologice maligne care necesită un transplant de celule stem hematopoietice alogene după condiționarea mieloablativă, pentru care nu este disponibil niciun alt tip de celule donatoare adecvate, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului ECT-001-CB.002: un studiu de fază II, deschis, privind transplantul de sânge prelevat din cordonul ombilical ECT-001 expandat la pacienții cu leucemie acută/mielodisplazie cu risc crescut.	28 februarie 2026
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zemcelpro la pacienții adulți cu afecțiuni hematologice maligne care necesită un transplant de celule stem hematopoietice alogene după condiționarea mieloablativă, pentru care nu este disponibil niciun alt tip de celule donatoare adecvate, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului ECT-001-CB.004: un studiu deschis de fază II privind transplantul de sânge din cordonul ombilical ECT-001-expandat la pacienții cu leucemie acută/mielodisplazie, cu risc crescut și foarte crescut.	31 august 2026
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zemcelpro la pacienții cu vârsta de 18-21 de ani, cu afecțiuni hematologice maligne care necesită un transplant de celule stem hematopoietice alogene după condiționarea mieloablativă, pentru care nu este disponibil niciun alt tip de celule donatoare adecvate, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele analizei de subgrup la pacienții cu vârsta de 18-21 de ani din studiul ECT-001-CB.010: un studiu de fază II, prospectiv, randomizat, privind transplantul de celule stem alogene cu transplant de sânge din cordonul ombilical ECT-001-CB expandat, fără seroterapie, comparativ cu altă sursă de celule stem la copii și adolescenți cu leucemie mieloidă acută cu risc crescut/refractară/recidivantă, în conformitate cu un protocol convenit.	30 iunie 2030
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zemcelpro și pentru a evalua în continuare parametrii dozei utilizați la pacienții adulți cu leucemie acută/SMD cu risc crescut și cu risc foarte crescut, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele studiului ECT-001-CB.011: un studiu de fază III multicentric, prospectiv, randomizat, deschis, pentru transplantul ECT-001-CB (<i>ECT-001-Expanded Cord Blood</i>), comparativ cu cel mai bun transplant de celule stem alogene alternativ (Haolo, MMUD) la pacienții cu leucemie acută/mielodisplazie cu risc crescut, care se efectuează în conformitate cu un protocol convenit.	30 iunie 2030
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zemcelpro la pacienții adulți cu afecțiuni hematologice maligne care necesită un transplant de celule stem hematopoietice alogene după condiționarea mieloablativă, pentru care nu este disponibil niciun alt tip de celule donatoare adecvate, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu non-intervențional prospectiv pe baza datelor dintr-un registru și să evalueze parametrii de doză colectați pentru lotul de Zemcelpro fabricat pentru fiecare pacient înscris în studiu, în conformitate cu un protocol convenit.	30 iunie 2031

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA DE PE MODPAK CARE ACOPERĂ AMBELE COMPONENTE CELULARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule de origine umană prelevate din sângele donat din cordonul ombilical. Medicamentul conține două componente celulare:

- 1) Dorocubichel (celule CD34+ expandate) conține $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml dispersie perfuzabilă
- 2) Componenta celulară CD34- neexpandată conține $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: soluție de albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu, clorură de potasiu (E508), gluconat de sodiu (E576), acetat de sodiu (E262) și clorură de magneziu (E511). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

Ambalaj combinat care conține până la 4 pungi cu celule CD34+ expandate și 4 pungi cu celule CD34-neexpandate.

Conținut: 20 ml per pungă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă prin cateter venos central

Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă prin flux gravitațional.

A nu se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.

Se conectează punga de perfuzie la tubul fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m).

Înainte de administrarea perfuziei, se confirmă că identitatea pacientului corespunde cu datele de pe punga de perfuzie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se administrează prima dată toate pungile cu dorocubichel.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După decongelare, perioada de valabilitate este de 1 oră, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se depozita și a se transporta la temperaturi sub -150 °C. A nu se decongela medicamentul decât înainte de utilizare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1960/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Numărul de identificare al beneficiarului:
ID CBU:
Lot:

Data nașterii:
Grupă sanguină/Rh:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR (CASETĂ METALICĂ)

DOROCUBICEL (CELULE CD34+ EXPANDATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Dorocubicel (celule CD34+ expandate) conține $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34 viabile/ml dispersie perfuzabilă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: soluție de albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu, clorură de potasiu (E508), gluconat de sodiu (E576), acetat de sodiu (E262) și clorură de magneziu (E511). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

Pungă X/4 cu celule CD34+ expandate

Conținut: 20 ml per pungă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă prin cateter venos central

Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă prin flux gravitațional

A nu se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.

Se conectează punga de perfuzie la tubul fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m).

Înainte de administrarea perfuziei, se confirmă că identitatea pacientului corespunde cu datele de pe punga de perfuzie

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrați PRIMA DATĂ.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După decongelare, perioada de valabilitate este de 1 oră, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se depozita și a se transporta la temperaturi sub -150 °C. A nu se decongela medicamentul decât înainte de utilizare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1960/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Numărul de identificare al beneficiarului:
ID CBU:
Lot:

Data nașterii:
Grupă sanguină/Rh:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR (CASETĂ METALICĂ)

COMPONENTĂ CELULE CD34-NEEXPANDATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Componenta cu celule CD34- neexpandate conține $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: soluție de albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu, clorură de potasiu (E508), gluconat de sodiu (E576), acetat de sodiu (E262) și clorură de magneziu (E511). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

Pungă X/4 cu celule CD34- neexpandate

Conținut: 20 ml per pungă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă prin cateter venos central

Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă prin flux gravitațional

A nu se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.

Se conectează punga de perfuzie la tubul fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m).

Înainte de administrarea perfuziei, se confirmă că identitatea pacientului corespunde cu datele de pe punga de perfuzie

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrați DUPĂ ce se încheie administrarea tuturor pungilor cu dorocubicele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După decongelare, perioada de valabilitate este de 1 oră, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se depozita și a se transporta la temperaturi sub -150 °C. A nu se decongela medicamentul decât înainte de utilizare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1960/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Numărul de identificare al beneficiarului:
ID CBU:
Lot:

Data nașterii:
Grupă sanguină/Rh:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA PUNGII DE PERFUZIE – DOROCUBICEL (CELULE CD34 + EXPANDATE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Dorocubichel (celule CD34+ expandate) conține $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: soluție de albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu, clorură de potasiu (E508), gluconat de sodiu (E576), acetat de sodiu (E262) și clorură de magneziu (E511). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

1 pungă dintre cele 4 pungi cu dorocubichel
20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă prin cateter venos central. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă prin flux gravitațional

A nu se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.

Se conectează punga de perfuzie la tubul fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m).

Înainte de administrarea perfuziei, se confirmă că identitatea pacientului corespunde cu datele de pe punga de perfuzie

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrați prima dată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După decongelare, perioada de valabilitate este de 1 oră, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se depozita și a se transporta la temperaturi sub -150 °C. A nu se decongela medicamentul decât înainte de utilizare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1960/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Numărul de identificare al beneficiarului:
ID CBU:
Lot:

Data nașterii:
Grupă sanguină/Rh:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA PUNGII DE PERFUZIE - COMPONENTĂ CELULE CD34 NEEEXPANDATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Componenta cu celule CD34- neexpandate conține $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3 viabile/ml dispersie perfuzabilă

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: soluție de albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu, clorură de potasiu (E508), gluconat de sodiu (E576), acetat de sodiu (E262) și clorură de magneziu (E511). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

1 pungă dintre cele 4 pungi cu celule CD34- neexpandate
20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă prin cateter venos central

Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă prin flux gravitațional

A nu se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.

Se conectează punga de perfuzie la tubul fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m).

Înainte de administrarea perfuziei, se confirmă că identitatea pacientului corespunde cu datele de pe punga de perfuzie

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrați DUPĂ ce se încheie administrarea tuturor pungilor cu dorocubicele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După decongelare, perioada de valabilitate este de 1 oră, la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se depozita și a se transporta la temperaturi sub -150 °C. A nu se decongela medicamentul decât înainte de utilizare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1960/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Numărul de identificare al beneficiarului:
ID CBU:
Lot:

Data nașterii:
Grupă sanguină/Rh:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml dispersie perfuzabilă
dorocubicel/celule CD34- neexpandate

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zemcelpro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zemcelpro
3. Cum se administrează Zemcelpro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zemcelpro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zemcelpro și pentru ce se utilizează

Zemcelpro este o terapie cu celule sanguine. Acest medicament este produs special pentru dumneavoastră din celule stem sanguine umane (celule din sânge care se pot transforma în orice alt tip de celule sanguine) care sunt prelevate din sângele donat din cordonul ombilical. Medicamentul conține atât substanța activă dorocubicel, cât și celulele donatoare nemodificate (numite celule CD34-).

Zemcelpro se utilizează pentru tratarea adulților cu cancer al sângelui care au nevoie de un transplant de celule stem hematopoietice după chimioterapie și pentru care nu este disponibil un donator compatibil.

Cum acționează Zemcelpro

Celulele stem hematopoietice din acest medicament sunt modificate și multiplicare în laborator. Se asigură astfel că vor acționa în mod optim în tratamentul dumneavoastră. Înainte de a vi se administra acest medicament, vi se va administra chimioterapie pentru a distruge celulele canceroase din sânge. Atunci când vi se administrează Zemcelpro, noile celule stem din acest medicament vă vor înlocui propriile celule stem. Acest lucru va ajuta sistemul imunitar (mecanismul natural de apărare al organismului) să vă protejeze sau să lupte împotriva cancerului sângelui.

Dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Zemcelpro sau despre motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zemcelpro

Nu trebuie să vi se administreze Zemcelpro:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă nu puteți tolera chimioterapia adecvată utilizată înainte de a vi se administra Zemcelpro.

Atenționări și precauții

Zemcelpro este conceput special pentru dumneavoastră din celulele sanguine donatoare și trebuie să vă fie administrat doar dumneavoastră.

Înainte de a vi se administra Zemcelpro, spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- observați că simptomele cancerului se agravează (de exemplu, febră, senzație de slăbiciune, sângerări la nivelul gingiilor sau vânătăi);
- aveți semne de infecții (de exemplu febră, tuse, frisoane, dureri în gât).

Medicul dumneavoastră vă va examina plămânii, inima și tensiunea arterială, starea generală de sănătate pe baza analizelor de sânge și dacă leucemia (cancerul de sânge) se agravează.

În timp ce sau după ce vi s-a administrat Zemcelpro

Adresați-vă imediat medicului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele reacții:

- Durere în piept, tuse, dificultăți la înghițire, amețeli, bătăi rapide ale inimii, umflare, erupții pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație în timpul sau după utilizarea acestui medicament. Acestea pot fi simptome ale unor reacții alergice grave sau asociate perfuziei care pot justifica întreruperea sau oprirea terapiei (vezi pct. 3 – Cum se administrează Zemcelpro);
- Febră, care poate fi un simptom al unei infecții. Măsurați-vă temperatura de două ori pe zi timp de 3-4 săptămâni după tratamentul cu Zemcelpro. Dacă temperatura este crescută, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece unele infecții pot pune viața în pericol;
- Diaree, febră, erupții pe piele, creștere inexplicabilă în greutate sau îngălbenire a ochilor (icter). Acestea pot fi simptome ale unor afecțiuni grave, boală grefă-contra-gazdă (BGCG) sau sindrom de grefare. Ele pot pune viața în pericol și poate fi necesar tratament suplimentar;
- Stare generală de rău, umflare a ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau îngălbenire a pielii sau ochilor. Acestea pot fi semne ale unui cancer secundar, precum tulburarea limfoproliferativă post-transplant. Medicul dumneavoastră poate efectua teste suplimentare;
- Respirația îngreunată, durerea în piept, febra, sputa cu sânge pot fi semne de hemoragie alveolară difuză (HAD). HAD poate pune în pericol viața și poate necesita tratament suplimentar;
- Respirația îngreunată, tusea și febra pot fi semne de pneumonită (inflamație a plămânilor). Pneumonita, inclusiv pneumonita în organizare criptogenică (COP) și sindromul pneumoniei idiopatice (IPS) pot pune viața în pericol și poate fi necesar tratament suplimentar;
- Infecțiile recurente pot fi semne ale unei hipogamaglobulinemii, care poate necesita tratament suplimentar;
- Icterul, durerea de ficat (sub coastele din partea dreaptă), prezența lichidului în abdomen și creșterea bruscă în greutate pot fi semne de boală veno-ocluzivă, care poate necesita un tratament specific;
- Vărsăturile, diareea cu sânge, durerea de stomac, febra, frisoanele și durerea de cap pot fi semne ale sindromului hemolitic-uremic (HUS);
- Sângerările grave sau frecvente sau infecțiile pot fi semne de eșec al grefei, o afecțiune care pune viața în pericol și care necesită o atenție deosebită.

Zemcelpro se obține din sânge uman donat. Unele produse din sânge uman au transmis anumite virusuri (cum ar fi HIV, hepatita B sau C) sau pot fi asociate cu riscuri teoretice asociate donatorului (de exemplu, boli maligne sau boli genetice) la persoanele cărora le-au fost administrate, deși riscul este scăzut. Atât donatorii umani, cât și sângele donat sunt testați pentru virusuri, pentru a menține riscul de transmitere la un nivel scăzut. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți motive de îngrijorare cu privire la acest risc.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate hemoleucograma după ce vi se administrează Zemcelpro, deoarece este posibil să scadă numărul de celule din sânge și de alte componente ale sângelui.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua în considerare donarea de sânge, organe, țesuturi sau celule.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Zemcelpro la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece există o experiență limitată în această grupă de vârstă.

Zemcelpro împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra Zemcelpro, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv vaccinuri vii și medicamente eliberate fără prescripție medicală, pentru că alte medicamente pot afecta mecanismul de acțiune al Zemcelpro.

Sarcina și alăptarea

Zemcelpro nu este recomandat în sarcină și alăptare.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Efectele Zemcelpro în timpul sarcinii nu sunt cunoscute. Acest medicament vă poate afecta fătul sau nou-născutul/sugarul.

- Dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, vi se va efectua un test de sarcină înainte de începerea tratamentului. Zemcelpro trebuie administrat numai dacă rezultatul arată că nu sunteți gravidă.

Nu se știe dacă acest medicament trece în laptele matern. Acest medicament poate fi dăunător pentru copilul alăptat.

Contracepție

Trebuie utilizate metode eficiente de contracepție la bărbații fertili și femeile fertile tratați cu Zemcelpro. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acestea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă Zemcelpro are vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Medicamentele utilizate în asociere cu Zemcelpro pot cauza oboseală sau pot reduce vigilența. Evitați să conduceți vehicule și să vă implicați în ocupații sau activități periculoase, cum ar fi manevrarea de mașini grele sau potențial periculoase în această perioadă inițială.

Zemcelpro conține sodiu, potasiu și dimetilsulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține 477 mg de sodiu per doză, echivalent cu 24 % din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult. Aveți nevoie de monitorizare atentă în timpul administrării perfuziei.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1,3 mmol (50 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest medicament conține, de asemenea, DMSO, care poate cauza reacții de hipersensibilitate severe.

3. Cum se administrează Zemcelpro

Zemcelpro vă este administrat de un medic dintr-un centru de transplant calificat.

Zemcelpro este un tratament care se administrează o singură dată. Înainte de a vi se administra Zemcelpro, medicul dumneavoastră vă va administra un tip de tratament, denumit regim de condiționare, pentru a vă pregăti organismul pentru transplantul de celule stem.

Cu 30-60 de minute înainte de a vi se administra Zemcelpro, este posibil să vi se administreze și alte medicamente pentru a preveni reacțiile la perfuzie și febra (vezi pct. 2 – Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zemcelpro). Aceste medicamente pot include antipiretice (împotriva febrei), antagoniști ai histaminei (antialergice) și antiemetice (împotriva grețurilor și vărsăturilor). De asemenea, pot include corticosteroizi, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie.

Cum vi se administrează Zemcelpro

- Medicul dumneavoastră va verifica dacă identificatorii individuali ai pacientului de pe pungile de perfuzie Zemcelpro corespund cu datele dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră vă va administra acest medicament sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) printr-un tub.
- Vi se vor administra 1-4 pungi care conțin substanța activă (dorocubicel, compus din celule cultivate și înmulțite în laborator. Aceasta este componenta expandată), urmate de 4 pungi cu celulele donatoare nemodificate (aceasta este componenta neexpandată). Timpul de perfuzare va varia, dar, de obicei, fiecare pungă va fi perfuzată în mai puțin de 15 minute.
- În timpul perfuziei, medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți dificultăți la respirație sau amețală (posibile simptome ale unei reacții alergice) (vezi pct. 2 – Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zemcelpro). În anumite cazuri, perfuzia cu Zemcelpro poate fi întreruptă.

După administrarea Zemcelpro

În cadrul procedurii de transplant, vi se va administra un medicament pentru a reduce riscul de boală grefă-contra-gazdă (BGCG), o complicație care apare atunci când celulele stem din sângele din cordonul ombilical recunosc corpul pacientului ca fiind străin și îl atacă. Medicamentul poate fi administrat inițial printr-un cateter venos central (un tub subțire introdus într-o venă mare, numit și linie centrală), iar apoi se poate trece la forma de comprimat atunci când puteți lua medicamentul pe cale orală.

De asemenea, vi se va administra medicamentul care va ajuta celulele din sânge să se recupereze cât mai repede și care semnalează măduvei osoase să producă celule albe, care sunt necesare pentru combaterea și prevenirea infecțiilor. Acest medicament vă va fi administrat pe linia centrală sau sub formă de injecție subcutanată în ziua următoare administrării Zemcelpro. Vi se va administra în continuare zilnic, până când numărul celulelor albe revine la normal.

Înainte și după ce vi se administrează Zemcelpro

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să rămâneți internat(ă) în spital în săptămâna anterioară perfuziei, astfel încât să vă fie administrat regimul de condiționare, și timp de 3-4 săptămâni după ce vi s-a administrat Zemcelpro. După spitalizare, medicul dumneavoastră vă va cere să vă prezentați în mod regulat la vizite de urmărire, pentru a examina dacă tratamentul dumneavoastră funcționează și pentru a vă ajuta dacă aveți reacții adverse.

Dacă nu mergeți la o programare, contactați telefonic medicul sau spitalul cât mai curând posibil pentru reprogramare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Înainte de a începe tratamentul, medicul dumneavoastră vă va vorbi despre riscurile utilizării acestui medicament.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave după perfuzia cu Zemcelpro.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- Număr anormal de mic de limfocite (limfopenie), un tip de celule albe. Acest lucru vă poate crește riscul de infecții

- Număr mic de celule roșii (anemie). Semnele sunt paloare a pielii, slăbiciune și dificultăți la respirație
- Număr anormal de mic de neutrofile (neutropenie), un tip de celule albe. Acest lucru vă poate crește riscul de infecții
- Număr mic de trombocite, componente care ajută sângele să se coaguleze (trombocitopenie). Semnele sunt sângerare excesivă sau prelungită și vânătăi
- Număr scăzut ale celulelor albe (leucopenie)
- Număr anormal de scăzut de neutrofile, asociat cu febră (neutropenie febrilă)
- Boala grea-contră-gazdă (o afecțiune în care celulele transplantate atacă celulele organismului). Simptomele sunt erupție pe piele, greață, vărsături, diaree, inclusiv scaune cu sânge
- Infecții frecvente și persistente cauzate de scăderea anticorpilor din sânge (hipogamaglobulinemie)
- Sindromul greaării (o complicație a transplanturilor de celule stem). Simptomele sunt tuse, febră, dificultăți la respirație, erupții pe piele
- Infecții cauzate de bacterii
- Infecții cauzate de virusuri
- Pneumonie (infecție pulmonară), care duce la dificultăți la respirație, dureri toracice, febră, tuse
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe sau grave, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvente: *pot afecta până la 1 din 10 persoane*

- Diaree
- Greață
- Durere la nivelul gurii, sângerare în gură, inflamație la nivelul gingiilor (stomatită)
- Durere abdominală
- Febră (pirexie)
- Oboseală
- Afecțiune hepatică care blochează vasele de sânge (boală hepatică veno-ocluzivă). Simptomele includ icter, durere de ficat (sub coastele din partea dreaptă), prezență a lichidului în abdomen și creștere în greutate
- Infecții cauzate de o ciupercă
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge (număr redus al limfocitelor CD34 - scăderea numărului de limfocite CD4, nivel scăzut al imunoglobulinelor – scădere a nivelului de imunoglobuline)
- Valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge (creștere a valorii alanin-aminotransferazei, creștere a valorii aspartat-aminotransferazei). Acestea sunt semne că este posibil ca ficatul dumneavoastră să nu funcționeze normal
- Scădere a poftei de mâncare
- Valori crescute ale zahărului în sânge (hiperglicemie)
- Valori scăzute de potasiu (hipokaliemie) și fosfor (hipofosfatemie) în sânge. Acestea sunt semne că este posibil ca rinichii să nu funcționeze normal
- Dureri de oase
- Slăbiciune musculară
- Număr crescut necontrolat al celulelor albe (tulburare limfoproliferativă post-transplant). Semnele posibile sunt umflare a ganglionilor limfatici, febră, transpirație nocturnă, scădere în greutate, oboseală, disconfort general
- Durere de cap
- Afectare renală acută. Semnele că rinichii dumneavoastră nu funcționează corespunzător includ cantitate mică de urină sau lipsa urinării, umflare a picioarelor și a labelor picioarelor, oboseală, respirație îngreunată, confuzie, greață

- Inflamare a vezicii urinare, care duce la sângerare (cistită hemoragică). Simptomele sunt prezența sângelui în urină, cheaguri de sânge în urină, urinare dureroasă, febră, nevoie imperioasă sau imposibilitate de a urina
- Inflamație a plămânilor [pneumonie (pneumonită) în organizare criptogenică – COP]. Simptomele sunt respirație îngreunată, tuse uscată, febră, oboseală, scădere a poftei de mâncare
- Sângerare din nas (epistaxis)
- Sângerare în plămâni (hemoragie alveolară difuză – HAD). Simptomele sunt tuse, febră, durere în piept, tuse cu sânge
- Blocare a circulației sângelui în plămâni (embolie pulmonară). Semnele sunt respirație îngreunată care apare brusc, durere în piept, anxietate, febră, tuse
- Erupție pe piele (erupție maculopapulară)
- Leziuni ale vaselor de sânge mici (microangiopatie). Simptomele sunt durere în piept, disconfort, respirație îngreunată, oboseală
- Eșecul transplantului (eșecul grefei). Simptomele sunt sângerări sau infecții grave sau frecvente
- Vărsăturile, diareea cu sânge, durerea de stomac, febra, frisoanele și durerea de cap pot fi semne ale sindromului hemolitic-uremic (HUS).

Mai puțin frecvente: *pot afecta până la 1 persoană din 100*

- Oboseala sau slăbiciunea, paloarea pielii și apariția de vânătăi sau sângerarea cu ușurință pot fi semne ale numărului scăzut al celulelor din sânge sau ale unor cheaguri de sânge mici (anemie hemolitică autoimună, citopenie, microangiopatie trombotică)
- Durere în piept, bătăi neregulate ale inimii, inflamație sau slăbiciune a inimii și respirație îngreunată (angină pectorală, fibrilație atrială, flutter atrial, pericardită, disfuncție ventriculară dreaptă)
- Infecțiile frecvente, oboseala și apariția cu ușurință a vânătăilor sau sângerării pot indica insuficiență medulară sau gene celulare anormale (aplazie, anomalie citogenetică)
- Pierdere a auzului (hipoacuzie)
- Oboseala sau slăbiciunea, pofta de sare pot fi semne ale unor valori scăzute de hormoni secretați de glanda situată deasupra rinichilor (insuficiență suprarenală)
- Durerea sau crampele abdominale, diareea sau constipația, scăderea în greutate sau lipsa poftei de mâncare pot fi semne de probleme intestinale (stenoză anală, colită, enterocolită, ulcer jejunal cu perforație, malabsorbție, pneumatoză intestinală)
- Umflare, oboseală și durere la nivelul gurii/mucoasei intestinale (edem generalizat, stare generală de rău, inflamație la nivelul mucoaselor)
- Îngălbenirea ochilor (icter) și urina închisă la culoare pot fi un semn de hiperbilirubinemie
- Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge sau ale funcției pulmonare sau cardiace (creștere a valorii bilirubinei din sânge, scădere a valorii bilirubinei din sânge, scădere a capacității de difuziune a monoxidului de carbon, rezultat pozitiv la testul de determinare a CMV, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, scădere a valorii hemoglobinei, scădere a numărului de neutrofile)
- Setea sau uscăciunea gurii, amețelile sau confuzia, durerea de cap sau greața pot indica niveluri scăzute ale fluidelor din organism sau valori scăzute ale sodiului în sânge (deshidratare, hiponatremie)
- Piele sau mușchi care se distrug (necroză a țesuturilor moi)
- Slăbiciunea care debutează brusc sau senzația de amorțeală, tulburările de vorbire sau de înțelegere, confuzia pot indica un accident vascular cerebral sau o problemă a funcției cerebrale (accident vascular cerebral, encefalopatie)
- Confuzie, dezorientare sau gânduri/comportamente repetitive (delir, tulburare obsesiv-compulsivă)
- Umflarea, scăderea producerii de urină, tensiunea arterială mare pot fi semne ale unor cheaguri de mici dimensiuni care afectează rinichii (microangiopatie trombotică limitată la nivel renal)
- Respirația îngreunată, durerea în piept sau tusea pot indica inflamarea plămânilor, prezența lichidului sau colaps [sindromul pneumoniei idiopatice (pneumonită), infiltrare pulmonară, pneumotorax]

- Pielea inflamată roșie, senzația de mâncărime sau arsură, erupția pe piele pot fi semne de eczemă, dermatită acneiformă, prurit
- Îndepărtarea chirurgicală totală sau parțială a colonului (colectomie)
- Amețelile, oboseala, vederea încețoșată și umflarea localizată, precum și nodulii sau vânătăile pot fi semne ale tensiunii arteriale mici și ale tulburărilor nespecificate ale tensiunii arteriale, hematomului, hipotensiunii arteriale, hipotensiunii arteriale ortostatice

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zemcelpro

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și farmaciștilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta pungii de perfuzie după EXP.

A se depozita și a se transporta la temperaturi sub -150 °C. A nu se decongela medicamentul decât atunci când este gata de utilizare. A se utiliza în interval de 1 oră de la decongelare. După decongelare, medicamentul nu trebuie recongelat.

Nu utilizați acest medicament dacă pungile de perfuzie sunt deteriorate sau prezintă scurgeri.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Ghidurile locale privind manipularea deșeurilor biologice trebuie respectate în cazul medicamentelor utilizate sau al materialelor reziduale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zemcelpro

Zemcelpro este o terapie cu celule stem hematopoietice alogene și cu celule progenitoare crioconservate care conține două componente celulare, și anume componentele expandate și neexpandate, ambele derivate din aceeași unitate de sânge din cordonul ombilical al pacientului.

- Componenta expandată, denumită dorocubicel, reprezentată de celulele CD34+ expandate, este compusă din fracțiunea CD34 + expandată *ex vivo* în prezența UM171. Această componentă este ambalată în până la patru pungi, care conțin cel puțin $0,23 \times 10^6$ celule CD34+ viabile/ml suspendate într-o soluție de dimetilsulfoxid (DMSO).
- Componenta neexpandată, reprezentată de celule CD34- neexpandate, este compusă din fracțiunea CD34- în care celulele CD3+ reprezintă fracțiunea activă. Această componentă este ambalată în patru pungi, care conțin cel puțin $0,53 \times 10^6$ celule CD3+ viabile/ml suspendate într-o soluție de dimetilsulfoxid (DMSO).

Celelalte componente sunt soluție de albumină serică umană, dimetilsulfoxid, clorură de sodiu, clorură de potasiu (E508), gluconat de sodiu (E576), acetat de sodiu (E262) și clorură de magneziu (E511). Vezi pct. 2, „Zemcelpro conține sodiu, potasiu și dimetilsulfoxid (DMSO)”.

Cum arată Zemcelpro și conținutul ambalajului

Zemcelpro este o dispersie celulară pentru perfuzie intravenoasă.

Componenta expandată reprezentată de celulele CD34+ este o dispersie de celule, incoloră până la ușor gălbuie. Componenta neexpandată reprezentată de celulele CD34- este o dispersie roșatică de celule.

Zemcelpro este disponibil sub forma unei doze individuale de tratament care cuprinde până la opt (8) pungi de perfuzie a câte 20 ml, patru (4) pungi de celule CD34- neexpandate și până la patru (4) pungi

de dorocubicel.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irlanda

Telefon: 353 1 905 3140

E-mail: info@cordexbio.com

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Zemcelpro trebuie să fie transportat în interiorul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

Zemcelpro trebuie să fie transportat într-un recipient care asigură menținerea medicamentului la o temperatură mai mică de -150 °C și trebuie manipulat cu mănuși de protecție și echipamente adecvate.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Zemcelpro trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Prepararea înainte de administrare

Zemcelpro este compus din două (2) componente ale celulelor hematopoietice alogene:

- Dorocubicel (celule CD34+ expandate)
- Celule CD34- neexpandate

Confirmarea numărului de pungi de dorocubicel (1-4 pungi) și a numărului de pungi pentru celulele CD34- neexpandate (întotdeauna 4 pungi) care urmează să fie administrate în perfuzie trebuie să se facă pe baza prescripției din Certificatul de eliberare pentru perfuzie. Certificatul de eliberare pentru perfuzie cuprinde ambele componente.

Dorocubicelul se administrează primul în perfuzie, urmat de celulele CD34- neexpandate. Se recomandă ca celulele CD34- neexpandate să fie administrate în perfuzie în aceeași zi cu dorocubicelul, dar nu mai târziu de ziua următoare.

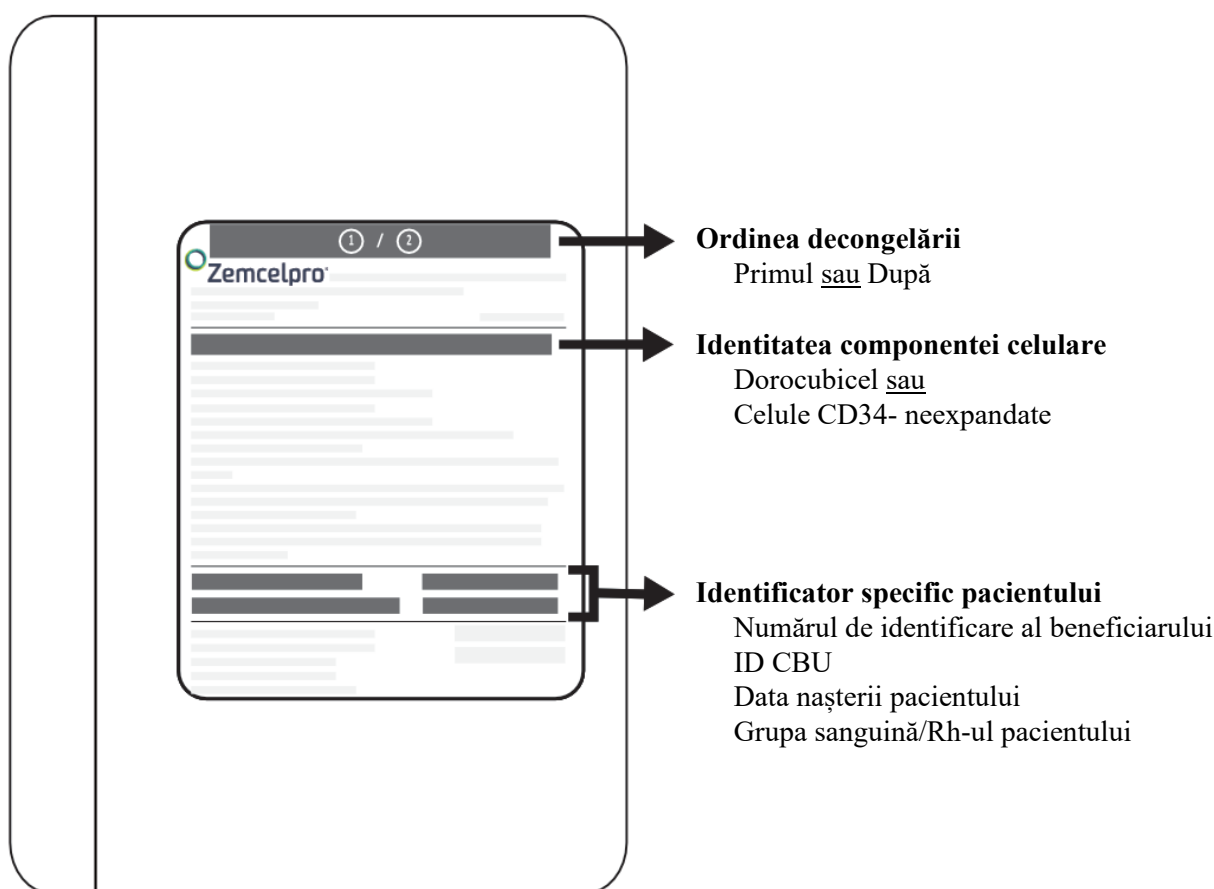
Coordonați calendarul pentru decongelarea și administrarea Zemcelpro în perfuzie după cum urmează: confirmați pregătirea pacientului pentru administrarea perfuziei în avans și ajustați ora de începere a

decongelării Zemcelpro, astfel încât acesta să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.

Decongelare

Înainte de decongelarea Zemcelpro, confirmați identitatea pacientului și numărul de pungi care trebuie administrate în perfuzie în conformitate cu Certificatul de eliberare pentru perfuzie. Decongelați toate pungile cu dorocubicel prescrise înainte de pungile cu celule CD34- neexpandate. Decongelați câte o (1) pungă pe rând. Nu se începe decongelarea pungii următoare înainte de a stabili că punga anterioară se administrează în condiții de siguranță.

Figura 1. Casetă de păstrare Zemcelpro



- Extrageți caseta de păstrare din containerul de transport criogenic. Confirmați i) identitatea pacientului cu identificatorii pacientului de pe casetă și ii) identitatea componentei celulare (dorocubicel sau celule CD34- neexpandate) (Figura 1).
- După verificarea casetei, scoateți imediat punga de perfuzie din casetă. Confirmați i) identitatea pacientului cu identificatorii pacientului de pe punga de perfuzie și ii) identitatea componentei celulare (dorocubicel sau celule CD34- neexpandate) (Figura 2).
- Inspectați punga (pungile) de perfuzie pentru a identifica rupturi sau fisuri înainte de dezghețare. Dacă o pungă este compromisă, nu administrați conținutul în perfuzie.
- Introduceți imediat punga de perfuzie în folia protectoare sigilată într-o baie de apă la 37 °C. Când se ajunge la o consistență semi-lichidă, se începe frământarea ușoară a pungii până când nu mai rămâne gheață cristalină. Durata totală a decongelării este de aproximativ 2-5 minute per pungă.
- Scoateți punga din baia de apă. După decongelare, punga de perfuzie trebuie administrată cât mai repede posibil. S-a demonstrat că Zemcelpro este stabil între 15 °C și 30 °C timp de

- până la 1 oră. Nu diluați, nu spălați și nu eșantionați Zemcelpro înainte de perfuzie.
- Cu excepția cazului în care este preparat la patul pacientului, transportați medicamentul la pat, la temperatura camerei, într-o cutie/pungă închisă pentru a proteja produsul în timpul transportului.

Nu se perfuzează Zemcelpro dacă punga de perfuzie este deteriorată, prezintă scurgeri sau pare compromisă în alt mod.

Administrare

Pentru a administra o singură doză de Zemcelpro, se va administra în perfuzie numărul prescris de pungi cu dorocubicel (de la 1 la 4 pungi) și cu celule CD34- neexpandate (întotdeauna 4 pungi). Numărul total de pungi de perfuzie care urmează să fie administrate trebuie confirmat cu informațiile specifice pacientului din Certificatul de eliberare pentru perfuzie.

Dorocubicelul se administrează primul în perfuzie, urmat de celulele CD34- neexpandate. Se recomandă ca celulele CD34- neexpandate să fie administrate în perfuzie în aceeași zi cu dorocubicelul, dar nu mai târziu de ziua următoare.

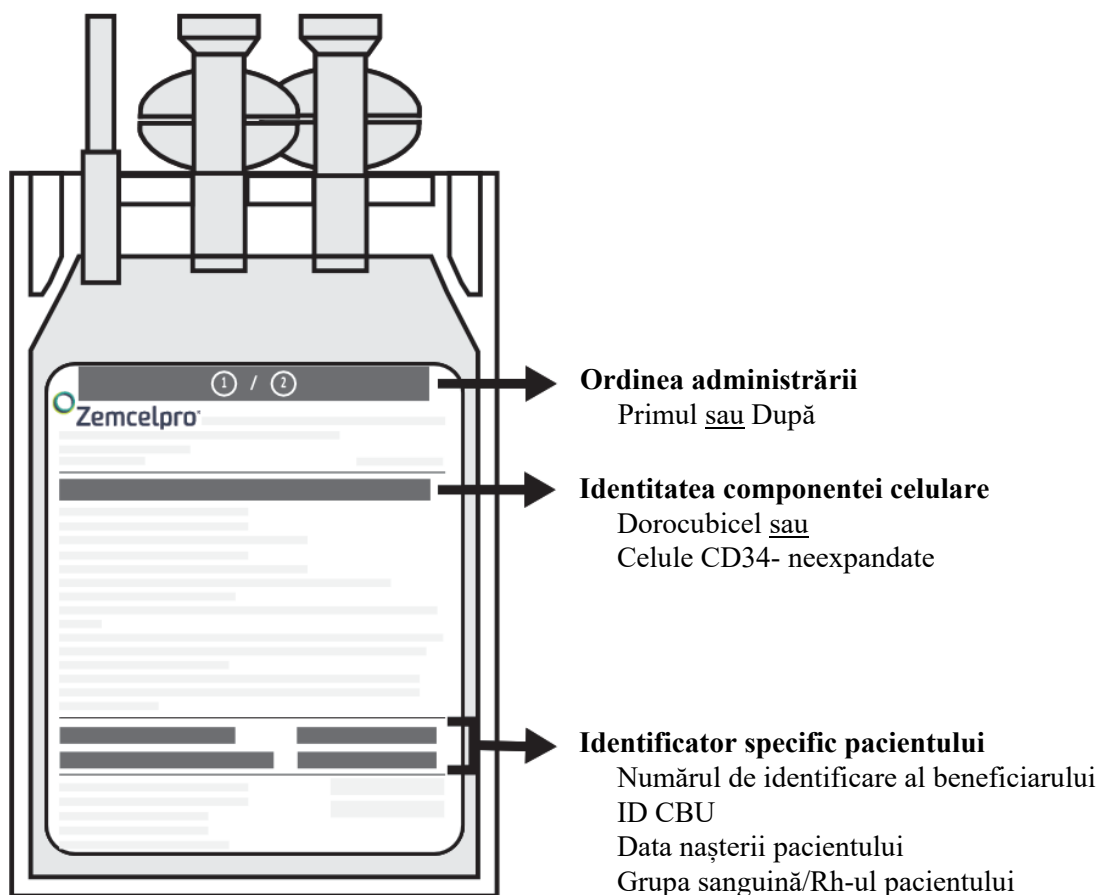
Dacă nu se administrează dorocubicel, celulele CD34- neexpandate nu trebuie administrate în perfuzie, pentru a evita orice reacție imunologică nefavorabilă.

În caz de reacție la perfuzie, se recomandă întreruperea perfuziei și inițierea tratamentului de susținere, după caz (vezi pct. 4.4).

Nu diluați, nu spălați și nu eșantionați Zemcelpro înainte de perfuzie.

Numai pentru administrare intravenoasă. Pentru perfuzia cu Zemcelpro se recomandă accesul venos central.

Figura 2. Pungă de perfuzie Zemcelpro



- Preparați materialul pentru perfuzie. Trebuie utilizată o tubulatură fără latex, cu un filtru de perfuzie standard (170-260 μ m). A NU se utiliza un filtru de depleție a leucocitelor.
- Confirmați i) identitatea pacientului cu identificatorii pacientului de pe pungă și ii) identitatea componentei celulare (dorocubicel sau celule CD34- neexpandate) (Figura 2).
- Îndepărtați învelișul și inspectați conținutul pungii de perfuzie decongelate pentru a depista eventualele agregate celulare vizibile. Dacă sunt prezente agregate celulare vizibile, amestecați ușor conținutul pungii și micile agregate de material celular ar trebui să se disperseze prin amestecare manuală ușoară. Agregatele rămase sunt îndepărtate în mod eficace prin filtrare înainte de perfuzie.
- Punga decongelată și inspectată trebuie administrată prin perfuzie imediat, la aproximativ 10-20 ml pe minut prin flux gravitațional. Zemcelpro este stabil la o temperatură cuprinsă între 15 °C și 30 °C timp de până la 1 oră după terminarea decongelării.
 - Se clătește tubulatura înainte de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
 - Se perfuzează tot conținutul pungii de perfuzie (20 ml per pungă).
 - Se clătește de două ori punga de perfuzie cu 10 ml până la 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) prin clătire inversă, pentru a se asigura că toate celulele sunt administrate perfuzabil pacientului.
- Procedura de perfuzie trebuie repetată pentru celelalte pungi. Nu se începe decongelarea și perfuzarea pungii următoare înainte de a stabili că punga anterioară se administrează în condiții de siguranță.

Nu se perfuzează Zemcelpro dacă punga de perfuzie este deteriorată, prezintă scurgeri sau pare compromisă în alt mod.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

Respectați ghidurile locale privind manipularea materialelor de origine umană în caz de expunere accidentală. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Zemcelpro trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Zemcelpro (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață condiționată, astfel cum se explică detaliat în Raportul european public de evaluare.