

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml  
Infusionsdispersion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Zemcelpro ist eine auf kryokonservierten allogenen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen basierende Therapie, die zwei Zellkomponenten enthält, die expandierte und die nicht expandierte Komponente, die beide aus derselben patientenspezifischen Nabelschnurblut-Einheit (*Cord Blood Unit*, CBU) stammen.

Die expandierte Komponente, als Dorocubice bezeichnete expandierte CD34-positive bzw. CD34+-Zellen, besteht aus der *ex vivo* in Anwesenheit von UM171 expandierten CD34+-Fraktion.

Die nicht expandierte Komponente, bezeichnet als nicht expandierte CD34-negative bzw. CD34-Zellen, besteht aus der CD34-Fraktion, welche die CD3+-Zellen als aktive Fraktion enthält.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

#### Dorocubice

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Zemcelpro enthält eine chargenabhängige Konzentration einer *ex vivo* mit UM171 expandierten, mit CD34+-Zellen angereicherten Population. Das Arzneimittel ist in bis zu vier Infusionsbeuteln verpackt, die eine Infusionsdispersion mit mindestens  $0,23 \times 10^6$  lebensfähigen CD34+-Zellen/ml, suspendiert in einer Dimethylsulfoxid (DMSO)-Lösung, enthalten.

Jeder Infusionsbeutel enthält 20 ml Infusionsdispersion.

#### Nicht expandierte CD34-Zellen

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel enthält eine chargenabhängige Konzentration nicht expandierter CD34-Zellen. Das Arzneimittel ist in vier Infusionsbeuteln verpackt, die eine Infusionsdispersion mit mindestens  $0,53 \times 10^6$  lebensfähigen CD3+-Zellen/ml, suspendiert in einer Dimethylsulfoxid (DMSO)-Lösung, enthalten.

Jeder Infusionsbeutel enthält 20 ml Infusionsdispersion.

#### Quantitative Angaben

Die quantitativen Angaben für jede Zellkomponente des Arzneimittels, einschließlich der chargenabhängigen Zellkonzentration und der Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel, sind der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (*Release for Infusion Certificate*, RfIC) zu entnehmen, die dem Arzneimittel zur Behandlung beiliegt. Es gibt eine RfIC, die für beide Zellkomponenten gilt (siehe Abschnitt 6).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält maximal 477 mg Natrium, 50 mg Kalium und 10 % v/v DMSO pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionsdispersion.

#### Dorocubice

Farblose bis gelbliche Zelldispersion zur Infusion.

#### Nicht expandierte CD34-Zellen

Rötliche Zelldispersion zur Infusion.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zemcelpro wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung, bei denen eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung erforderlich ist und für die keine anderen geeigneten Spenderzellen zur Verfügung stehen.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Zemcelpro muss in einem qualifizierten Transplantationszentrum mit Expertise in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Behandlung hämatologischer maligner Erkrankungen verfügt.

#### Dosierung

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von expandierten CD34+-Zellen in 1 bis 4 Infusionsbeuteln und von nicht expandierten CD34-Zellen in 4 Infusionsbeuteln enthält.

Die Zieldosis beträgt 0,4 bis  $7,5 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/kg in der Komponente der expandierten CD34+-Zellen (Dorocubice) und  $\geq 0,52 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/kg in der Komponente der nicht expandierten CD34-Zellen.

Weitere Informationen zur Dosis sind der beigegeführten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu entnehmen.

#### Auswahl der Nabelschnurblut-Einheit

Die erythrozytendepletierte Nabelschnurblut-Einheit (CBU) für die Expansion ist vom verschreibenden Arzt auszuwählen, wobei die Mindestanforderung hinsichtlich der Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigene (HLA) und der Zelldosis (d. h.  $\geq 0,5 \times 10^5$  CD34-Zellen/kg und  $\geq 1,5 \times 10^7$  kernhaltige Zellen insgesamt/kg vor der Kryokonservierung) einzuhalten ist. Es wird eine Übereinstimmung hinsichtlich mindestens 4 von 6 HLA-Antigenen (HLA-A-Antigene, HLA-B-Antigene und HLA-DRB1-Allele) empfohlen, wobei das Ziel aus einer Übereinstimmung hinsichtlich 6 von 8 HLA-Antigenen (hochauflösende Typisierung) besteht. Die HLA-Typisierung und der Gehalt

an kernhaltigen Zellen in jeder einzelnen CBU, die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Zemcelpro verwendet wird, sind der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu entnehmen.

#### Myeloablative Konditionierung vor der Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Es muss eine geeignete myeloablative Konditionierung gemäß den in der Einrichtung geltenden Leitlinien erfolgen. Das gewählte Regime sollte von hoher oder mittlerer Intensität sein, d. h. mit einer *Transplant Conditioning Intensity* (TCI) von mindestens 2,5. Die Konditionierungsbehandlung darf erst eingeleitet werden, wenn die Verfügbarkeit des patientenspezifischen Zemcelpro im Transplantationszentrum bestätigt worden ist.

Die Verwendung von Antithymoglobulin (ATG) im Rahmen der Konditionierungsbehandlung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Prophylaktische und unterstützende Therapie zur Vorbeugung von Transplantationskomplikationen

Prophylaktische und unterstützende Therapien zur Vorbeugung von Transplantationskomplikationen (z. B. *Graft-versus-Host Disease* [GvHD], Infektion) sind gemäß den in der Einrichtung geltenden Leitlinien anzuwenden. Die bevorzugte GvHD-Prophylaxe besteht aus der Kombination von Tacrolimus und Mycophenolatmofetil.

In der unmittelbaren Zeit nach der Transplantation wird die Anwendung von Granulozytenkoloniestimulierendem Faktor (G-CSF) empfohlen, um das Risiko von Neutropenie und Infektion zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### Prämedikation

Es wird empfohlen 30 bis 60 Minuten vor der Infusion beider Fraktionen von Zemcelpro eine Prämedikation mit Antipyretika, Histaminantagonisten und Antiemetika nach den in der Einrichtung geltenden Leitlinien durchzuführen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren. Darüber hinaus wird vor der Gabe der nicht expandierten C34-Komponente von Zemcelpro auch eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion im Falle einer schweren HLA-Histokompatibilität zu reduzieren.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zemcelpro bei älteren Patienten (im Alter von  $\geq 65$  Jahren) ist nicht erwiesen.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Zemcelpro wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Die Patienten sollten auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden, um festzustellen, ob sie für eine Transplantation in Frage kommen.

##### *Leberfunktionsstörung*

Zemcelpro wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Die Patienten sollten auf Leberfunktionsstörungen untersucht werden, um festzustellen, ob sie für eine Transplantation in Frage kommen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zemcelpro bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

#### Art der Anwendung

Zur Vervollständigung einer Einzeldosis Zemcelpro muss die verordnete Anzahl an Beuteln mit Dorocubicel (1 bis 4 Beutel) und nicht expandierten C34-Zellen (immer 4 Beutel) infundiert werden. Die Gesamtanzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel ist anhand der patientenspezifischen Informationen im RfIC zu bestätigen.

Dorocubicel wird zuerst infundiert, gefolgt von den nicht expandierten C34-Zellen. Es wird empfohlen, die nicht expandierten C34-Zellen am selben Tag wie Dorocubicel, spätestens jedoch am nächsten Tag zu infundieren.

Wenn Dorocubicel nicht verabreicht wird, dürfen die nicht expandierten C34-Zellen nicht infundiert werden, um eine unerwünschte Immunreaktion zu vermeiden.

Im Falle einer Infusionsreaktion wird bei Bedarf eine Unterbrechung der Infusion und die Einleitung einer unterstützenden Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Zemcelpro darf vor der Infusion nicht verdünnt und/oder gewaschen werden, und es darf keine Probe daraus entnommen werden.

Nur zur intravenösen Anwendung. Zemcelpro sollte möglichst über einen zentralvenösen Zugang infundiert werden.

- Bereiten Sie das Infusionsmaterial vor. Es ist ein latexfreier Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260 µm) zu verwenden. Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Bestätigen Sie i) die Identität des Patienten durch Abgleich der Patientenkennungen auf dem Beutel und ii) die Identität der Zellkomponenten (Dorocubicel oder nicht expandierte C34-Zellen).
- Entfernen Sie den Außenbeutel und prüfen Sie den Inhalt des aufgetauten Infusionsbeutels auf sichtbare Zellaggregate. Wenn sichtbare Zellaggregate vorhanden sind, mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig. Kleine Aggregate von Zellmaterial sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen aufgelöst werden. Verbleibende Aggregate werden vor der Infusion durch Filtration effektiv entfernt.
- Der aufgetaute und überprüfte Beutel muss sofort bei etwa 10 bis 20 ml pro Minute mit Hilfe der Schwerkraft infundiert werden. Zemcelpro ist nach dem Auftauen bei 15 °C bis 30 °C bis zu 1 Stunde stabil.
  - Füllen Sie vor der Infusion den Schlauch des Infusionssets mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
  - Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels (20 ml pro Beutel).
  - Spülen Sie den Infusionsbeutel zweimal mit 10 ml bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) durch Rückspülung, um sicherzustellen, dass dem Patienten alle Zellen infundiert werden.
- Wiederholen Sie das gleiche Verfahren für alle nachfolgenden Infusionsbeutel. Warten Sie mit dem Auftauen und der Infusion des nächsten Beutels, bis feststeht, dass der vorherige Beutel sicher verabreicht worden ist.

Zemcelpro darf nicht infundiert werden, wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist oder anderweitig beschädigt zu sein scheint.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Es sind die Gegenanzeigen einer myeloablativen Chemotherapie zu berücksichtigen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

#### Übertragung eines Infektionserregers

Es besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Nabelschnurblut-Einheiten werden auf das humane Immunschwächevirus (HIV) 1 und HIV 2, Hepatitis B und Hepatitis C, das humane T-Zell-lymphotrope Virus (HTLV) I und HTLV II, Syphilis und Cytomegalovirus (CMV) getestet. Möglicherweise sind bestimmte Viren auf mütterlicher Seite im Rahmen der Anamnese dokumentiert, wie z. B. der Erreger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie (TSE), das Epstein-Barr-Virus (EBV), der Toxoplasma-Erreger, das Hepatitis-E-Virus (HEV) und der Malaria-Erreger. Nabelschnurblutbanken dokumentieren außerdem, ob der Säugling frei von Anzeichen ist, die auf eine Krankheit hindeuten, die durch die Gabe einer Nabelschnurbluteinheit übertragen werden könnte.

Die Testergebnisse sind der beigefügten Produktdokumentation zu entnehmen.

Angehörige von Gesundheitsberufen, die Zemcelpro anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

#### Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Zemcelpro behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf in Zemcelpro enthaltenen Bestandteile zurückzuführen sein, z. B. DMSO. Reaktionen sollten entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen behandelt werden.

#### Infektionen

Nach der Infusion von Zemcelpro traten bei Patienten schwere Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen, auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese begannen im Median 109 Tage nach der Transplantation, wobei einige späte Ereignisse auftraten (Bereich 0–945). Die Patienten sollten auf die Wichtigkeit einer unverzüglichen Benachrichtigung ihres behandelnden Arztes beim Auftreten von Anzeichen einer Infektion hingewiesen werden. Die Patienten sollten anhand geeigneter diagnostischer Tests auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktische Antibiotika gegeben werden, und vor und nach der Behandlung mit Zemcelpro sollten Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Nach der Behandlung mit Zemcelpro sind tödliche und lebensbedrohliche Ereignisse einer akuten und chronischen *Graft-versus-Host Disease* (GvHD) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Die GvHD nach der Behandlung mit Zemcelpro unterscheidet sich nicht von der nach einer allogenen Standard-Stammzelltransplantation, die im Median 40 Tage nach der Transplantation einsetzt und bei 93 % der Fälle im Median innerhalb von 18 Tagen abklingt. Es wird empfohlen, die Patienten auf Anzeichen einer GvHD zu überwachen und entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen zu behandeln. Nach der Behandlung mit Zemcelpro sollte eine prophylaktische und unterstützende Behandlung in Erwägung gezogen werden. Die bevorzugte GvHD-Prophylaxe besteht aus der

Kombination von Tacrolimus und Mycophenolatmofetil (siehe Abschnitt 4.2).

### Engraftment-Syndrom

In klinischen Studien mit Zemcelpro wurden lebensbedrohliche Fälle von Engraftment-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8), die im Median 13 Tage nach der Transplantation auftraten. Bei Auftreten von ungeklärtem Fieber, Hautausschlag, Hypoxämie, Gewichtszunahme und pulmonalen Infiltraten in der Zeit um die Engraftment-Phase sollte eine entsprechende Überwachung erfolgen. Die Patienten sollten entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien mit Kortikosteroiden behandelt werden, sobald ein Engraftment-Syndrom erkannt wird, um die Symptome zu lindern. Wenn ein Engraftment-Syndrom nicht behandelt wird, kann es zu Multiorganversagen und zum Tod führen.

### Transplantatversagen

Im Rahmen der klinischen Prüfung von Zemcelpro wurden lebensbedrohliche Fälle von Transplantatversagen berichtet, definiert als das Nichterreichen einer absoluten Neutrophilenzahl von mehr als 500 pro Mikroliter Blut bis Tag 42 nach der Transplantation (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten anhand der Laborwerte hinsichtlich einer hämatopoietischen Erholung überwacht werden.

Die Anwendung von ATG als Teil der Konditionierungsbehandlung und vor dem Engraftment wird nicht empfohlen, da das Engraftment von Nabelschnurblutzellen dadurch beeinträchtigt werden könnte. Zur Minimierung des Risikos einer Neutropenie und Infektion sollte Granulozytenkoloniestimulierender Faktor (G-CSF) in einer Dosierung von 5 µg/kg/Tag, beginnend 1–3 Tage nach der Transplantation, angewendet werden, bis die Neutrophilenzahl 1 000 pro Mikroliter Blut erreicht (siehe Abschnitt 4.2).

### Pulmonale alveoläre Hämorrhagie (PAH)

PAH ist eine gut dokumentierte Nebenwirkung bei Patienten, die mit Zemcelpro behandelt werden. Es wurden Fälle von PAH berichtet, die zu einem medianen Zeitpunkt von 22 Tagen nach der Transplantation auftraten, einschließlich tödlicher Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8). Der Verlauf ist durch die Entwicklung von Dyspnoe, Fieber, mitunter Hämoptyse, multifokalen Infiltraten auf dem Thorax-Röntgenbild und einem schnellen Fortschreiten zu respiratorischer Insuffizienz gekennzeichnet. Es wird empfohlen, die Patienten auf Anzeichen einer PAH zu überwachen und entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen zu behandeln.

### Pneumonitis

Pneumonitis, wie z. B. idiopathisches Pneumonie-Syndrom (IPS) oder kryptogene organisierende Pneumonie (COP), ist ein gut dokumentiertes Ereignis nach der Behandlung mit Zemcelpro. In den klinischen Studien mit Zemcelpro wurden Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Sowohl IPS als auch COP äußern sich in der Regel durch Kurzatmigkeit, Husten und gelegentlich Fieber. IPS tritt in der Regel durchschnittlich an Tag +22 nach der Transplantation auf, was zum Teil mit der Konditionierung vor der Transplantation zusammenhängt, während COP in der Regel 3 bis 6 Monate nach der Transplantation auftritt. Es wird empfohlen, die Patienten auf Anzeichen einer Pneumonitis zu überwachen und entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen zu behandeln.

### Posttransplantationslymphom (PTLD)

Das Posttransplantationslymphom (PTLD) ist eine Nebenwirkung, die bei Patienten nach der Behandlung mit Zemcelpro beobachtet wurde. Bei Patienten, die in den klinischen Studien Zemcelpro erhalten haben, wurden Fälle von PTLD berichtet (siehe Abschnitt 4.8). PTLD ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen nach der Transplantation und steht in den meisten Fällen im Zusammenhang mit einer Infektion von B-Zellen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), entweder infolge einer

Reaktivierung des Virus nach der Transplantation oder infolge einer primären EBV-Infektion. Bei Patienten mit persistierender Zytopenie kann eine fortlaufende Überwachung des Blutes auf EBV-DNA erforderlich sein. PTLD ist entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen zu behandeln.

### Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Nach der Infusion von Zemcelpro können infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Diese Reaktionen treten vorwiegend während der ersten Infusion(en) auf und können durch Gesichtsrötung (Flushing), Ausschlag, Fieber, Rigor, Schüttelfrost, Dyspnoe, leichte und/oder schwere Hypotonie mit/ohne Bronchospasmen, kardiale Dysfunktion und/oder Anaphylaxie gekennzeichnet sein.

Inzidenz und Intensität von Infusionsreaktionen lassen sich durch Prämedikation mit Antipyretika, Histaminantagonisten, Antiemetika und Kortikosteroiden verringern. Die Patienten sind während und nach der Anwendung von Zemcelpro auf Anzeichen und Symptome von Infusionsreaktionen zu überwachen. Bei Auftreten eines IRR ist die Infusion zu unterbrechen und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2). Zur Wiederaufnahme der Infusion sind die Empfehlungen der in der Einrichtung geltenden Leitlinien zu befolgen.

### Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie ist ein gut dokumentiertes Ereignis, das nach der Behandlung mit Zemcelpro berichtet wurde und mit einer verringerten Überlebensrate assoziiert sein könnte. Es wurde bei 19 % der mit Zemcelpro transplantierten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, die Laborwerte der Patienten hinsichtlich einer Hypogammaglobulinämie zu überwachen, und entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen zu behandeln.

### Venenverschlusskrankheit

Venenverschlusskrankheit (*veno-occlusive disease*, VOD) ist ein gut dokumentiertes Ereignis, das mitunter nach einer HSZT berichtet wird. In den klinischen Studien mit Zemcelpro wurden seltene Fälle von VOD, einschließlich eines tödlichen Ereignisses, berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 1). Obwohl keine Unterschiede gegenüber einer gewöhnlichen HSZT bestehen, wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen einer VOD zu überwachen und entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen zu behandeln.

### Hämolytisch-urämisches Syndrom

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist ein gut dokumentiertes Ereignis, das mitunter nach einer HSZT berichtet wird. In den klinischen Studien mit Zemcelpro wurden seltene Fälle von HUS berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 1). Obwohl keine Unterschiede gegenüber einer gewöhnlichen HSZT bestehen, wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen einer HUS zu überwachen und entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen zu behandeln.

### Sonstige Bestandteile

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 477 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 24 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme für einen Erwachsenen.

#### *Kalium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1,3 mmol (50 mg) Kalium pro Dosis.

#### *Dimethylsulfoxid (DMSO)*

Dieses Arzneimittel enthält 17,6 g DMSO pro Dosis. Bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg entspricht die infundierte Menge an DMSO 25 % der empfohlenen täglichen Höchstdosis von 1 g DMSO/kg.

Es ist bekannt, dass dieser Hilfsstoff nach parenteraler Gabe anaphylaktische Reaktionen hervorrufen kann. Alle Patienten sind während des Infusionszeitraums engmaschig zu überwachen.

#### Spenderassozierte theoretische Risiken

Nach der Behandlung mit Zemcelpro kann es zu einer klonalen Hämatopoese und zum Auftreten spenderassoziierter Risiken (z. B. maligne Erkrankungen oder erbliche genetische Erkrankungen) kommen, wenngleich dies nicht aus der klinischen Erfahrung unterstützt wird. Die Patienten sollten entsprechend den in der Einrichtung geltenden Leitlinien angemessen behandelt werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

#### Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Zemcelpro wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Konditionierungsbehandlung und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung mit Zemcelpro eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

#### Antithymoglobulin (ATG)

Die Anwendung von ATG als Teil der Konditionierungsbehandlung und vor dem Engraftment wird nicht empfohlen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Bezüglich der Risiken im Zusammenhang mit der vor der Anwendung von Zemcelpro durchgeführten myeloablativen Konditionierungstherapie und zur gleichzeitig erforderlichen Beratung sollte die Produktinformation für die myeloablativ Konditionierungstherapie herangezogen werden.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 30 Tagen vor der Behandlung mit Zemcelpro einen negativen Serumschwangerschaftstest vorlegen und einwilligen, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

#### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Zemcelpro zu erteilen. Männer und Frauen mit Reproduktionspotenzial, die Zemcelpro erhalten haben, sollten zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Dorocubicel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Dorocubicel durchgeführt, um zu untersuchen, ob dies bei der Anwendung bei einer schwangeren Frau den Fötus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Zemcelpro sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen, nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorocubicel in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Zemcelpro

während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

## Fertilität

Es liegen keine humanen oder tierexperimentellen Daten über die Auswirkungen von Dorocubicel auf die Fertilität vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht bekannt, ob Zemcelpro einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Da die konditionierende, prophylaktische und unterstützende Therapie, die in Verbindung mit Zemcelpro angewendet wird, zu Ermüdung und zu einer Veränderung der geistigen Fähigkeiten führen kann, wird den Patienten empfohlen, in dieser Anfangsphase auf das Führen von Fahrzeugen und die Ausübung gefährlicher Berufe oder Tätigkeiten, wie zum Beispiel die Bedienung schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen, zu verzichten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher waren Lymphopenie (46,6 %), Infektionen (44,8 %), Anämie (44,0 %), Neutropenie (35,3 %), Thrombozytopenie (31,9 %), Leukopenie (20,3 %), Hypogammaglobulinämie (18,1 %), febrile Neutropenie (15,5 %), Hypertonie (12,9 %), Engraftment-Syndrom (11,2 %) und Pneumonie (11,2 %). Gemäß NIH-Kriterien wurde eine akute GvHD bei 60,0 % der Patienten und eine chronische GvHD bei 16,0 % der Patienten berichtet.

Tödliche Nebenwirkungen traten bei 7,8 % der mit Zemcelpro behandelten Patienten auf, einschließlich Infektionen (2,6 % einschließlich Sepsis (0,9 %)), Enterokokkeninfektion (0,9 %), Pneumonie (0,9 %), akuter GvHD (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) und pulmonaler Hypertonie (0,9 %).

#### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen von Zemcelpro basieren auf gepoolten Daten aus 5 Studien (001, 002, 003, 004 und 007) mit 116 Patienten, die eine Dosis Zemcelpro erhielten und über einen medianen Zeitraum von 24 Monaten nachbeobachtet wurden. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen aus klinischen Studien basieren auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, wobei ein Teil der Ereignisse im Zusammenhang mit einer Nebenwirkung auch andere Ursachen haben kann.

Nachstehend sind Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher nach CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) und ungewöhnliche Nebenwirkungen vom Grad 1–2 aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit angegeben, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt sind und die folgende Konvention verwendet wird: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1 In klinischen Studien beobachtete CTCAE Nebenwirkungen () von Zemcelpro aufgeführt nach Systemorganklassen**

| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |  |
|---|--|
| Sehr häufig   | Lymphopenie<br>Anämie<br>Neutropenie<br>Thrombozytopenie |

|   |   |
|---|---|
|   | Leukopenie<br>Febrile Neutropenie   |
| Gelegentlich  | Autoimmunhämolytische Anämie<br>Zytopenie<br>Thrombotische Mikroangiopathie   |
| <b>Herzerkrankungen</b>   |   |
| Gelegentlich  | Angina pectoris<br>Vorhofflimmern<br>Vorhofflattern<br>Perikarditis<br>Rechtsventrikuläre Dysfunktion                         |
| <b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>                 |   |
| Gelegentlich  | Aplasie<br>Zytogenetische Anomalie  |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                           |   |
| Gelegentlich  | Hypoakusis  |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>   |   |
| Gelegentlich  | Nebenniereninsuffizienz   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |   |
| Häufig  | Durchfall<br>Übelkeit<br>Stomatitis<br>Abdominalschmerz   |
| Gelegentlich  | Analstenose<br>Kolitis<br>Enterokolitis<br>Perforation des Jejunums<br>Malabsorption<br>Pneumatoxis intestinalis              |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |   |
| Häufig  | Pyrexie<br>Ermüdung   |
| Gelegentlich  | Generalisiertes Ödem<br>Unwohlsein<br>Schleimhautentzündung   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      |   |
| Häufig  | Venöse okklusive Leberkrankheit   |
| Gelegentlich  | Hyperbilirubinämie  |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                      |   |
| Sehr häufig   | Akute GvHD (Grad II–III)*<br>Hypogammaglobulinämie<br>Engraftment-Syndrom<br>Chronische GvHD**                                |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |   |
| Sehr häufig   | Bakterielle Infektionen (einschließlich Pneumonien)<br>Virusinfektionen   |
| Häufig  | Pilzinfektionen<br>Nicht näher spezifizierte Infektionen  |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |   |
| Häufig  | Transplantatversagen  |
| <b>Untersuchungen</b>   |   |
| Häufig  | CD4-Lymphozyten erniedrigt<br>Alanin-Aminotransferase erhöht<br>Immunglobuline erniedrigt<br>Aspartat-Aminotransferase erhöht |

|  |   |
|--|---|
| Gelegentlich   | Bilirubin im Blut erhöht<br>Bilirubin im Blut erniedrigt<br>Kohlenmonoxid-diffusionskapazität erniedrigt<br>CMV-Test positiv<br>QT im Elektrokardiogramm verlängert<br>Hämoglobin erhöht<br>Neutrophilenzahl erniedrigt |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   |   |
| Häufig   | Verminderter Appetit<br>Hypokaliämie<br>Hyperglykämie<br>Hypophosphatämie   |
| Gelegentlich   | Dehydratation<br>Hyponatriämie  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>                                  |   |
| Häufig   | Knochenschmerzen<br>Muskelschwäche  |
| Gelegentlich   | Nekrotisierende Weichteilinfektion  |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |   |
| Häufig   | Posttransplantationslymphom   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>  |   |
| Häufig   | Kopfschmerz   |
| Gelegentlich   | Schlaganfall<br>Enzephalopathie   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>   |   |
| Gelegentlich   | Delir<br>Zwangsstörung  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>  |   |
| Häufig   | Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)<br>Akute Nierenschädigung<br>Hämorrhagische Zystitis   |
| Gelegentlich   | Renal begrenzte thrombotische Mikroangiopathie  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                              |   |
| Häufig   | Kryptogene organisierende Pneumonie<br>Epistaxis<br>PAH<br>Pulmonale Hypertonie<br>Lungenembolie  |
| Gelegentlich   | Idiopathisches Pneumonie-Syndrom (Pneumonitis)<br>Lungeninfiltration<br>Pneumothorax  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>  |   |
| Häufig   | Ausschlag, makulopapulös  |
| Gelegentlich   | Akneiforme Dermatitis<br>Ekzem<br>Juckreiz  |
| <b>Chirurgische und medizinische Verfahren</b>   |   |
| Gelegentlich   | Kolektomie  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>   |   |
| Sehr häufig  | Hypertonie  |
| Häufig   | Mikroangiopathie  |
| Gelegentlich   | Blutdruck verringert und unspezifische Blutdruckstörungen<br>Hämatom<br>Hypotonie<br>Orthostatische Hypotonie   |

\*gemäß NIH-Kriterien (45,7 % Grad II, 10,3 % Grad III und 0,9 % Grad IV aGvHD 100 Tage nach der Transplantation)

\*\*gemäß NIH-Kriterien (7,8 % mittelschwere und 5,2 % mittelschwere bis schwere cGvHD 1 Jahr nach der Transplantation).  
\*\*\* die dargestellten Infektionen und parasitäre Erkrankungen spiegeln *High Level Group Terms* wider.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Infektionen*

Nach der Zemcelpro-Infusion traten schwere Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, auf. Die Gesamtinzidenz von Infektionen mit CTCAE-Schweregrad  $\geq 3$  nach der Transplantation betrug 75,0 % (62,1 % schwere, 6,0 % lebensbedrohliche und 6,9 % tödliche Fälle). Sie waren bakteriellen Ursprungs (52,6 %, am häufigsten Sepsis und Pneumonie), viralen Ursprungs (45,7 %, am häufigsten Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus, Coronavirus und Adenovirus), mykotisch (9,5 %) oder nicht näher spezifiziert (8,6 %). Die Spanne ihres Auftretens ist groß und beträgt im Median 109 Tage nach der Transplantation. Die meisten dieser Infektionen klangen mit einer medianen Dauer von 13 Tagen ab. Infektionen mit tödlichem Verlauf sind Sepsis, septischer Schock und Pneumonie. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlungsempfehlungen.

### *Engraftment-Syndrom*

Ein Engraftment-Syndrom wurde bei 11,2 % (13/116) der mit Zemcelpro transplantierten Patienten berichtet, mit einer Inzidenz von 8,6 % ohne schwere Fälle bei denen, die Tacrolimus/MMF als Prophylaxe gegen GvHD erhalten haben. Es trat im Median 13 Tage nach der Transplantation auf (Bereich: 8–25 Tage). In allen Fällen wurde unter Behandlung mit Kortikosteroiden mit einer medianen Dauer von 5 Tagen (Bereich: 1–18) ein vollständiges Abklingen erzielt. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlungsempfehlungen.

### *Pulmonale alveoläre Hämorrhagie*

Eine pulmonale alveoläre Hämorrhagie wurde bei 3 (2,6 %) der mit Zemcelpro transplantierten Patienten berichtet, mit einem medianen Auftreten 22 Tage nach der Transplantation (Bereich: 20–355 Tage). Ein Patient erholte sich nach 9 Tagen, wohingegen 2 Patienten trotz angemessener Therapie verstarben. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlungsempfehlungen.

### *Pneumonitis*

Pneumonitis wurde bei 8 (6,9 %) mit Zemcelpro transplantierten Patienten berichtet, mit einem medianen Auftreten 157 Tage nach der Transplantation (Bereich: 7–283 Tage). Es gab 3 Fälle von idiopathischem Pneumonie-Syndrom (IPS) (2,6 %), 4 Fälle von kryptogener organisierender Pneumonie (3,4 %) (COP) und 1 Fall von nicht näher spezifizierter Pneumonitis (0,9 %). Bei 66,7 % der Fälle trat nach einer medianen Dauer von 29 Tagen (Bereich: 9–201) eine Erholung ein. Zwei Patienten (1,7 %) (einer mit IPS und einer mit COP) erlagen der Erkrankung. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlungsempfehlungen.

### *Posttransplantationslymphom*

Bei 3 Patienten (2,6 %) wurde nach Transplantation mit Zemcelpro über ein Posttransplantationslymphom berichtet, mit einem medianen Auftreten 90 Tage nach der Transplantation (Bereich: 70–112). Alle Patienten erholten sich unter Behandlung mit Rituximab-Therapie nach einer medianen Dauer von 39 Tagen (Bereich: 33–157). Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlungsempfehlungen.

### *Graft-versus-Host Disease (GvHD)*

Insgesamt betrug die Inzidenz einer akuten oder chronischen GvHD 66,4 % bzw. 14,7 %. Zum Zeitpunkt 100 Tage nach der Transplantation wurde eine akute GvHD Grad II, III und IV bei 52,0 %, 11,8 % bzw. 1,0 % berichtet. Entsprechend wurden 1 Jahr nach der Transplantation leichte und mittelschwere bis schwere Fälle einer chronischen GvHD bei 12,9 % bzw. 8,6 % berichtet. Die meisten Fälle waren mit einer Kortikosteroid-basierten Therapie mit einer medianen Dauer von 18 (0–321) Tagen kontrollierbar, aber 2 (1,7 %) Patienten verstarben an GvHD-assoziierten Infektionen. Die GvHD-Behandlung sollte nach den in der Einrichtung vor Ort geltenden Leitlinien erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlungsempfehlungen).

### *Transplantatversagen*

Transplantatversagen wurde bei 5,2 % der mit Zemcelpro transplantierten Patienten berichtet, mit einem medianen Auftreten 26,5 Tage nach der Transplantation (Bereich: 7–28). Mit einer Ausnahme konnte bei allen Patienten eine Notfalltherapie mit einer medianen Dauer von 23 Tagen (Bereich: 7–32) durchgeführt werden, wobei dieser eine Patient an einem nicht-assozierten, nicht-Rezidivbedingten Mortalitätsereignis verstarb, bevor die Notfalltherapie eingeleitet werden konnte.

#### *Anhaltende Zytopenien*

Anhaltende Zytopenien, einschließlich Neutropenie (64,7 %), Thrombozytopenie (63,8 %), Leukopenie (62,9 %), Lymphopenie (61,2 %) und Anämie (56,9 %) treten nach einer myeloablativen Konditionierung sehr häufig auf. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlungsempfehlungen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Obwohl die Daten begrenzt sind, ist das Sicherheitsprofil dem bei Erwachsenen ähnlich (unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit einer Häufigkeit von  $\geq 20$  %: Anämie, verminderter Appetit, febrile Neutropenie, Übelkeit, Stomatitis und Epistaxis). Die mediane Nachbeobachtungsdauer von 7 Monaten ermöglicht keine weitere Interpretation der klinischen Ergebnisse.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Das Risiko einer Überdosierung ist begrenzt. In klinischen Studien traten keine Fälle von Überdosierung auf.

Es werden stets alle 4 Beutel der nicht expandierten C34-Zellkomponente aus der Herstellung von Zemcelpro infundiert. Nur unter sehr seltenen Umständen ist es gemäß der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) nicht erforderlich, alle 4 Beutel der expandierten CD34+-Zellkomponente (Dorocubicel) aus der Herstellung von Zemcelpro zu verabreichen. Sollte dies nicht strikt befolgt werden, könnte die daraus resultierende Überdosierung von Dorocubicel mit einem erhöhten Risiko für Infusionsreaktionen und Engraftment-Syndrom einhergehen. Die Patienten müssen auf das Auftreten solcher Ereignisse überwacht werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, andere Blutprodukte.  
ATC-Code: B05AX04

#### Wirkmechanismus

Dorocubicel ist eine Therapie aus kryokonservierten UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-Benzyl-7-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-4-yl)cyclohexan-1,4-diamindihydrobromid) expandierten allogenen hämatopoetischen Vorläuferzellen aus einer einzelnen Nabelschnurblut-Einheit, die als allogene Stammzellspenderquelle verwendet wird.

Der primäre Wirkmechanismus von Dorocubicel liegt in der Unterstützung der Wiederherstellung des blutbildenden Systems und der Immunrekonstitution durch die Aktivität expandierter hämatopoetischer CD34+-Stammzellen.

Die nicht expandierten C34-Zellen, die hauptsächlich aus CD3<sup>+</sup>-T-Zellen bestehen, spielen eine ergänzende Rolle, indem sie die Immunrekonstitution unterstützen und nach der Transplantation *Graft-versus-Leukemia* (GvL)-Reaktionen hervorrufen.

Hämatopoetische Stamm-/Vorläuferzellen aus Zemcelpro wandern in das Knochenmark, wo sie sich teilen, heranreifen und sich zu allen hämatologischen Zelllinien differenzieren. Die reifen Zellen werden im Blutkreislauf freigesetzt, wo einige zirkulieren und andere ins Gewebe migrieren und die Blutwerte und die Funktion, einschließlich der Immunfunktion, von Blutzellen aus dem Knochenmark teilweise oder ganz wiederherstellen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Transplantation von Zemcelpro führte zu einer hämatologischen Rekonstitution mit vollem Spender-Chimärismus aller hämatopoetischen Stammzelllinien. Es kam außerdem umgehend zu einer T-Zell-Rekonstitution mit T-Zell-Rezeptor (TZR)-Diversität 6 und 12 Monate nach der Transplantation.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Zemcelpro bei Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erforderlich machte, wurden in zwei offenen, unkontrollierten, einarmigen Studien ohne Vergleich mit anderen Arten von Spenderzellen untersucht; bei Patienten mit Hochrisiko-Leukämie und Myelodysplasie (ECT-001-CB.002 (002), n = 30 und ECT-001-CB.004 (004), n = 30).

Die Sicherheit von Zemcelpro wurde außerdem in 3 weiteren offenen, unkontrollierten, einarmigen Studien ohne Vergleich mit anderen Arten von Spenderzellen untersucht; eine (1) Studie bei Patienten mit Blutkrebs ohne Verfügbarkeit verwandter oder nicht verwandter Spender mit Standard-HLA-Match (ECT-001-CB.001 (001)); eine (1) Studie bei Patienten mit multiplem Myelom mit hohem Risiko (ECT-001-CB.003 (003); n = 18); eine (1) Studie bei pädiatrischen Patienten mit maligner Erkrankung der myeloischen Zellen mit hohem Risiko (ECT-001-CB.007 (007); n = 12). Siehe Abschnitt 4.8.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Zemcelpro bei einer repräsentativen Population erwachsener Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung, bei denen eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung erforderlich ist und für die es keinen unmittelbaren geeigneten Spender gibt, wurden kombinierte Daten aus den Studien 002 und 004 analysiert, wobei der Schwerpunkt auf einer pivotalen Population von 25 Patienten lag, die aufgenommen wurden, um kryokonserviertes Zemcelpro, hergestellt aus einer kleinen Nabelschnurblut-Einheit, nach einer intensiven oder intermediären myeloablativen Konditionierungsbehandlung zu erhalten. Die Merkmale der Patienten sind Tabelle 2 zu entnehmen. Als kleine Nabelschnurblut-Einheit gilt eine Spende, welche die Kriterien für eine minimale Zelldosis von *Be The Match & National Marrow Donor Program/ American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (NMDP/ASTCT) für eine einzelne Nabelschnurblut-Transplantation erfüllt, d. h. der Gehalt an TNC- und CD34-Zellen vor der Kryokonservierung beträgt weniger als  $2,5 \times 10^7$  TNC/kg bzw.  $1,5 \times 10^5$  CD34-Zellen/kg.

### **Tabelle 2 Kombinierte demografische Daten und Merkmale der Erkrankung zur Baseline bei**

**Patienten in den Zemcelpro-Studien (am 15. März 2024)**

| <b>Kategorie</b>  | <b>Aufgenommen mit Zemcelpro, hergestellt aus einer kleinen Nabelschnurblut-Einheit und kryokonserviert (Intent-to-treat, n = 25)</b> |
|---|---|
| Alter (Jahre)<br>Median (IQR)<br>Min-Max  | 47 (40, 53)<br>24–64  |
| Geschlecht, n (%)<br>Männlich<br>Weiblich   | 18 (72,0 %)<br>7 (28,0 %)   |
| Ethnische Herkunft<br>Weiß<br>Schwarz<br>Asiatisch<br>Andere  | 17 (68,0 %)<br>1 (4,0 %)<br>1 (4,0 %)<br>6 (24,0 %)   |
| Krankheitskategorie<br>Akute myeloische Leukämie<br>Akute lymphatische Leukämie<br>Myelodysplastisches Syndrom<br>Chronische myelogene Leukämie (Blastenkrise)<br>Hodgkin-Lymphom<br>Non-Hodgkin-Lymphom, aggressives Lymphom<br>T-Zell-Leukämie/Lymphom im Erwachsenenalter<br>Chronische lymphatische Leukämie und Transformation zum Hodgkin-Lymphom | 11 (44,0 %)<br>3 (12,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)<br>0 (0,0 %)                  |
| Vorherige HSZT  | 7 (28,0 %)  |

Von den 25 in die Pivotpopulation aufgenommenen Patienten erhielten 24 eine Infusion mit Zemcelpro. Die Wirksamkeit wurde anhand der Endpunkte des Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftments beurteilt (Tabelle 3). Zum Datenstichtag sind die Studien 002 und 004 noch nicht abgeschlossen.

**Tabelle 3** Wirksamkeitsergebnisse bei erwachsenen Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung, die mit kryokonserviertem, aus einer kleinen Nabelschnurblut-Einheit hergestelltem Zemcelpro behandelt wurden (n = 25), mediane Nachbeobachtung über 13,3 Monate

| <b>Endpunkte</b>   | <b>Aufgenommen mit Zemcelpro hergestellt aus einer kleinen Nabelschnurblut-Einheit und kryokonserviert (Intent-to-treat, n = 25<sup>3</sup>)</b> |
|--|--|
| <b>Mediane Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment* (ANC ≥ 500/μl):</b><br>Median (IQR)[Bereich] <sup>1</sup> ,<br>Median (IQR)[Bereich] <sup>2</sup> (Worst-Case-Szenarium) | 20 Tage (17–29) [10–39]<br>25 Tage (17–30) [10–42]   |
| Inzidenz des Neutrophilen-Engraftment  | 21/25 <sup>3</sup> (84,0 %)  |

|   |   |
|---|---|
| ANC $\geq$ 500/ $\mu$ l an Tag 42, n (%)  |   |
| <b>Mediane Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment*</b> ( $\geq$ 20 000/ $\mu$ l)   | 40 Tage (37–62) [29–175]<br>48 Tage (38–100) [29–175] |
| Median (IQR)[Bereich]   |   |
| Median (IQR)[Bereich] <sup>2</sup> (Worst-Case-Szenarium)                         |   |
| Inzidenz des Thrombozyten-Engraftment ( $\geq$ 20 000/ $\mu$ l) an Tag 100, n (%) | 17/25 <sup>3</sup> (68,0 %)                           |
| Mediane (IQR) Nachbeobachtung (Monate)**  | 13,3 (0,9–38,2)                                       |

\* Alle Zeitangaben beziehen sich auf die „Zeit nach Infusion“. Die mediane Dauer von Studienaufnahme bis zum Datum der Verfügbarkeit von Zemcelpro am klinischen Prüfzentrum betrug 31 Tage (IQR: 22–41 Tage), und die mediane Dauer von Studienaufnahme bis zum Datum der Zemcelpro-Infusion betrug 42 Tage (IQR: 35–56 Tage).

\*\* Zeit von der Infusion bis zum Datum des Abschlusses bzw. Abbruch der Nachbeobachtung vor dem Datenstichtag  
ANC: absolute Neutrophilenzahl; IQR: Interquartilbereich

<sup>1</sup> In der unmittelbaren Zeit nach der Transplantation wurde Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) (5  $\mu$ g/kg/Tag) verabreicht, um das Risiko einer Neutropenie und Infektion zu minimieren.

<sup>2</sup> In *Intent-to-Treat*-Populationen wurde in einer *Worst-Case*-Analyse bei Patienten ohne Neutrophilen-Engraftment bis Tag 42 oder ohne Thrombozyten-Engraftment bis Tag 100 nach der Transplantation, einschließlich der Patienten, die nicht transplantiert wurden oder bei denen aus jeglichem anderem Grund (NRM oder Rezidiv vor dem Engraftment) kein Engraftment stattfand, von einem Behandlungsversagen an Tag 42 bzw. Tag 100 nach der Transplantation ausgegangen.

<sup>3</sup> Umfasst 1 Patient, der aufgrund einer fehlgeschlagenen Lieferung nicht transplantiert wurde.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zemcelpro eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei HSZTs bei Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zum Zeitpunkt der Zulassung bei Erwachsenen sind die pädiatrischen Daten auf 9/12 Patienten unter 18 Jahren in der Studie 007 beschränkt, die zur Behandlung einer malignen Erkrankung der myeloischen Zellen mit hohem Risiko (6 mit AML, 3 mit MDS) mit Zemcelpro transplantiert wurden. Zemcelpro führte innerhalb eines medianen Zeitraums von 21,5 Tagen bzw. 48 Tagen zu einem Neutrophilen-Engraftment bei 88,9 % und zu einem Thrombozyten-Engraftment bei 77,8 %.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

In klinischen Studien führte Zemcelpro bei allen Patienten bereits 0,5 Monate nach der Transplantation zu einem vollständigen Spender-Chimärismus (definiert als  $\geq$  95 % vom Spender stammende Zellen) der myeloischen Zellen. Nur Patienten, die sich im Prozess des erneuten Auftretens der Erkrankung befanden, wiesen zu späteren Zeitpunkten einen Spender-Chimärismus  $<$  95 % auf. Entsprechend der längeren Zeit, die für eine T-Zell-Rekonstitution nach Transplantation erforderlich ist, wurde ein vollständiger Spender-Chimärismus im T-Zell-Subset etwas später erreicht: 63 % und 88 % der Patienten erreichten einen vollständigen Spender-Chimärismus der T-Zell-Population 0,5 Monate bzw. 1 Monat nach der Transplantation.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das Engraftment der UM171 expandierten CD34+-Zellen nach primärer oder sekundärer Transplantation und hämatologischer Rekonstitution über einen Zeitraum von bis zu 28 Wochen bei immungeschwächten NSG-Mäusen, denen bis zu 5 000 000 Zellen transplantiert wurden (entspricht

bis zu  $2,5 \times 10^8$  Zellen/kg beim Menschen, d. h. Überschreitung der beim Menschen verwendeten Dosis), führte nicht zu einer unerwünschten Toxizität.

Es wurden keine Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Die zytogenetische *In-vitro*-Analyse der expandierten CD34<sup>+</sup>-Zellen ergab keine abnormalen chromosomalen Veränderungen in den expandierten Zellen.

Aufgrund der Art des Arzneimittels wurden keine vorklinischen Studien zur Fertilität, Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Dimethylsulfoxid  
Humanalbuminlösung  
Magnesiumchlorid (E511)  
Kaliumchlorid (E508)  
Natriumacetate (E262)  
Natriumchlorid  
Natriumgluconat (E576)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Zemcelpro nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Kryokonserviert: 1 Jahr

Nach dem Auftauen: 1 Stunde bei 15 °C – 30 °C.  
Aufgetautes Arzneimittel nicht erneut einfrieren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Zemcelpro ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -150$  °C) zu lagern und zu transportieren und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation**

Zemcelpro ist in einem Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA) (50 ml) mit zwei Anschlüssen verpackt, der 20 ml Zelldispersion enthält.

Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einer Umhüllung. Diese sekundäre Verpackungsschicht aus EVO-Copolymer ist doppelt versiegelt. Jeder Infusionsbeutel in der versiegelten Umhüllung befindet sich in einer Metallkassette. Die Kassetten werden anschließend in einem etikettierten Modpak in einen standardmäßigen, kontrollierten Kryotransportes gelegt.

Eine einzelne Behandlungsdosis umfasst bis zu acht (8) Infusionsbeutel mit jeweils 20 ml, d. h. bis zu

vier (4) Beutel mit Dorocubicel und vier (4) Beutel mit nicht expandierten C34-Zellen.

Zusammen mit Zemcelpro wird außerdem ein Kryofläschchen zur Verfügung gestellt, das die Probe der ursprünglichen Nabelschnurbluteinheit zur Überwachung auf Chimärismus enthält.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Zemcelpro muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Zemcelpro muss in einem Behälter transportiert werden, in dem das Arzneimittel bei unter -150 °C bleibt, und bei der Handhabung sollten entsprechende Schutzkleidung und Handschuhe getragen werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Zemcelpro angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

### Vorbereitung vor der Anwendung

Zemcelpro besteht aus zwei (2) allogenen hämatopoetischen Zellkomponenten:

- Dorocubicel (expandierte CD34+-Zellen)
- Nicht expandierte C34-Zellen

Die Bestätigung der Anzahl der zu infundierenden Beutel mit Dorocubicel (1 bis 4 Beutel) und der Anzahl der Beutel mit nicht expandierten C34-Zellen (immer 4 Beutel) muss auf Grundlage der Verordnung in der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) erfolgen. Die RfIC bezieht sich auf beide Komponenten.

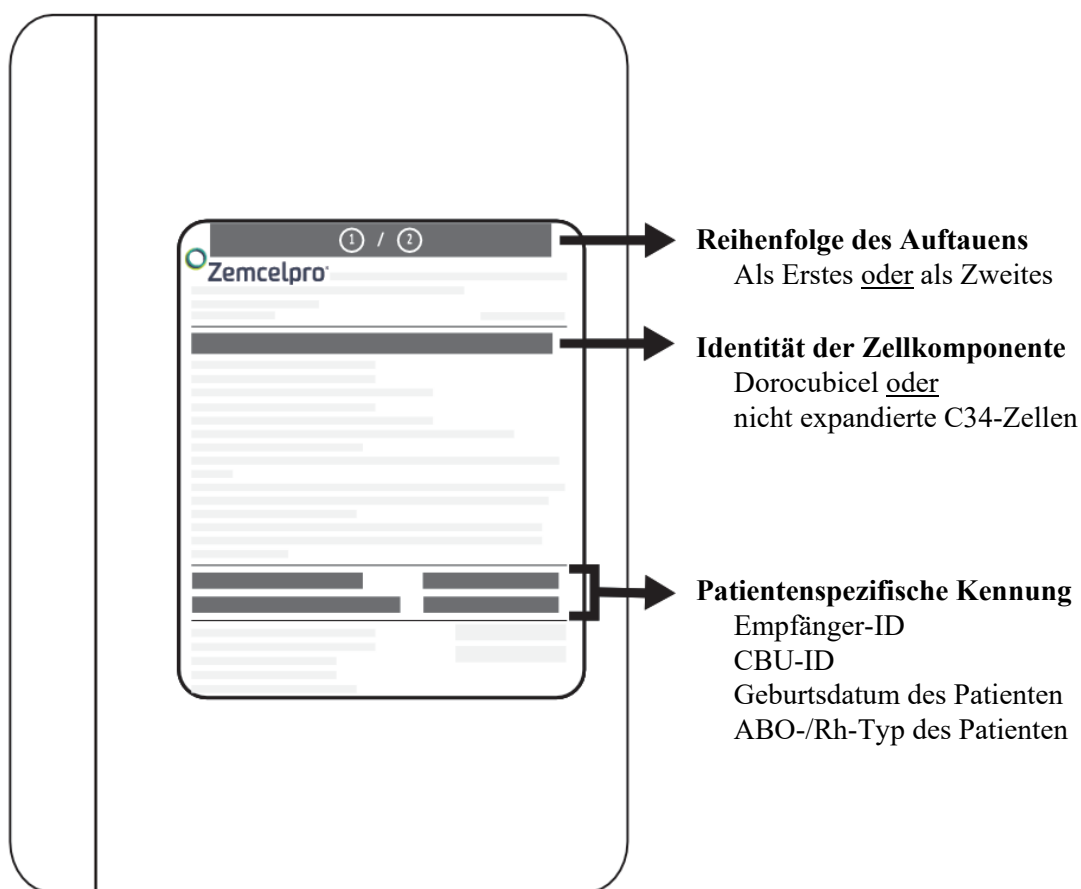
Dorocubicel wird zuerst infundiert, gefolgt von den nicht expandierten C34-Zellen. Es wird empfohlen, die nicht expandierten C34-Zellen am selben Tag wie Dorocubicel, spätestens jedoch am nächsten Tag zu infundieren.

Die zeitliche Abstimmung des Auftauens von Zemcelpro und der Infusion ist wie folgt zu koordinieren: Die Behandlungsbereitschaft des Patienten für eine Infusion ist vorab zu bestätigen, und der Zeitpunkt des Beginns des Auftauens von Zemcelpro ist so anzupassen, dass es für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

### Auftauen

Vor dem Auftauen von Zemcelpro muss die Identität des Patienten und die Anzahl der Beutel, die gemäß der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu infundieren sind, bestätigt werden. Alle verordneten Beutel mit Dorocubicel sind vor den Beuteln mit nicht expandierten C34-Zellen aufzutauen. Es wird jeweils nur ein (1) Beutel aufgetaut. Mit dem Auftauen des nächsten Beutels muss gewartet werden, bis feststeht, dass der vorherige Beutel sicher verabreicht worden ist.

**Abbildung 1. Zemcelpro-Aufbewahrungskassette**



- Nehmen Sie die Aufbewahrungskassette aus dem Kryoversandbehälter. Bestätigen Sie i) die Identität des Patienten durch Abgleich der Patientenkennungen auf der Kassette und ii) die Identität der Zellkomponenten (Dorocubichel oder nicht expandierte C34-Zellen) (Abbildung 1).
- Nehmen Sie nach der Überprüfung der Kassette sofort den Infusionsbeutel aus der Kassette. Bestätigen Sie i) die Identität des Patienten durch Abgleich der Patientenkennungen auf dem Infusionsbeutel und ii) die Identität der Zellkomponenten (Dorocubichel oder nicht expandierte C34-Zellen) (Abbildung 2).
- Überprüfen Sie den/die Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Defekte oder Risse. Wenn ein Beutel beschädigt ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden.
- Legen Sie den Infusionsbeutel in seiner versiegelten Umhüllung unverzüglich in ein 37 °C warmes Wasserbad. Wenn eine halbflüssige Konsistenz erreicht ist, beginnen Sie, den Beutel vorsichtig zu kneten, bis keine Eiskristalle mehr vorhanden sind. Das Auftauen dauert insgesamt ca. 2–5 Minuten pro Beutel.
- Nehmen Sie den Beutel samt Umhüllung aus dem Wasserband. Sobald der Infusionsbeutel aufgetaut ist, sollte er so schnell wie möglich infundiert werden. Es wurde gezeigt, dass Zemcelpro bis zu 1 Stunde bei 15 °C – 30 °C stabil ist. Zemcelpro darf vor der Infusion nicht verdünnt und/oder gewaschen werden, und es darf keine Probe daraus entnommen werden.
- Sofern das Arzneimittel nicht am Krankenbett des Patienten zubereitet wird, transportieren Sie es bei Raumtemperatur in einem geschlossenen Behälter/Beutel zum Krankenbett, um das Arzneimittel während des Transports zu schützen.

Zemcelpro darf nicht infundiert werden, wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist oder anderweitig beschädigt zu sein scheint.

#### Anwendung

Zur Vervollständigung einer Einzeldosis Zemcelpro muss die verordnete Anzahl an Beuteln mit Dorocubicel (1 bis 4 Beutel) und nicht expandierten C34-Zellen (immer 4 Beutel) infundiert werden. Die Gesamtanzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel ist anhand der patientenspezifischen Informationen im RfIC zu bestätigen.

Dorocubicel wird zuerst infundiert, gefolgt von den nicht expandierten C34-Zellen. Es wird empfohlen, die nicht expandierten C34-Zellen am selben Tag wie Dorocubicel, spätestens jedoch am nächsten Tag zu infundieren.

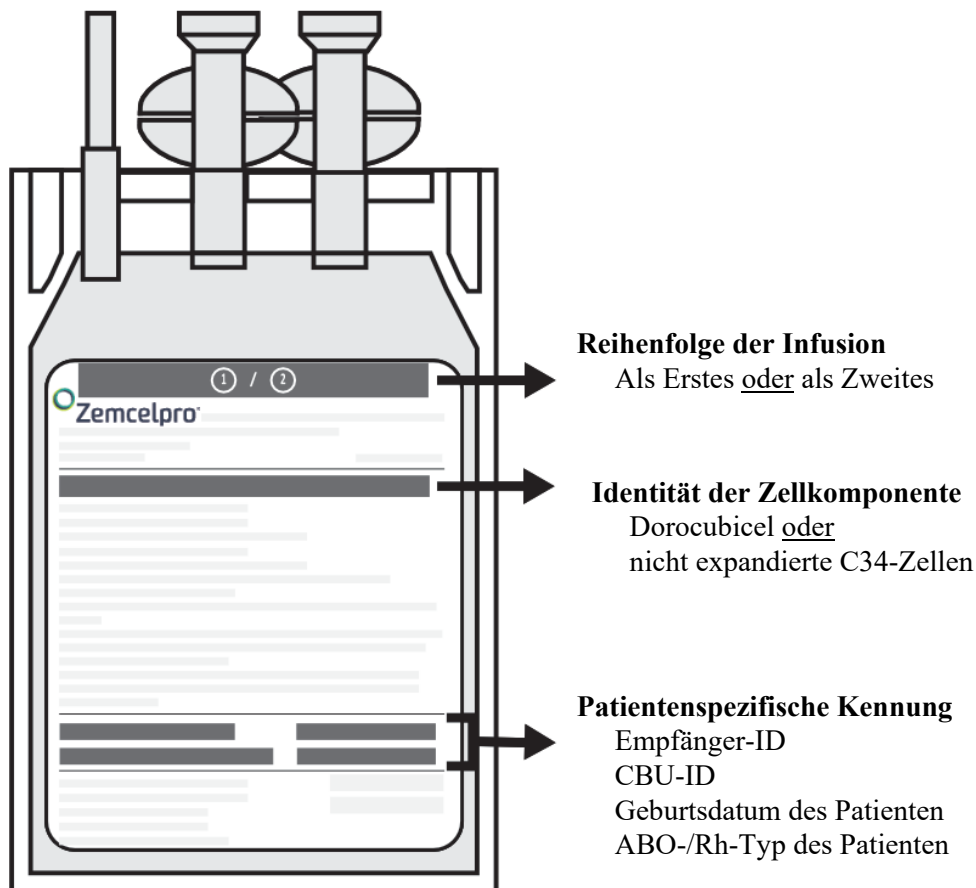
Wenn Dorocubicel nicht verabreicht wird, dürfen die nicht expandierten C34-Zellen nicht infundiert werden, um eine unerwünschte Immunreaktion zu vermeiden.

Im Falle einer Infusionsreaktion wird bei Bedarf eine Unterbrechung der Infusion und die Einleitung einer unterstützenden Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Zemcelpro darf vor der Infusion nicht verdünnt und/oder gewaschen werden, und es darf keine Probe daraus entnommen werden.

Nur zur intravenösen Anwendung. Zemcelpro sollte möglichst über einen zentralvenösen Zugang infundiert werden.

### Abbildung 2. Zemcelpro-Infusionsbeutel



- Bereiten Sie das Infusionsmaterial vor. Es ist ein latexfreier Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260 µm) zu verwenden. Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Bestätigen Sie i) die Identität des Patienten durch Abgleich der Patientenkennungen auf dem Beutel und ii) die Identität der Zellkomponente (Dorocubicel oder nicht expandierte C34-Zellen) (Abbildung 2).

- Entfernen Sie die äußere Umhüllung und prüfen Sie den Inhalt des aufgetauten Infusionsbeutels auf sichtbare Zellaggregate. Wenn sichtbare Zellaggregate vorhanden sind, mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig. Kleine Aggregate von Zellmaterial sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen aufgelöst werden. Verbleibende Aggregate werden vor der Infusion durch Filtration effektiv entfernt.
- Der aufgetaute und überprüfte Beutel muss sofort bei etwa 10 bis 20 ml pro Minute mit Hilfe der Schwerkraft infundiert werden. Zemcelpro ist nach dem Auftauen bei 15 °C bis 30 °C bis zu 1 Stunde stabil.
  - Füllen Sie vor der Infusion den Schlauch des Infusionssets mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
  - Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels (20 ml pro Beutel).
  - Spülen Sie den Infusionsbeutel zweimal mit 10 ml bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) durch Rückspülung, um sicherzustellen, dass dem Patienten alle Zellen infundiert werden.
- Wiederholen Sie das gleiche Verfahren für alle nachfolgenden Infusionsbeutel. Warten Sie mit der Infusion des nächsten Beutels, bis feststeht, dass der vorherige Beutel sicher verabreicht worden ist.

Zemcelpro darf nicht infundiert werden, wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist oder anderweitig beschädigt zu sein scheint.

#### Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Zemcelpro in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Zemcelpro in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Cordex Biologics International Limited  
 5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
 Harcourt Road, Dublin, Irland  
 Tel.: 353 1 905 3140  
 E-Mail: info@cordexbio.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1960/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER  
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON  
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER  
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### **E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

| <b>Beschreibung</b>   | <b>Fällig am</b> |
|---|------------------|
| Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zemcelpro bei erwachsenen Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung, bei denen eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung erforderlich ist und für die keine anderen geeigneten Spenderzellen zur Verfügung stehen, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Abschlussergebnisse der Studie ECT-001-CB.002 vor: Eine offene Phase-II-Studie zur Transplantation von ECT-001-expandiertem Nabelschnurblut bei Patienten mit akuter Leukämie/Myelodysplasie mit hohem Risiko.   | 28. Februar 2026 |
| Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zemcelpro bei erwachsenen Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung, bei denen eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung erforderlich ist und für die keine anderen geeigneten Spenderzellen zur Verfügung stehen, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Abschlussergebnisse der Studie ECT-001-CB.004 vor: Eine offene Phase-II-Studie zur Transplantation von ECT-001-expandiertem Nabelschnurblut bei Patienten mit akuter Leukämie/Myelodysplasie mit hohem und sehr hohem Risiko.  | 31. August 2026  |
| Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zemcelpro bei Patienten im Alter von 18–21 Jahren mit hämatologischer maligner Erkrankung, bei denen eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung erforderlich ist und für die keine anderen geeigneten Spenderzellen zur Verfügung stehen, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Teilgruppenanalyse der Patienten im Alter von 18–21 Jahren aus der Studie ECT-001-CB.010 vor: Eine prospektive randomisierte Phase-II-Studie zu allogener SZT mit ECT-001-CB-expandiertem Nabelschnurblut ohne Serotherapie im Vergleich zu einer anderen Stammzellquelle bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko/refraktärer/rezidivierender akuter myeloischer Leukämie nach einem vereinbarten Protokoll. | 30. Juni 2030    |
| Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zemcelpro und zur weiteren Untersuchung der bei erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie/MDS mit hohem Risiko und sehr hohem Risiko verwendeten Dosierungsparameter legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie ECT-001-CB.011 vor: Eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Transplantation von ECT-001-CB (ECT-001-expandiertes Nabelschnurblut) im Vergleich zur besten alternativen allogenen Stammzelltransplantation (Haplo, MMUD) bei Patienten mit akuter Leukämie/Myelodysplasie mit hohem Risiko, die gemäß einem vereinbarten Protokoll durchgeführt wird.  | 30. Juni 2030    |
| Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zemcelpro bei erwachsenen Patienten mit hämatologischer maligner Erkrankung, bei denen eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung erforderlich ist und für die keine anderen geeigneten Spenderzellen zur Verfügung stehen, führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen   | 30. Juni 2031    |

| <b>Beschreibung</b>   | <b>Fällig am</b> |
|---|------------------|
| eine prospektive, nicht interventionelle Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register durch und legt deren Ergebnisse vor und untersucht Dosierungsparameter der für jeden in die Studie aufgenommenen Patienten hergestellte Zemcelpro-Charge gemäß einem vereinbarten Protokoll. |                  |

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ETIKETT AUF DEM MODPAK FÜR BEIDE ZELLKOMPONENTEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml  
Infusionsdispersion

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft aus gespendetem Nabelschnurblut. Das Arzneimittel enthält zwei Zellkomponenten:

- 1) Dorocubice (expandierte CD34+-Zellen) enthält  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml Infusionsdispersion
- 2) Nicht expandierte C34-Zellkomponente enthält  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml Infusionsdispersion

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Humanalbuminlösung, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumgluconat (E576), Natriumacetate (E262) und Magnesiumchlorid (E511). **Packungsbeilage beachten.**

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Infusionsdispersion**

Kombinationspackung aus bis zu 4 Beuteln mit expandierten CD34+-Zellen und 4 Beuteln mit nicht expandierten CD34-Zellen.

Inhalt: 20 ml pro Beutel.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung über einen zentralen Venenkatheter

Als intravenöse Infusion mit Hilfe der Schwerkraft zu verabreichen.

Keinen leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Den Infusionsbeutel mit dem latexfreien Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260  $\mu\text{m}$ ) verbinden.

Die Übereinstimmung der Identität des Patienten durch Abgleich der Angaben auf dem Infusionsbeutel bestätigen.

Packungsbeilage beachten.

**Zuerst alle Beutel mit Dorocubice infundieren.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit 1 Stunde bei 15 °C bis 30 °C.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter -150 °C lagern und transportieren. Das Produkt bis zur Anwendung nicht auftauen. Nicht erneut einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Irland  
Tel.: 353 1 905 3140  
E-Mail: info@cordexbio.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1960/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

|               |               |
|---------------|---------------|
| Empfänger-ID: | Geburtsdatum: |
| CBU-ID:       | ABO/Rh:       |
| Ch.-B.:       |               |

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG (METALLKASSETTE)

### DOROCUBICEL (EXPANDIERTE CD34+-ZELLEN)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml  
Infusionsdispersion

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Dorocubichel (expandierte CD34+-Zellen) enthält  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34-Zellen/ml  
Infusionsdispersion

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Humanalbuminlösung, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumgluconat (E576), Natriumacetate (E262) und Magnesiumchlorid (E511). **Packungsbeilage beachten.**

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

Beutel X/4 mit expandierten CD34+-Zellen

Inhalt: 20 ml pro Beutel.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung über einen zentralen Venenkatheter

Als intravenöse Infusion mit Hilfe der Schwerkraft zu verabreichen

Keinen leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Den Infusionsbeutel mit dem latexfreien Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260  $\mu\text{m}$ ) verbinden.

Die Übereinstimmung der Identität des Patienten durch Abgleich der Angaben auf dem Infusionsbeutel bestätigen.

Packungsbeilage beachten.

**Als ERSTES infundieren.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis

Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit 1 Stunde bei 15 °C bis 30 °C.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter -150 °C lagern und transportieren. Das Produkt bis zur Anwendung nicht auftauen. Nicht erneut einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Irland  
Tel.: 353 1 905 3140  
E-Mail: info@cordexbio.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1960/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

|               |               |
|---------------|---------------|
| Empfänger-ID: | Geburtsdatum: |
| CBU-ID:       | ABO/Rh:       |
| Ch.-B.:       |               |

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG (METALLKASSETTE)

### KOMPONENTE MIT NICHT EXPANDIERTEN C34-ZELLEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml  
Infusionsdispersion

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Die Komponente mit nicht expandierten C34-Zellen enthält  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml Infusionsdispersion

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Humanalbuminlösung, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumgluconat (E576), Natriumacetate (E262) und Magnesiumchlorid (E511). **Packungsbeilage beachten.**

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Infusionsdispersion**

Beutel X/4 mit nicht expandierten C34-Zellen

Inhalt: 20 ml pro Beutel.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung über einen zentralen Venenkatheter

Als intravenöse Infusion mit Hilfe der Schwerkraft zu verabreichen

Keinen leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Den Infusionsbeutel mit dem latexfreien Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260  $\mu\text{m}$ ) verbinden.

Die Übereinstimmung der Identität des Patienten durch Abgleich der Angaben auf dem Infusionsbeutel bestätigen.

Packungsbeilage beachten.

**NACH Abschluss der Infusion aller Beutel mit Dorocubichel infundieren.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis

Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit 1 Stunde bei 15 °C bis 30 °C.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter -150 °C lagern und transportieren. Das Produkt bis zur Anwendung nicht auftauen. Nicht erneut einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Irland  
Tel.: 353 1 905 3140  
E-Mail: info@cordexbio.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1960/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

|               |               |
|---------------|---------------|
| Empfänger-ID: | Geburtsdatum: |
| CBU-ID:       | ABO/Rh:       |
| Ch.-B.:       |               |

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### ETIKETT DES INFUSIONSBEUTELS – DOROCUBICEL (EXPANDIERTE CD34+-ZELLEN)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml Infusionsdispersion

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Dorocubicel (expandierte CD34+-Zellen) enthält  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml Infusionsdispersion

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Humanalbuminlösung, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumgluconat (E576), Natriumacetate (E262) und Magnesiumchlorid (E511). Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

1 Beutel von 4 Beuteln Dorocubicel  
20 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung über einen zentralen Venenkatheter. Als intravenöse Infusion mit Hilfe der Schwerkraft zu verabreichen

Keinen leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Den Infusionsbeutel mit dem latexfreien Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260  $\mu\text{m}$ ) verbinden.

Die Übereinstimmung der Identität des Patienten durch Abgleich der Angaben auf dem Infusionsbeutel bestätigen.

Packungsbeilage beachten.

**Als Erstes infundieren.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis

Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit 1 Stunde bei 15 °C bis 30 °C.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter -150 °C lagern und transportieren. Das Produkt bis zur Anwendung nicht auftauen. Nicht erneut einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Irland  
Tel.: 353 1 905 3140  
E-Mail: info@cordexbio.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1960/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

|               |               |
|---------------|---------------|
| Empfänger-ID: | Geburtsdatum: |
| CBU-ID:       | ABO/Rh:       |
| Ch.-B.:       |               |

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### ETIKETT DES INFUSIONSBEUTELS – KOMPONENTE MIT NICHT EXPANDIERTEN C34-ZELLEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml  
Infusionsdispersion

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Die Komponente mit nicht expandierten C34-Zellen enthält  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3-Zellen/ml Infusionsdispersion

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Humanalbuminlösung, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumgluconat (E576), Natriumacetate (E262) und Magnesiumchlorid (E511). **Packungsbeilage beachten.**

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Infusionsdispersion

1 Beutel von 4 Beuteln mit nicht expandierten C34-Zellen  
20 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung über einen zentralen Venenkatheter

Als intravenöse Infusion mit Hilfe der Schwerkraft zu verabreichen

Keinen leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Den Infusionsbeutel mit dem latexfreien Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260  $\mu\text{m}$ ) verbinden.

Die Übereinstimmung der Identität des Patienten durch Abgleich der Angaben auf dem Infusionsbeutel bestätigen.

Packungsbeilage beachten.

**NACH Abschluss der Infusion aller Beutel mit Dorocubicel infundieren.**

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis

Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit 1 Stunde bei 15 °C bis 30 °C.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter -150 °C lagern und transportieren. Das Produkt bis zur Anwendung nicht auftauen. Nicht erneut einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Cordex Biologics International Limited  
5<sup>th</sup> Floor, Block E, Iveagh Court  
Harcourt Road, Dublin, Irland  
Tel.: 353 1 905 3140  
E-Mail: info@cordexbio.com

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1960/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

|               |               |
|---------------|---------------|
| Empfänger-ID: | Geburtsdatum: |
| CBU-ID:       | ABO/Rh:       |
| Ch.-B.:       |               |

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Zemcelpro  $\geq 0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml /  $\geq 0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml**  
**Infusionsdispersion**  
Dorocubicel/nicht expandierte C34-Zellen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zemcelpro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Zemcelpro beachten?
3. Wie ist Zemcelpro anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zemcelpro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Zemcelpro und wofür wird es angewendet?

Zemcelpro ist eine blutbasierte Zelltherapie. Dieses Arzneimittel wird speziell für Sie aus menschlichen Blutstammzellen (Zellen in Ihrem Blut, die zu jeder anderen Art von Blutzellen heranwachsen können) hergestellt, die aus gespendetem Nabelschnurblut gewonnen werden. Das Arzneimittel enthält sowohl den Wirkstoff Dorocubicel als auch unveränderte Spenderzellen (sogenannte CD34- bzw. CD34-negative Zellen).

Zemcelpro wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Blutkrebs angewendet, die nach einer Chemotherapie eine Blutstammzelltransplantation benötigen und für die kein geeigneter Spender zur Verfügung steht.

#### Wie wirkt Zemcelpro?

Die Blutstammzellen in diesem Arzneimittel werden im Labor verändert und vermehrt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass sie bei der Behandlung Ihrer Erkrankung optimal wirken. Bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, erhalten Sie eine Chemotherapie zur Zerstörung der Krebszellen in Ihrem Blut. Wenn Sie anschließend Zemcelpro erhalten, ersetzen die neuen Stammzellen in diesem Arzneimittel Ihre eigenen Stammzellen. Dies hilft Ihrem Immunsystem (der natürlichen Abwehr Ihres Körpers), Sie vor Blutkrebs zu schützen oder diesen zu bekämpfen.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie Zemcelpro wirkt oder warum Ihnen Zemcelpro verordnet wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### 2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Zemcelpro beachten?

**Sie dürfen Zemcelpro nicht erhalten,**

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine entsprechende Chemotherapie-Behandlung vor dem Erhalt von Zemcelpro nicht vertragen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Zemcelpro wird speziell für Sie aus den Spenderblutzellen hergestellt und sollte nur bei Ihnen angewendet werden.

#### **Bevor Sie Zemcelpro erhalten, informieren Sie Ihren Arzt, wenn**

- Sie bemerken, dass sich die Symptome Ihrer Krebserkrankung verschlimmern (wie z. B. Fieber, Schwächegefühl, Zahnfleischbluten oder blaue Flecken);
- Sie Anzeichen einer Infektion aufweisen (wie z. B. Fieber, Husten, Schüttelfrost, Halsschmerzen).

Ihr Arzt wird Ihre Lunge, Ihr Herz und Ihren Blutdruck sowie Ihr Blut im Hinblick auf Ihren allgemeinen Gesundheitszustand untersuchen und darauf, ob sich Ihre Leukämie (Blutkrebs) verschlimmert.

#### **Während oder nach dem Erhalt von Zemcelpro**

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, **informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal:**

- Engegefühl in der Brust, Husten, Schluckbeschwerden, Schwindel, schneller Herzschlag, Schwellung, Ausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden während oder nach Erhalt dieses Arzneimittels. Dabei kann es sich um Symptome einer schweren allergischen oder infusionsbedingten Reaktion handeln, die eine Unterbrechung oder das Absetzen der Therapie erforderlich machen können (siehe Abschnitt 3 – Wie ist Zemcelpro anzuwenden?).
- Fieber, das ein Symptom einer Infektion sein kann. Messen Sie Ihre Temperatur für 3 bis 4 Wochen nach der Behandlung mit Zemcelpro zweimal täglich. Wenn Ihre Temperatur hoch ist, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, da einige Infektionen lebensbedrohlich sein können.
- Durchfall, Fieber, Hautausschlag, unerklärliche Gewichtszunahme oder gelbe Augen (Gelbsucht). Dies können Symptome schwerer Erkrankungen sein, die als Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) oder Engraftment-Syndrom bezeichnet werden. Sie können lebensbedrohlich sein und eine zusätzliche Behandlung erfordern.
- Allgemeines Krankheitsgefühl, geschwollene Drüsen, Gewichtsverlust oder gelbe Haut und Augen. Dies können Anzeichen für einen sekundären Krebs, wie z. B. eine lymphoproliferative Erkrankung nach der Transplantation, sein. Ihr Arzt kann zusätzliche Untersuchungen durchführen.
- Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerzen, Fieber, Blut im Sputum können Anzeichen für eine pulmonale alveoläre Hämorrhagie (PAH) sein. PAH kann lebensbedrohlich sein und bedarf einer zusätzlichen Behandlung.
- Kurzatmigkeit, Husten und Fieber können Anzeichen einer Entzündung Ihrer Lunge (Pneumonitis) sein. Eine Pneumonitis, einschließlich einer kryptogenen organisierenden Pneumonie (COP) und eines idiopathischen Pneumonie-Syndroms (IPS), kann lebensbedrohlich sein und eine zusätzliche Behandlung erforderlich machen.
- Wiederkehrende Infektionen können Anzeichen einer Hypogammaglobulinämie sein, die eine zusätzliche Behandlung erforderlich machen kann.
- Gelbsucht, Druckempfindlichkeit der Leber (unter den Rippen auf der rechten Seite), Flüssigkeit im Bauch und plötzliche Gewichtszunahme können Anzeichen einer Venenverschlusskrankheit sein, die möglicherweise eine spezifische Behandlung erfordert.
- Erbrechen, blutiger Durchfall, Magenschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen können Anzeichen eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) sein.

- Schwerwiegende oder häufige Blutungen oder Infektionen können Anzeichen für ein Transplantatversagen sein, einen lebensbedrohlichen Zustand, der besondere Aufmerksamkeit erfordert.

Zemcelpro wird aus gespendetem menschlichem Blut hergestellt. Durch einige Produkte aus menschlichem Blut wurden bestimmte Viren (wie HIV, Hepatitis B oder C) übertragen oder sie können mit einem theoretischen Risiko im Zusammenhang mit dem Spender verbunden sein (z. B. maligne Erkrankungen oder genetische Erkrankungen) für Personen, die die Produkte erhalten haben, obwohl das Risiko gering ist. Menschliche Spender und gespendetes Blut werden beide auf Viren getestet, um das Übertragungsrisiko gering zu halten. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie wegen dieses Risikos Bedenken haben.

Ihr Arzt wird Ihr Blutbild nach dem Erhalt von Zemcelpro regelmäßig überwachen, da bei Ihnen eine Reduzierung der Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile auftreten könnte.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie eine Spende von Blut, Organen, Gewebe oder Zellen in Erwägung ziehen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Zemcelpro bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Dies ist dadurch begründet, dass in dieser Altersgruppe nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

### **Anwendung von Zemcelpro zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bevor Sie Zemcelpro erhalten, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für Lebendimpfstoffe und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Der Grund dafür ist, dass andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Zemcelpro beeinflussen können.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von Zemcelpro während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Die Wirkungen von Zemcelpro während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Dieses Arzneimittel kann für Ihr ungeborenes Kind bzw. Ihr neugeborenes Kind/Ihren Säugling schädlich sein.

- Wenn Sie nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie eine Frau sind, bei der eine Schwangerschaft möglich ist, wird bei Ihnen vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Zemcelpro sollte nur angewendet werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Dieses Arzneimittel kann Ihrem Säugling schaden.

### **Verhütung**

Männer und Frauen mit reproduktivem Potenzial, die Zemcelpro erhalten haben, sollten zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht bekannt, ob Zemcelpro Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Arzneimittel, die in Verbindung mit Zemcelpro angewendet werden, könnten zu Müdigkeit oder einer verminderten Aufmerksamkeit führen. Verzichteten Sie während dieser Anfangsphase auf das Führen von Fahrzeugen und die Ausübung von gefährlichen Tätigkeiten oder von Tätigkeiten wie dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen.

### **Zemcelpro enthält Natrium, Kalium und Dimethylsulfoxid (DMSO)**

Dieses Arzneimittel enthält 477 mg Natrium pro Dosis. Dies entspricht 24 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Sie sollten während des Infusionszeitraums engmaschig überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1,3 mmol (50 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält außerdem DMSO, das starke Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann.

### **3. Wie ist Zemcelpro anzuwenden?**

Sie erhalten Zemcelpro von einem Arzt in einem qualifizierten Transplantationszentrum.

Zemcelpro ist eine einmalige Behandlung. Bevor Sie Zemcelpro erhalten, wird Ihnen Ihr Arzt eine sogenannte Konditionierungsbehandlung verabreichen, um Ihren Körper auf die Stammzelltransplantation vorzubereiten.

Es ist möglich, dass Sie in den 30 bis 60 Minuten vor dem Erhalt von Zemcelpro weitere Arzneimittel erhalten. Dies soll dazu beitragen, Infusionsreaktionen und Fieber zu verhindern (siehe Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor dem Erhalt von Zemcelpro beachten?). Zu diesen anderen Arzneimitteln können Antipyretika (gegen Fieber), Histaminantagonisten (gegen Allergien) und Antiemetika (gegen Übelkeit und Erbrechen) gehören. Möglicherweise erhalten Sie auch Kortikosteroide, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

#### **Wie Sie Zemcelpro erhalten**

- Ihr Arzt wird überprüfen, ob die individuellen Patientenkennungen auf den Infusionsbeuteln von Zemcelpro mit Ihren Daten übereinstimmen.
- Ihr Arzt wird Ihnen dieses Arzneimittel als Infusion (Tropf) über einen Schlauch in Ihre Vene geben.
- Sie erhalten 1 bis 4 Beutel mit dem Wirkstoff (Dorocubicel, bestehend aus im Labor vermehrten Zellen. Dies ist die expandierte Komponente) und anschließend 4 Beutel mit den unveränderten Spenderzellen (dies ist die nicht expandierte Komponente). Die Dauer der Infusion variiert, aber in der Regel wird jeder Beutel in weniger als 15 Minuten infundiert.
- Während der Infusion wird Ihr Arzt überprüfen, ob Sie Atembeschwerden oder Schwindel (mögliche Symptome einer allergischen Reaktion) haben (siehe Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor dem Erhalt von Zemcelpro beachten?). In bestimmten Fällen kann die Infusion mit Zemcelpro unterbrochen werden.

#### **Nach dem Erhalt von Zemcelpro**

Im Rahmen des Transplantationsverfahrens erhalten Sie Arzneimittel zur Verringerung des Risikos einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*Graft-versus-Host-Reaktion*, GvHD), einer Komplikation, die auftritt, wenn die Nabelschnurblutstammzellen den Körper des Patienten als fremd erkennen und angreifen. Das Arzneimittel kann zunächst über einen zentralen Venenkatheter (einen dünnen Schlauch in eine große Vene, auch als zentraler Zugang bezeichnet) und danach als Tablette gegeben werden, wenn Sie in der Lage sind, Arzneimittel oral einzunehmen.

Außerdem erhalten Sie ein Arzneimittel, das Ihren Blutzellen hilft, sich so schnell wie möglich erholen, und dem Knochenmark das Signal gibt, weiße Blutzellen herzustellen, die zur Bekämpfung und Vorbeugung von Infektionen benötigt werden. Dieses Arzneimittel wird Ihnen am Tag nach dem Erhalt von Zemcelpro über Ihren zentralen Zugang oder als Injektion unter die Haut verabreicht. Sie werden es weiterhin so lange täglich erhalten, bis sich die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen erholt hat.

### **Vor und nach dem Erhalt von Zemcelpro**

Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, in der Woche vor der Infusion stationär im Krankenhaus zu bleiben, damit Sie die Konditionierungsbehandlung erhalten können, sowie für einen Zeitraum von 3 bis 4 Wochen nach dem Erhalt von Zemcelpro. Nach Ihrem Krankenhausaufenthalt wird Ihr Arzt Sie bitten, regelmäßig zu Nachuntersuchungen zu erscheinen. Auf diese Weise kann Ihr Arzt überprüfen, ob Ihre Behandlung wirkt, und Ihnen helfen, falls bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie einen Termin versäumen, kontaktieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt oder das Behandlungszentrum, um einen weiteren Termin zu vereinbaren.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wird Ihr Arzt die Risiken der Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihnen besprechen.

**Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen nach der Infusion von Zemcelpro eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt.

**Sehr häufig** (*kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*):

- Abnormal niedrige Anzahl von Lymphozyten (Lymphopenie), einer Art weißer Blutkörperchen. Dadurch kann sich Ihr Infektionsrisiko erhöhen.
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie). Zu den Anzeichen gehören blasser Haut, Schwäche und Atemnot.
- Abnormal niedrige Anzahl von Neutrophilen (Neutropenie), einer Art weißer Blutkörperchen. Dadurch kann sich Ihr Infektionsrisiko erhöhen.
- Niedrige Anzahl von Blutplättchen, Bestandteile des Blutes, die zur Blutgerinnung beitragen (Thrombozytopenie) Zu den Anzeichen gehören ungewöhnlich starke oder länger anhaltende Blutungen und blaue Flecken.
- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie).
- Abnormal niedrige Anzahl von Neutrophilen mit Fieber (febrile Neutropenie).
- Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (eine Erkrankung, bei der transplantierte Zellen die eigenen Zellen Ihres Körpers angreifen). Zu den Symptomen gehören Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, einschließlich blutigem Stuhl.
- Häufige und anhaltende Infektionen aufgrund verminderter Antikörper in Ihrem Blut (Hypogammaglobulinämie).
- Engraftment-Syndrom (eine Komplikation der Stammzelltransplantation). Zu den Symptomen gehören Husten, Fieber, Kurzatmigkeit, Ausschlag.
- Durch Bakterien verursachte Infektionen.
- Durch Viren verursachte Infektionen.
- Pneumonie (Lungenentzündung), die zu Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerzen, Fieber, Husten führt.
- Bluthochdruck (Hypertonie).

### **Zusätzliche mögliche Nebenwirkungen**

Zusätzliche Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Wenn diese Nebenwirkungen stark oder schwerwiegend werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

**Häufig** (*kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen*):

- Durchfall
- Übelkeit
- Offene Stellen im Mund, Blutung im Mund, Entzündung des Zahnfleisches (Stomatitis)
- Schmerzen im Bauch
- Fieber (Pyrexie)

- Ermüdung
- Erkrankung der Leber, bei der die Blutgefäße blockiert werden (Lebervenen-Verschlusskrankheit). Zu den Symptomen gehören Gelbsucht, Druckempfindlichkeit der Leber (unter den Rippen auf der rechten Seite), Flüssigkeit im Bauchraum, Gewichtszunahme.
- Infektionen, die durch einen Pilz verursacht werden
- Abnormale Ergebnisse bei Blutuntersuchungen (niedrige Anzahl von CD34-Lymphozyten – CD4-Lymphozyten erniedrigt, niedrige Anzahl von Immunglobulinen erniedrigt – Immunglobuline erniedrigt).
- Hohe Konzentrationen an Leberenzymen im Blut (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht). Dies sind Anzeichen dafür, dass Ihre Leber eventuell nicht normal arbeitet.
- Appetitmangel
- Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- Niedriger Kaliumspiegel (Hypokaliämie) und Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie). Dies sind Anzeichen dafür, dass die Nieren eventuell nicht normal funktionieren.
- Knochenschmerzen
- Muskelschwäche
- Unkontrollierte hohe Konzentrationen weißer Blutkörperchen (Posttransplantationslymphom). Mögliche Anzeichen sind geschwollene Lymphknoten, Fieber, nächtliche Schweißausbrüche, Gewichtsverlust, Ermüdung, allgemeines Unwohlsein.
- Kopfschmerz
- Akute Nierenschädigung. Anzeichen dafür, dass Ihre Nieren nicht richtig arbeiten, sind wenig oder kein Urin, geschwollene Beine und Füße, Ermüdung, Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Übelkeit.
- Harnblasenentzündung, die zu Blutungen führt (hämorrhagische Zystitis). Zu den Symptomen gehören Blut im Urin, Blutgerinnsel im Urin, Schmerzen beim Wasserlassen, Fieber, Drang oder Unfähigkeit zum Wasserlassen.
- Entzündung Ihrer Lunge (kryptogene organisierende Pneumonie [Pneumonitis] – COP). Zu den Symptomen gehören Kurzatmigkeit, trockener Husten, Fieber, Ermüdung, Fieber, Appetitlosigkeit.
- Nasenbluten (Epistaxis),
- Blutung in Ihrer Lunge (pulmonale alveoläre Blutung – PAH). Zu den Symptomen gehören Husten, Fieber, Brustkorbschmerzen, Bluthusten.
- Blockierung der Blutzirkulation in der Lunge (Lungenembolie). Zu den Anzeichen gehören plötzliche Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerzen, Angstzustände, Fieber, Husten.
- Hautausschlag (makulopapulöser Ausschlag).
- Schädigung der kleinsten Blutgefäße (Mikroangiopathie). Zu den Symptomen gehören Brustkorbschmerzen, Beschwerden, Kurzatmigkeit, Ermüdung.
- Transplantatversagen. Zu den Symptomen gehören schwerwiegende oder häufige Blutungen oder Infektionen.
- Erbrechen, blutiger Durchfall, Magenschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen können Anzeichen eines hämolytisch-urämisches Syndroms (HUS) sein.

**Gelegentlich:** *kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen*

- Müdigkeit oder Schwäche, blasse Haut und erhöhte Neigung zu Blutergüssen oder Blutungen können Anzeichen für eine niedrige Anzahl von Blutkörperchen oder kleine Blutgerinnsel sein (autoimmunhämolytische Anämie, Zytopenie, thrombotische Mikroangiopathie).
- Brustkorbschmerzen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzentzündung oder Schwäche und Kurzatmigkeit (Angina pectoris, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Perikarditis, rechtsventrikuläre Dysfunktion).
- Häufige Infektionen, Ermüdung und erhöhte Neigung zu Blutergüssen oder Blutungen können auf Knochenmarkversagen oder abnormale Zellgene hinweisen (Aplasie, zytogenetische Anomalie).
- Schwerhörigkeit (Hypoakusis).

- Ermüdung oder Schwäche, starkes Verlangen nach Salz können Anzeichen für einen niedrigen Spiegel der von einer Drüse über der Niere abgeschiedenen Hormone sein (Nebenniereninsuffizienz).
- Schmerzen oder Krämpfe im Bauch, Durchfall oder Obstipation, Gewichtsverlust oder Appetitlosigkeit können Anzeichen von Darmproblemen sein (Analstenose, Kolitis, Enterokolitis, Perforation des Jejunums, Malabsorption, Pneumatosis intestinalis).
- Schwellung, Ermüdung und offene Stellen im Mund/Entzündung der Darmschleimhaut (generalisiertes Ödem, Unwohlsein, Schleimhautentzündung).
- Gelbe Augen (Gelbsucht), dunkler Urin können Anzeichen von Hyperbilirubinämie sein.
- Veränderungen von Blutwerten oder der Lungen- oder Herzfunktion (Bilirubin im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erniedrigt, Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid erniedrigt, CMV-positiv, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt).
- Durst oder trockener Mund, Schwindel oder Verwirrtheit, Kopfschmerzen oder Übelkeit können auf Flüssigkeitsmangel im Körper oder eine niedrige Konzentration an Salzen in Blut hinweisen (Dehydration, Hyponatriämie).
- Absterben der Haut oder von Muskeln (nekrotisierende Weichteilinfektion).
- Plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten, Verwirrtheit können auf einen Schlaganfall oder Probleme mit der Hirnfunktion hinweisen (zerebrovaskulärer Unfall, Enzephalopathie).
- Verwirrtheit, Desorientiertheit oder sich ständig wiederholende Gedanken/Verhaltensweisen (Delirium, Zwangsstörung).
- Schwellung, verminderte Urinausscheidung, hoher Blutdruck können Anzeichen für kleine Gerinnsel sein, die die Nieren schädigen (renal begrenzte thrombotische Mikroangiopathie).
- Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerzen oder Husten können auf eine Lungenentzündung, Flüssigkeit in der Lunge oder einen Lungenkollaps hinweisen (idiopathisches Pneumoniesyndrom [Pneumonitis], Lungeninfiltration, Pneumothorax).
- Gerötete entzündete Haut, Jucken oder Brennen, Eruption können Anzeichen eines Ekzems, von akneiformer Dermatitis, Pruritus sein.
- Chirurgische Entfernung des gesamten oder eines Teils des Kolons (Kolektomie).
- Schwindel, Ermüdung, Verschwommensehen und lokalisierte Schwellungen, Knoten oder blaue Flecken können Anzeichen verminderter und unspezifischer Blutdruckstörungen sein (Hämatom, Hypotonie, orthostatische Hypotonie).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Zemcelpro aufzubewahren?**

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte und Apotheker bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Infusionsbeutels nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Unter -150 °C lagern und transportieren. Das Produkt erst unmittelbar vor der Anwendung auftauen. Nach dem Auftauen innerhalb von 1 Stunde verwenden. Nach dem Auftauen sollte das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn die Infusionsbeutel beschädigt oder undicht sind.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Für verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit biologischen Abfällen zu befolgen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Zemcelpro enthält

Zemcelpro ist eine auf kryokonservierten allogenen hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen basierende Therapie, die zwei Zellkomponenten enthält, die expandierte und die nicht expandierte Komponente, die beide aus derselben patientenspezifischen Nabelschnurblut-Einheit (Cord Blood Unit, CBU) stammen.

- Die expandierte Komponente, als Dorocubical bezeichnete expandierte CD34-positive bzw. CD34+-Zellen, besteht aus der *ex vivo* in Anwesenheit von UM171 expandierten CD34+-Fraktion. Diese Komponente ist in bis zu vier Beutel verpackt, die mindestens  $0,23 \times 10^6$  lebensfähige CD34+-Zellen/ml enthalten, die in einer Dimethylsulfoxid (DMSO)-Lösung suspendiert sind.
- Die nicht expandierte Komponente (nicht expandierte CD34-negative bzw. CD34-Zellen) besteht aus der CD34-Fraktion, welche die CD3+-Zellen als aktive Fraktion enthält. Diese Komponente ist in vier Beutel verpackt, die mindestens  $0,53 \times 10^6$  lebensfähige CD3+-Zellen/ml enthalten, die in einer Dimethylsulfoxid (DMSO)-Lösung suspendiert sind.

Die sonstigen Bestandteile sind: Humanalbuminlösung, Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumgluconat (E576), Natriumacetate (E262) und Magnesiumchlorid (E511). Siehe Abschnitt 2, „Zemcelpro enthält Natrium, Kalium und Dimethylsulfoxid (DMSO)“.

### Wie Zemcelpro aussieht und Inhalt der Packung

Zemcelpro ist eine Zelldispersion zur intravenösen Infusion.

Bei der Komponente mit den expandierten CD34+-Zellen handelt es sich um eine farblose bis hellgelbe Zelldispersion. Bei der Komponente mit den nicht expandierten C34-Zellen handelt es sich um eine rötliche Zelldispersion.

Zemcelpro wird als einzelne individuelle Behandlungsdosis bereitgestellt und umfasst bis zu acht (8) Infusionsbeutel mit jeweils 20 ml, vier (4) Beutel mit nicht expandierten C34-Zellen und bis zu vier (4) Beutel Dorocubical.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Cordex Biologics International Inc.

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

Harcourt Road

Dublin, Irland

Tel.: 353 1 905 3140

E-Mail: [info@cordexbio.com](mailto:info@cordexbio.com)

## **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten, und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu>

---

## **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Zemcelpro muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Zemcelpro muss in einem Behälter transportiert werden, in dem das Arzneimittel bei unter -150 °C bleibt, und bei der Handhabung sollten entsprechende Schutzkleidung und Handschuhe getragen werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Zemcelpro angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

### Vorbereitung vor der Anwendung

Zemcelpro besteht aus zwei (2) allogenen hämatopoetischen Zellkomponenten:

- Dorocubichel (expandierte CD34+-Zellen)
- nicht expandierte C34-Zellen

Die Bestätigung der Anzahl der zu infundierenden Beutel mit Dorocubichel (1 bis 4 Beutel) und der Anzahl der Beutel mit nicht expandierten C34-Zellen (immer 4 Beutel) muss auf der Grundlage der Verordnung in der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) erfolgen. Die RfIC bezieht sich auf beide Komponenten.

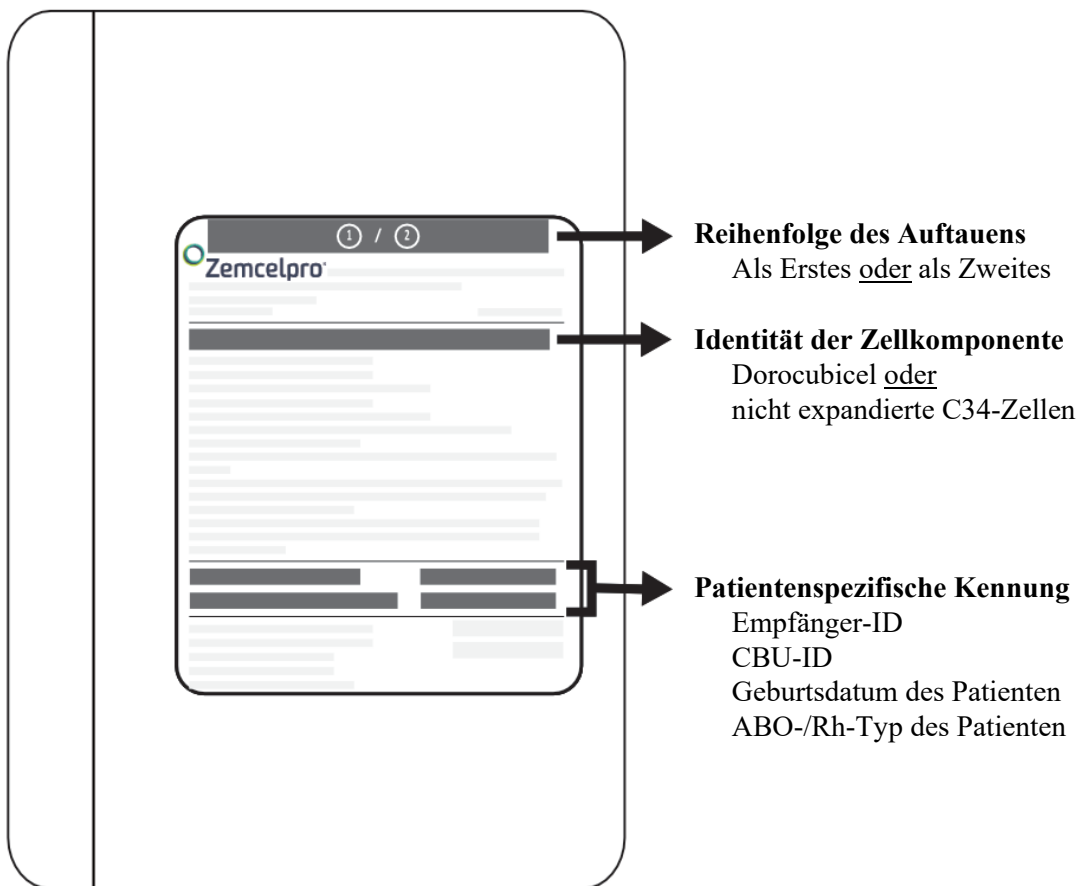
Dorocubichel wird zuerst infundiert, gefolgt von den nicht expandierten C34-Zellen. Es wird empfohlen, die nicht expandierten C34-Zellen am selben Tag wie Dorocubichel, spätestens jedoch am nächsten Tag, zu infundieren.

Die zeitliche Abstimmung des Auftauens von Zemcelpro und der Infusion ist wie folgt zu koordinieren: Die Behandlungsbereitschaft des Patienten für eine Infusion ist vorab zu bestätigen, und der Zeitpunkt des Beginns des Auftauens von Zemcelpro ist so anzupassen, dass es für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

### Auftauen

Vor dem Auftauen von Zemcelpro muss die Identität des Patienten und die Anzahl der Beutel, die gemäß der Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (RfIC) zu infundieren sind, bestätigt werden. Alle verordneten Beutel mit Dorocubichel sind vor den Beuteln mit nicht expandierten C34-Zellen aufzutauen. Es wird jeweils nur ein (1) Beutel aufgetaut. Mit dem Auftauen des nächsten Beutels muss gewartet werden, bis feststeht, dass der vorherige Beutel sicher verabreicht worden ist.

**Abbildung 1. Zemcelpro-Aufbewahrungskassette**



- Nehmen Sie die Aufbewahrungskassette aus dem Kryoversandbehälter. Bestätigen Sie i) die Identität des Patienten durch Abgleich der Patientenkennungen auf der Kassette und ii) die Identität der Zellkomponenten (Dorocubichel oder nicht expandierte C34-Zellen) (Abbildung 1).
- Nehmen Sie nach der Überprüfung der Kassette sofort den Infusionsbeutel aus der Kassette. Bestätigen Sie i) die Identität des Patienten durch Abgleich der Patientenkennungen auf dem Infusionsbeutel und ii) die Identität der Zellkomponenten (Dorocubichel oder nicht expandierte C34-Zellen) (Abbildung 2).
- Überprüfen Sie den/die Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Defekte oder Risse. Wenn ein Beutel beschädigt ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden.
- Legen Sie den Infusionsbeutel in seiner versiegelten Umhüllung unverzüglich in ein 37 °C warmes Wasserbad. Wenn eine halbflüssige Konsistenz erreicht ist, beginnen Sie, den Beutel vorsichtig zu kneten, bis keine Eiskristalle mehr vorhanden sind. Das Auftauen dauert insgesamt ca. 2–5 Minuten pro Beutel.
- Nehmen Sie den Beutel aus dem Wasserbad. Sobald der Infusionsbeutel aufgetaut ist, sollte er so schnell wie möglich infundiert werden. Es wurde gezeigt, dass Zemcelpro bis zu 1 Stunde bei 15 °C – 30 °C stabil ist. Zemcelpro darf vor der Infusion nicht verdünnt und/oder gewaschen werden, und es darf keine Probe daraus entnommen werden.
- Sofern das Arzneimittel nicht am Krankenbett des Patienten zubereitet wird, transportieren Sie es bei Raumtemperatur in einem geschlossenen Behälter/Beutel zum Krankenbett, um das Arzneimittel während des Transports zu schützen.

Zemcelpro darf nicht infundiert werden, wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist oder anderweitig beschädigt zu sein scheint.

## Anwendung

Zur Vervollständigung einer Einzeldosis Zemcelpro muss die verordnete Anzahl an Beuteln mit Dorocubichel (1 bis 4 Beutel) und nicht expandierten C34-Zellen (immer 4 Beutel) infundiert werden. Die Gesamtanzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel ist anhand der patientenspezifischen Informationen im RfIC zu bestätigen.

Dorocubichel wird zuerst infundiert, gefolgt von den nicht expandierten C34-Zellen. Es wird empfohlen, die nicht expandierten C34-Zellen am selben Tag wie Dorocubichel, spätestens jedoch am nächsten Tag, zu infundieren.

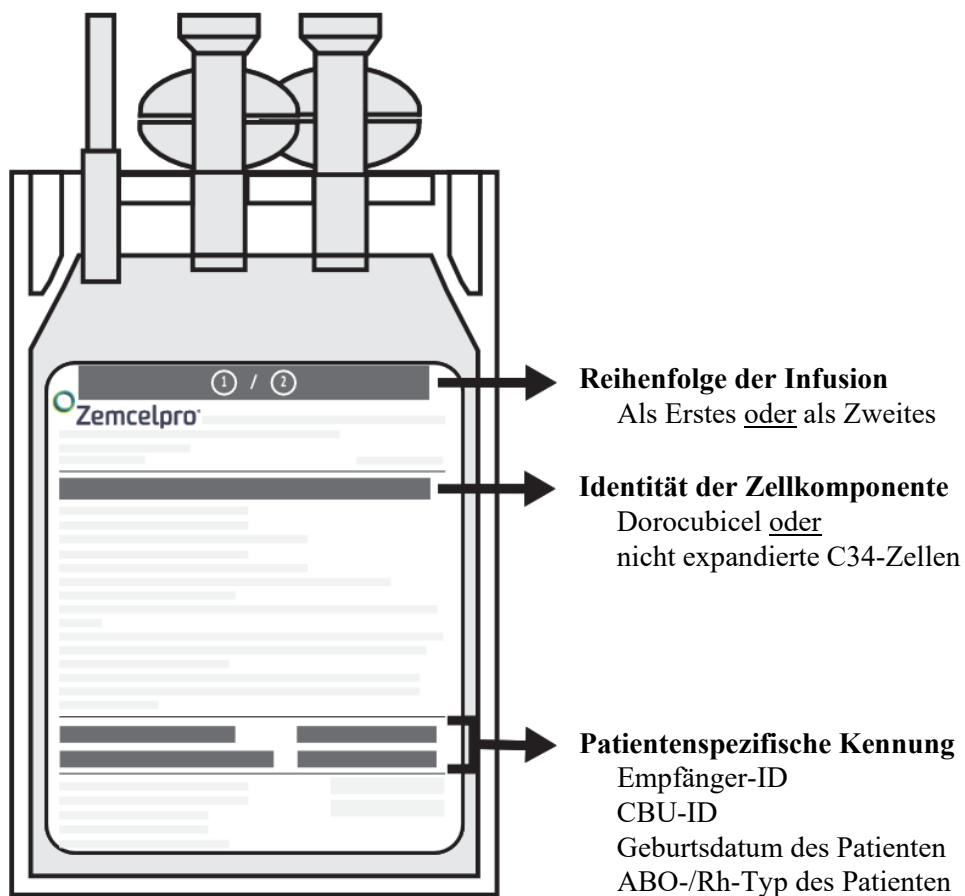
Wenn Dorocubichel nicht verabreicht wird, dürfen die nicht expandierten C34-Zellen nicht infundiert werden, um eine unerwünschte Immunreaktion zu vermeiden.

Im Falle einer Infusionsreaktion wird bei Bedarf eine Unterbrechung der Infusion und die Einleitung einer unterstützenden Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Zemcelpro darf vor der Infusion nicht verdünnt und/oder gewaschen werden, und es darf keine Probe daraus entnommen werden.

Nur zur intravenösen Anwendung. Zemcelpro sollte möglichst über einen zentralvenösen Zugang infundiert werden.

**Abbildung 2. Zemcelpro-Infusionsbeutel**



- Bereiten Sie das Infusionsmaterial vor. Es ist ein latexfreier Schlauch mit einem Standard-Infusionsfilter (170–260 µm) zu verwenden. Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Bestätigen Sie i) die Identität des Patienten durch Abgleich der Patientenkennungen auf

dem Beutel und ii) die Identität der Zellkomponente (Dorocubicel oder nicht expandierte C34-Zellen) (Abbildung 2).

- Entfernen Sie die äußere Umhüllung und prüfen Sie den Inhalt des aufgetauten Infusionsbeutels auf sichtbare Zellaggregate. Wenn sichtbare Zellaggregate vorhanden sind, mischen Sie den Inhalt des Beutels vorsichtig. Kleine Aggregate von Zellmaterial sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen aufgelöst werden. Verbleibende Aggregate werden vor der Infusion durch Filtration effektiv entfernt.
- Der aufgetaute und überprüfte Beutel muss sofort bei etwa 10 bis 20 ml pro Minute mit Hilfe der Schwerkraft infundiert werden. Zemcelpro ist nach dem Auftauen bei 15 °C bis 30 °C bis zu 1 Stunde stabil.
  - Füllen Sie vor der Infusion den Schlauch des Infusionssets mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
  - Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels (20 ml pro Beutel).
  - Spülen Sie den Infusionsbeutel zweimal mit 10 ml bis 30 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) durch Rückspülung, um sicherzustellen, dass alle Zellen in den Patienten infundiert werden.
- Wiederholen Sie das gleiche Verfahren für alle nachfolgenden Infusionsbeutel. Warten Sie mit dem Auftauen und der Infusion des nächsten Beutels, bis feststeht, dass der vorherige Beutel sicher verabreicht worden ist.

Zemcelpro darf nicht infundiert werden, wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht ist oder anderweitig beschädigt zu sein scheint.

#### Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Zemcelpro in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Zemcelpro in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

## **ANHANG IV**

### **SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL- AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrags der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.