

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Zemcelpro è una terapia a base di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche allogeniche crioconservate contenente due componenti cellulari, vale a dire le componenti espansa e non espansa, entrambe derivate dalla stessa unità di sangue cordonale (CBU) specifica per il paziente.

La componente espansa, denominata dorocubicel e costituita dalle cellule CD34+ espanse, è composta dalla frazione CD34+ espansa *ex vivo* in presenza di UM171.

La componente non espansa, ossia le cellule CD34- non espanse, è composta dalla frazione CD34- di cui le cellule CD3+ costituiscono la frazione attiva.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Dorocubicel

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente di Zemcelpro contiene una concentrazione lotto-dipendente di una popolazione arricchita di cellule CD34+ espanse *ex vivo* con UM171. Il medicinale è confezionato in un massimo di quattro sacche per infusione contenenti una dispersione per infusione di almeno $0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL sospese in una soluzione di dimetilsolfossido (DMSO).

Ogni sacca per infusione contiene 20 mL di dispersione per infusione.

Cellule CD34- non espanse

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente contiene una concentrazione lotto-dipendente di cellule CD34- non espanse. Il medicinale è confezionato in quattro sacche per infusione contenenti una dispersione per infusione di almeno $0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL sospese in una soluzione di dimetilsolfossido (DMSO).

Ogni sacca per infusione contiene 20 mL di dispersione per infusione.

Informazioni quantitative

Le informazioni quantitative per ciascuna componente cellulare del medicinale, compresa la concentrazione cellulare lotto-dipendente e il numero di sacche per infusione da somministrare, sono presentate nel certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) che accompagna il medicinale per il trattamento. È disponibile un RfIC per entrambe le componenti cellulari (vedere paragrafo 6).

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene un massimo di 477 mg di sodio, 50 mg di potassio e 10 % v/v di DMSO per dose (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dorocubice1

Dispersione cellulare per infusione da incolore a leggermente gialla.

Cellule CD34- non espanse

Dispersione cellulare rossastra per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zemcelpro è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumori maligni ematologici che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche dopo un condizionamento mieloablativo, per i quali non è disponibile alcun altro tipo di cellule da donatore idonee.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zemcelpro deve essere somministrato presso un centro trapianti qualificato con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche da un medico esperto nel trattamento di tumori maligni ematologici.

Posologia

Il trattamento consiste in una singola dose per infusione contenente una dispersione per infusione di cellule CD34+ espanse in 1-4 sacche per infusione e di cellule CD34- non espanse in 4 sacche per infusione.

La dose target è compresa tra 0,4 e $7,5 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/kg per la componente di cellule CD34+ espanse (dorocubice1) e $\geq 0,52 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/kg per la componente di cellule CD34- non espanse.

Per ulteriori informazioni relative alla dose, vedere il certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) allegato.

Selezione dell'unità di sangue cordonale

L'unità di sangue cordonale (CBU) sottoposta a eritrodeplezione per l'espansione deve essere selezionata dal medico prescrittore nel rispetto del requisito minimo per la corrispondenza dell'antigene leucocitario umano (HLA) e la dose cellulare [ossia conta delle cellule CD34 pre-congelamento $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg e conta totale delle cellule nucleate (TNC) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg]. Si raccomanda una corrispondenza di almeno 4 dei 6 antigeni HLA (antigeni HLA-A, antigeni HLA-B e alleli HLA-DRB1), puntando a 6 corrispondenze HLA su 8 (tipizzazione ad alta risoluzione). La tipizzazione HLA e il contenuto di cellule nucleate per ogni singola CBU utilizzata come materiale di partenza nella fabbricazione di Zemcelpro sono forniti nell'RfIC allegato.

Condizionamento mieloablativo pre-trattamento (chemioterapia linfodepletiva)

Un regime di condizionamento mieloablativo appropriato deve essere somministrato secondo le linee guida istituzionali. Il regime selezionato deve essere di intensità elevata o intermedia, ossia con un punteggio di intensità di condizionamento del trapianto (TCI) pari o superiore a 2,5. Il regime di condizionamento non deve essere avviato prima di garantire che la disponibilità di Zemcelpro specifico per il paziente sia confermata presso il centro trapianti.

L'incorporazione di globulina antitimocitaria (ATG) non è raccomandata nell'ambito del regime di condizionamento (vedere paragrafo 4.5).

Terapia profilattica e di supporto per la prevenzione delle complicanze del trapianto

Le terapie profilattiche e di supporto per la prevenzione delle complicanze del trapianto [ad es. malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), infezione] devono essere somministrate secondo le linee guida istituzionali. La combinazione di tacrolimus e micofenolato mofetile è la profilassi d'elezione per la GvHD.

Nell'immediato periodo post-trapianto, si raccomanda la somministrazione del fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF) per ridurre al minimo il rischio di neutropenia e infezione (vedere paragrafo 4.4).

Premedicazione

Per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione, si raccomanda di somministrare una premedicazione con antipiretici, antagonisti dell'istamina e antiemetici, in base alle linee guida istituzionali locali, 30-60 minuti prima dell'infusione di entrambe le frazioni di Zemcelpro. Inoltre, si raccomanda anche una premedicazione con corticosteroidi prima della somministrazione della componente CD34- non espansa di Zemcelpro per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione in caso di istocompatibilità HLA maggiore.

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Zemcelpro nella popolazione anziana (di età ≥ 65 anni) non sono state stabilite.

Compromissione renale

Zemcelpro non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione della compromissione renale per determinare l'idoneità al trapianto.

Compromissione epatica

Zemcelpro non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione della compromissione epatica per determinare l'idoneità al trapianto.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zemcelpro nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Per completare una dose singola di Zemcelpro deve essere infuso il numero prescritto di sacche di dorocubicel (da 1 a 4 sacche) e di cellule CD34- non espanse (sempre 4 sacche). Il numero totale di sacche per infusione da somministrare deve essere confermato con le informazioni specifiche per il paziente riportate sull'RfIC.

Dorocubicel deve essere infuso per primo, seguito dalle cellule CD34- non espanse. Si raccomanda di somministrare le cellule CD34- non espanse lo stesso giorno di dorocubicel, ma non oltre il giorno successivo.

Se dorocubicel non viene somministrato, le cellule CD34- non espanse non devono essere infuse per evitare reazioni immunitarie indesiderate.

In caso di reazione all'infusione, si raccomanda di sospendere l'infusione e di istituire una terapia di supporto, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Non diluire, lavare o prelevare un campione di Zemcelpro prima dell'infusione.

Solo per uso endovenoso. Si raccomanda un accesso venoso centrale per l'infusione di Zemcelpro.

- Preparare il materiale per l'infusione. Utilizzare un tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 µm). NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Confermare i) l'identità del paziente con gli identificatori del paziente riportati sulla sacca e ii) l'identità della componente cellulare (dorocubicel o cellule CD34- non espanse).
- Rimuovere l'involucro e ispezionare il contenuto della sacca per infusione scongelata per individuare la presenza di eventuali aggregati cellulari visibili. Se sono presenti aggregati cellulari visibili, mescolare delicatamente il contenuto della sacca; disperdere piccoli aggregati di materiale cellulare con una leggera miscelazione manuale. Eventuali aggregati rimanenti possono essere rimossi efficacemente mediante filtrazione prima dell'infusione.
- La sacca scongelata e ispezionata deve essere infusa tempestivamente a circa 10-20 mL al minuto tramite flusso per gravità. Zemcelpro è stabile a 15-30 °C fino a 1 ora dopo la fine dello scongelamento.
 - Preparare il tubo prima dell'infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
 - Iniettare tutto il contenuto della sacca per infusione (20 mL per sacca).
 - Sciacquare due volte la sacca per infusione con 10-30 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) mediante "back priming" per garantire che tutte le cellule vengano infuse nel paziente.
- La procedura di infusione deve essere ripetuta per le altre sacche. Prima di scongelare e infondere la sacca successiva, accertarsi che la sacca precedente sia somministrata in sicurezza.

Non infondere Zemcelpro se la sacca per infusione è danneggiata o perde o comunque sembra essere compromessa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Devono essere prese in considerazione le controindicazioni della chemioterapia mieloablativa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dalla data di scadenza del medicinale.

Trasmissione di un agente infettivo

Esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. I test virali eseguiti sulle unità di sangue cordonale sono quelli per virus dell'immunodeficienza umana (HIV) 1 e HIV 2, epatite B e C, virus linfotropico umano delle cellule T (HTLV) I e HTLV II, sifilide e citomegalovirus (CMV). Nell'ambito dell'anamnesi possono essere documentati virus specifici provenienti dalla madre, quali encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE), virus di Epstein-Barr (EBV), toxoplasma, virus dell'epatite E (HEV) e malaria. Le banche cordonali documentano anche se il neonato non presenta riscontri indicativi di una malattia potenzialmente trasmissibile attraverso la somministrazione di un'unità di sangue cordonale.

I risultati dei test possono essere reperibili nella documentazione di accompagnamento del prodotto.

Gli operatori sanitari che somministrano Zemcelpro devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare se insorgono segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Zemcelpro non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule.

Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, possono essere dovute agli ingredienti contenuti in Zemcelpro, ad es. DMSO. Le reazioni devono essere trattate adeguatamente in conformità alle linee guida istituzionali.

Infezioni

Dopo l'infusione di Zemcelpro, nei pazienti si sono verificate infezioni gravi, tra cui infezioni potenzialmente letali o fatali (vedere paragrafo 4.8). L'insorgenza mediana è stata di 109 giorni post-trapianto, con alcuni eventi tardivi (da 0 a 945 giorni dopo). I pazienti devono essere informati dell'importanza di una tempestiva notifica dei segni di infezione al proprio medico curante. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione, utilizzando adeguati test diagnostici, e trattati in modo appropriato conformemente alle linee guida istituzionali. Se del caso, devono essere somministrati antibiotici profilattici e devono essere effettuati test di sorveglianza prima e dopo il trattamento con Zemcelpro (vedere paragrafo 4.2).

Malattia del trapianto contro l'ospite

In seguito al trattamento con Zemcelpro si sono verificati eventi fatali e potenzialmente letali di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) acuta e cronica (vedere paragrafo 4.8). La GvHD dopo il trattamento con Zemcelpro non differisce dal trapianto standard di cellule staminali allogene, con un'insorgenza mediana a 40 giorni dopo il trapianto, e nel 93 % dei casi si risolve in una mediana di 18 giorni. Si raccomanda di monitorare i pazienti per rilevare eventuali evidenze di GvHD e di trattarli adeguatamente in conformità alle linee guida istituzionali. Dopo il trattamento con Zemcelpro devono essere prese in considerazione terapie profilattiche e di supporto. La combinazione di tacrolimus e micofenolato mofetile è la profilassi d'elezione per la GvHD (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da attecchimento

Durante gli studi clinici con Zemcelpro sono stati segnalati casi potenzialmente letali di sindrome da attecchimento (vedere paragrafo 4.8), verificatisi a un tempo mediano di 13 giorni dopo il trapianto. Durante il periodo peri-attecchimento è necessario monitorare l'insorgenza di febbre inspiegabile, eruzione cutanea, ipossiemia, aumento di peso e infiltrati polmonari. Non appena la sindrome da attecchimento viene accertata, i pazienti devono essere trattati con corticosteroidi conformemente alle linee guida istituzionali per migliorare i sintomi. Se non trattata, la sindrome da attecchimento può progredire fino all'insufficienza multiorgano e al decesso.

Mancato attecchimento dell'innesto

Durante le sperimentazioni cliniche con Zemcelpro sono stati segnalati casi potenzialmente letali di mancato attecchimento dell'innesto, definito come il mancato raggiungimento di una conta assoluta dei neutrofili superiore a 500 per microlitro di sangue entro il giorno 42 dopo il trapianto (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare evidenze di laboratorio di recupero ematopoietico.

Poiché potrebbe interferire con l'attecchimento delle cellule ematiche cordonali, l'uso dell'ATG non è raccomandato nell'ambito del regime di condizionamento e prima dell'attecchimento. Per ridurre al minimo il rischio di neutropenia e infezione deve essere somministrato il fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF) a un dosaggio di 5 µg/kg/giorno a partire da 1-3 giorni dopo il trapianto fino a quando la conta dei neutrofili non raggiunge 1 000 per microlitro di sangue (vedere paragrafo 4.2).

Emorragia alveolare polmonare (PAH)

La PAH è una reazione avversa ben documentata in pazienti sottoposti a trattamento con Zemcelpro. Sono stati segnalati casi di PAH, verificatisi a un tempo mediano di 22 giorni dopo il trapianto, compresi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8). La PAH è caratterizzata dallo sviluppo di dispnea, febbre, talvolta emottisi, infiltrati multifocali alla radiografia del torace e rapida progressione verso l'insufficienza respiratoria. Si raccomanda di monitorare i pazienti per rilevare eventuali evidenze di PAH e di trattarli adeguatamente in conformità alle linee guida istituzionali.

Polmonite

La polmonite, come la sindrome da polmonite idiopatica (IPS) o la polmonite organizzata criptogenetica (COP), è un evento ben documentato dopo il trattamento con Zemcelpro. Nelle sperimentazioni cliniche con Zemcelpro sono stati segnalati casi di polmonite, compresi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8). Sia l'IPS sia la COP di solito si manifestano con respiro affannoso, tosse e talvolta febbre. Mentre l'IPS di solito si verifica in media il giorno +22 dopo il trapianto, in parte in relazione al regime di condizionamento pre-trapianto, la COP di solito si verifica 3-6 mesi dopo il trapianto. Si raccomanda di monitorare i pazienti per rilevare eventuali evidenze di polmonite e di trattarli adeguatamente in conformità con le linee guida istituzionali.

Disturbo linfoproliferativo post-trapianto (PTLD)

Il disturbo linfoproliferativo post-trapianto (PTLD) è una reazione avversa osservata nei pazienti dopo il trattamento con Zemcelpro. Sono stati segnalati casi di PTLD tra i pazienti sottoposti a trapianto con Zemcelpro nell'ambito di sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8). Il PTLD è uno dei tumori maligni post-trapianto più comuni, nella maggior parte dei casi associato all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) delle cellule B, in conseguenza della riattivazione del virus dopo il trapianto o dell'infezione primaria da EBV. Il monitoraggio seriale del sangue per il DNA dell'EBV può essere giustificato nei pazienti con citopenie persistenti. Il PTLD deve essere adeguatamente trattato in conformità alle linee guida istituzionali.

Reazioni correlate all'infusione (IRR)

Dopo l'infusione con Zemcelpro possono verificarsi reazioni correlate all'infusione. Queste reazioni si verificano prevalentemente durante l'infusione o le infusioni iniziali e possono essere caratterizzate da rossore, eruzione cutanea, febbre, brividi febbrili, sensazione di freddo, dispnea, ipotensione lieve e/o grave con (o senza) broncospasmi, disfunzione cardiaca e/o anafilassi.

La premedicazione con antipiretici, antagonisti dell'istamina, antiemetici e corticosteroidi può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni all'infusione. Monitorare i pazienti al fine di rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni all'infusione durante e dopo la somministrazione di Zemcelpro. Quando si verifica un'IRR, sospendere l'infusione e istituire una terapia di supporto secondo necessità (vedere paragrafo 4.2). La ripresa dell'infusione deve seguire le raccomandazioni delle linee guida istituzionali.

Ipogammaglobulinemia

L'ipogammaglobulinemia è un evento ben documentato che è stato segnalato in seguito al trattamento con Zemcelpro e che potrebbe essere associato a una diminuzione della sopravvivenza. È stato segnalato nel 19 % dei pazienti sottoposti a trapianto con Zemcelpro (vedere paragrafo 4.8). Si

raccomanda di monitorare i pazienti per rilevare evidenze di laboratorio di ipogammaglobulinemia e di trattarli adeguatamente in conformità alle linee guida istituzionali.

Malattia veno-occlusiva

La malattia veno-occlusiva (VOD) è un evento ben documentato che talvolta viene segnalato a seguito di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Casi rari di VOD sono stati segnalati nelle sperimentazioni cliniche di Zemcelpro (vedere paragrafo 4.8, tabella 1), incluso un evento fatale. Sebbene non diverso da un abituale TCSE, si raccomanda di monitorare i pazienti per rilevare evidenze di VOD e di trattarli adeguatamente in conformità alle linee guida istituzionali.

Sindrome emolitico-uremica

La sindrome emolitico-uremica (SEU) è un evento ben documentato che talvolta è stato segnalato dopo un TCSE. Casi rari di SEU sono stati segnalati nelle sperimentazioni cliniche di Zemcelpro (vedere paragrafo 4.8, tabella 1). Sebbene non diverso da un abituale TCSE, si raccomanda di monitorare i pazienti per rilevare evidenze di SEU e di trattarli adeguatamente in conformità alle linee guida istituzionali.

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene 477 mg di sodio per dose, equivalenti al 24 % della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS di sodio per un adulto.

Potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1,3 mmol (50 mg) per dose.

Dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene 17,6 g di DMSO per dose. Per un adulto di 70 kg, il volume di DMSO infuso rappresenta il 25 % della dose massima giornaliera raccomandata di 1 g di DMSO/kg. È noto che questo eccipiente può causare una possibile reazione anafilattica a seguito della somministrazione parenterale. Tutti i pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione durante il periodo di infusione.

Rischi teorici associati alla donazione

Sebbene non supportato dall'esperienza clinica, dopo il trattamento con Zemcelpro potrebbero verificarsi ematopoesi clonale e rischi associati alla donazione (ad es. tumori maligni o disturbi genetici ereditari). I pazienti devono essere adeguatamente monitorati in conformità alle linee guida istituzionali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi durante o dopo il trattamento con Zemcelpro non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio del regime di condizionamento e fino al recupero immunitario dopo il trattamento con Zemcelpro.

Globulina antitimocitaria (ATG)

L'uso dell'ATG non è raccomandato nell'ambito del regime di condizionamento e prima dell'attecchimento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per i rischi correlati alla terapia di condizionamento mieloablativo necessaria prima dell'uso di Zemcelpro e le indicazioni concomitanti, devono essere consultate le informazioni sul prodotto della terapia di condizionamento mieloablativo.

Donne in età fertile

Le pazienti in età fertile devono risultare negative a un test di gravidanza sierico entro 30 giorni prima del trattamento con Zemcelpro e devono essere disposte a utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

Contracezione negli uomini e nelle donne

I dati sull'esposizione non sono sufficienti per fornire una raccomandazione sulla durata della contraccezione dopo il trattamento con Zemcelpro. Gli uomini e le donne in età fertile che hanno ricevuto Zemcelpro devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di dorocubicel in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sugli animali con dorocubicel per valutare se possa causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Zemcelpro non deve essere usato durante la gravidanza o da donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se dorocubicel sia escreto nel latte materno umano. L'uso di Zemcelpro non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di dorocubicel sulla fertilità umana o animale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è noto se Zemcelpro influisca sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché la terapia di condizionamento, profilassi e supporto somministrata in associazione con Zemcelpro potrebbe provocare affaticamento e alterare le capacità mentali, si consiglia ai pazienti di astenersi dalla guida e dallo svolgimento di occupazioni o attività pericolose come l'utilizzo di macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi durante questo periodo iniziale.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di grado ≥ 3 più frequentemente osservate sono state linfopenia (46,6 %), infezioni (44,8 %), anemia (44,0 %), neutropenia (35,3 %), trombocitopenie (31,9 %), leucopenia (20,3 %), ipogammaglobulinemia (18,1 %), neutropenia febbrile (15,5 %), ipertensione (12,9 %), sindrome da attecchimento (11,2 %) e polmonite (11,2 %). Secondo i criteri dei National Institutes of Health (NIH), la GvHD acuta è stata segnalata nel 60,0 % dei pazienti, mentre la GvHD cronica nel 16,0 % dei pazienti.

Nel 7,8 % dei pazienti trattati con Zemcelpro si sono verificate reazioni avverse fatali tra cui infezioni [2,6 % incluse sepsi (0,9 %), infezione enterococcica (0,9 %), polmonite (0,9 %)], GvHD acuta (1,7 %), PAH (1,7 %), IPS (0,9 %), COP (0,9 %) e ipertensione polmonare (0,9 %).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse con Zemcelpro incluse nella tabella 1 si basano sui dati aggregati di 5 studi (001, 002, 003, 004 e 007) condotti su 116 pazienti che hanno ricevuto una dose di Zemcelpro e sono stati seguiti per una durata mediana di 24 mesi. Le frequenze delle reazioni avverse tratte dagli studi clinici si basano sulle frequenze di eventi avversi per tutte le cause, dove una percentuale degli eventi di una reazione avversa potrebbe avere altre cause.

Di seguito sono riportate le reazioni avverse di grado 3 o superiore e di grado 1-2 insolite secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE). Queste reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo il Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) e alla relativa frequenza. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti al primo posto, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse CTCAE osservate negli studi clinici con Zemcelpro presentate secondo la classificazione per sistemi e organi

| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
|---|--|
| Molto comune | Linfopenia Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia febbrile |
| Non comune | Anemia emolitica autoimmune Citopenia Microangiopatia trombotica |
| Patologie cardiache | |
| Non comune | Angina pectoris Fibrillazione atriale Flutter atriale Pericardite Disfunzione ventricolare destra |
| Patologie congenite, familiari e genetiche | |
| Non comune | Aplasia Anomalia citogenetica |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Non comune | Ipoacusia |
| Patologie endocrine | |
| Non comune | Insufficienza surrenalica |
| Patologie gastrointestinali | |
| Comune | Diarrea Nausea Stomatite Dolore addominale |
| Non comune | Stenosi anale Colite Enterocolite Perforazione digiunale Malassorbimento Pneumatosi intestinale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Comune | Piressia |

| | |
|--|--|
| | Affaticamento |
| Non comune | Edema generalizzato Malessere Infiammazione delle mucose |
| Patologie epatobiliari | |
| Comune | Malattia veno-occlusiva epatica |
| Non comune | Iperbilirubinemia |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Molto comune | GvHD acuta (grado II-III)* Ipogammaglobulinemia Sindrome da attecchimento GvHD cronica ** |
| Infezioni e infestazioni*** | |
| Molto comune | Infezioni batteriche (incluse le polmoniti) Infezioni virali |
| Comune | Infezioni fungine Infezioni non specificate |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | |
| Comune | Mancato attecchimento dell'innesto |
| Esami diagnostici | |
| Comune | Riduzione dei linfociti CD4 Alanina aminotransferasi aumentata Immunoglobuline diminuite Aspartato aminotransferasi aumentata |
| Non comune | Bilirubina ematica aumentata Bilirubina ematica diminuita Diminuzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio Positività al test CMV QT dell'elettrocardiogramma prolungato Emoglobina diminuita Conta dei neutrofili diminuita |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Comune | Appetito ridotto Ipokaliemia Iperglicemia Iposfosfemia |
| Non comune | Disidratazione Iponatriemia |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Comune | Dolore osseo Debolezza muscolare |
| Non comune | Necrosi dei tessuti molli |
| Tumori benigni, maligni e non specificati | |
| Comune | Disturbo linfoproliferativo post-trapianto |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Comune | Cefalea |
| Non comune | Ictus cerebrovascolare Encefalopatia |
| Disturbi psichiatrici | |
| Non comune | Delirium Disturbo ossessivo-compulsivo |
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune | Sindrome emolitico-uremica (SEU) Danno renale acuto |

| | |
|--|--|
| | Cistite emorragica |
| Non comune | Microangiopatia trombotica limitata a livello renale |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Comune | Polmonite organizzata criptogenetica Epistassi PAH Ipertensione polmonare Embolia polmonare |
| Non comune | Sindrome da polmonite idiopatica (polmonite) Infiltrazione polmonare Pneumotorace |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Comune | Eruzione cutanea maculopapulare |
| Non comune | Dermatite acneiforme Eczema Prurito |
| Procedure chirurgiche e mediche | |
| Non comune | Colectomia |
| Patologie vascolari | |
| Molto comune | Ipertensione |
| Comune | Microangiopatia |
| Non comune | Disturbi da pressione arteriosa ridotta e non specifici Ematoma Ipotensione Ipotensione ortostatica |

* Secondo i criteri NIH [aGvHD di grado II (45,7 %), grado III (10,3 %) e grado IV (0,9 %) a 100 giorni post-trapianto].

** Secondo i criteri NIH [cGvHD moderata (7,8 %) e moderata-grave (5,2 %) a 1 anno post-trapianto].

*** Le infezioni e infestazioni presentate riflettono termini di gruppi di alto livello.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Dopo l'infusione di Zemcelpro si sono verificate infezioni gravi, tra cui infezioni potenzialmente letali e fatali. L'incidenza complessiva delle infezioni post-trapianto di grado CTCAE ≥ 3 è stata del 75,0 % (di cui il 62,1 % gravi, il 6,0 % potenzialmente letali e il 6,9 % fatali). Si trattava di infezioni di origine batterica (52,6 %, di cui sepsi e polmonite sono le più frequenti), virale (45,7 %, di cui i più frequenti sono da virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, coronavirus e adenovirus), fungina (9,5 %) o non specificata (8,6 %). Erano ampiamente diffuse con un tempo di insorgenza mediano di 109 giorni dopo il trapianto. La maggior parte si è risolta con una durata mediana di 13 giorni. Le infezioni fatali includono sepsi, shock settico e polmonite. Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sulla gestione.

Sindrome da attecchimento

La sindrome da attecchimento è stata segnalata nell'11,2 % (pari a 13/116) dei pazienti sottoposti a trapianto con Zemcelpro, con un'incidenza dell'8,6 %, senza casi gravi tra i pazienti trattati con tacrolimus/MMF come profilassi per la GvHD. L'insorgenza mediana è stata di 13 giorni post-trapianto (intervallo: 8-25). Tutti i pazienti si sono ripresi grazie a una terapia corticosteroidica, con una durata mediana di 5 giorni (intervallo: 1-18). Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sulla gestione.

Emorragia alveolare polmonare

L'emorragia alveolare polmonare è stata segnalata in 3 (2,6 %) pazienti sottoposti a trapianto con Zemcelpro con un'insorgenza mediana di 22 giorni dopo il trapianto (intervallo: 20-355). Sebbene un paziente si sia ripreso a 9 giorni, 2 pazienti sono deceduti nonostante una terapia adeguata. Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sulla gestione.

Polmonite

La polmonite è stata segnalata in 8 (6,9 %) pazienti sottoposti a trapianto con Zemcelpro con un'insorgenza mediana di 157 giorni dopo il trapianto (intervallo: 7-283). I casi comprendevano 3 sindromi da polmonite idiopatica (IPS) (2,6 %), 4 polmoniti organizzate criptogenetiche (3,4 %) (COP) e 1 polmonite aspecifica (0,9 %). Il recupero è stato raggiunto nel 66,7 % dei casi, con una durata mediana di 29 giorni (intervallo: 9-201). Due pazienti (1,7 %) (uno con IPS e uno con COP) sono deceduti per questa condizione. Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sulla gestione.

Malattia linfoproliferativa post-trapianto

La malattia linfoproliferativa post-trapianto è stata segnalata in 3 (2,6 %) pazienti sottoposti a trapianto con Zemcelpro con un'insorgenza mediana di 90 giorni post-trapianto (intervallo: 70-112). Tutti i pazienti si sono ripresi con una terapia con rituximab dalla durata mediana di 39 giorni (intervallo: 33-157). Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sulla gestione.

Malattia del trapianto contro l'ospite

Nel complesso, l'incidenza della GvHD acuta e cronica è stata rispettivamente del 66,4 % e del 14,7 %. A 100 giorni dal trapianto, la GvHD acuta di grado II, III e IV è stata segnalata rispettivamente nel 52,0 %, nell'11,8 % e nell'1,0 % dei casi. Analogamente, casi lievi e moderati di GvHD cronica sono stati segnalati rispettivamente con un'incidenza del 12,9 % e dell'8,6 % a 1 anno dal trapianto. Nella maggior parte dei casi è stato possibile controllare la malattia con una terapia a base di corticosteroidi della durata mediana di 18 (0-321) giorni, ma 2 (1,7 %) pazienti sono deceduti per infezioni associate alla GvHD. La gestione della GvHD deve seguire le linee guida istituzionali locali (vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sulla gestione).

Mancato attecchimento dell'innesto

Il mancato attecchimento dell'innesto è stato segnalato nel 5,2 % dei pazienti sottoposti a trapianto con Zemcelpro con un'insorgenza mediana di 26,5 giorni dopo il trapianto (intervallo: 7-28). È stato possibile istituire una terapia di soccorso con una durata mediana di 23 giorni (intervallo: 7-32) in tutti i pazienti tranne uno, che è deceduto per un evento non correlato di mortalità non da recidiva prima di essere sottoposto a terapia di soccorso.

Citopenie prolungate

Citopenie prolungate, tra cui neutropenia (64,7 %), trombocitopenia (63,8 %), leucopenia (62,9 %), linfopenia (61,2 %) e anemia (56,9 %), sono molto comuni a seguito di un regime di condizionamento mieloablativo. Vedere paragrafo 4.4 per le raccomandazioni sulla gestione.

Popolazione pediatrica

Sebbene i dati siano limitati, il profilo di sicurezza è simile a quello degli adulti (reazioni avverse al farmaco con una frequenza ≥ 20 %: anemia, riduzione dell'appetito, neutropenia febbrile, nausea, stomatite ed epistassi). Il tempo di follow-up mediano di 7 mesi non consente ulteriori interpretazioni degli esiti clinici.

Segnalazione di sospette reazioni avverse al farmaco

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il rischio di sovradosaggio è limitato. Non vi sono stati casi di sovradosaggio durante gli studi clinici.

Tutte le 4 sacche della componente di cellule CD34- non espanse ottenute dalla fabbricazione di Zemcelpro saranno sempre infuse. Solo in circostanze molto rare, il certificato di rilascio per l'infusione (RfIC) prescriverà di non somministrare tutte le 4 sacche della componente di cellule CD34+ espanse (dorocubice) ottenute dalla fabbricazione di Zemcelpro. In assenza di un rigoroso rispetto di tali criteri, il conseguente sovradosaggio di dorocubice potrebbe essere associato a

un aumento del rischio di reazioni all'infusione e di sindrome da attecchimento. I pazienti dovranno essere monitorati per individuare l'insorgenza di tali eventi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostituti ematici e soluzioni per perfusione, altri emoderivati. Codice ATC: B05AX04

Meccanismo d'azione

Dorocubichel è una terapia a base di cellule progenitrici ematopoietiche allogeniche espanse con UM171 [(1R, 4R)-N1-(2-benzil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-4-il)cicloesano-1,4-diammina diidrobromuro] crioconservate, derivata da una singola unità di sangue cordonale e utilizzata come fonte donatrice di cellule staminali allogeniche.

Il principale meccanismo d'azione di dorocubichel consiste nella promozione del recupero ematopoietico e della ricostituzione immunitaria attraverso l'attività di cellule staminali ematopoietiche CD34+ espanse.

Le cellule CD34- non espanse, costituite principalmente da cellule T CD3+, svolgono un ruolo complementare favorendo la ricostituzione immunitaria e fornendo effetti immunologici del trapianto contro la leucemia (GVL) dopo il trapianto.

Le cellule staminali/progenitrici ematopoietiche di Zemcelpro migrano verso il midollo osseo, dove si dividono, maturano e si differenziano in tutte le linee cellulari ematologiche. Le cellule mature vengono rilasciate nella circolazione sanguigna, dove alcune circolano e altre migrano verso le sedi tissutali, ripristinando parzialmente o totalmente le conte ematiche e la funzione, compresa quella immunitaria, delle cellule di origine midollare presenti nel sangue.

Effetti farmacodinamici

Il trapianto di Zemcelpro ha determinato la ricostituzione ematologica, con chimerismo completo del donatore in tutte le linee di cellule staminali ematopoietiche. Anche la ricostituzione delle cellule T è stata rapida, con eterogeneità del recettore delle cellule T (TCR) a 6 e 12 mesi dopo il trapianto.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Zemcelpro in pazienti affetti da tumori maligni ematologici che necessitavano di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono state valutate in due studi in aperto, non controllati, a braccio singolo senza confronto con altri tipi di cellule da donatore; in pazienti con leucemia e mielodisplasia ad alto rischio [ECT-001-CB.002 (002), n=30 e ECT-001-CB.004 (004), n=30].

La sicurezza di Zemcelpro è stata inoltre valutata in 3 ulteriori studi in aperto, non controllati, a braccio singolo, senza confronto con altri tipi di cellule da donatore: uno (1) studio su pazienti affetti da tumori del sangue privi di corrispondenze HLA standard da donatori familiari o non imparentati [ECT-001-CB.001 (001)]; uno (1) studio su pazienti affetti da mieloma multiplo ad alto rischio [ECT-001-CB.003 (003); n = 18]; e uno (1) studio su pazienti pediatriche affetti da neoplasie mieloidi ad alto rischio [ECT-001-CB.007 (007); n = 12]. Vedere paragrafo 4.8.

Per valutare l'efficacia di Zemcelpro in una popolazione rappresentativa di pazienti adulti affetti da tumori maligni ematologici che necessitano di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche e che non dispongono di un donatore idoneo prontamente disponibile, sono stati analizzati i dati aggregati ottenuti dagli studi 002 e 004, ponendo particolare attenzione su una popolazione cardine di 25 pazienti arruolati per ricevere Zemcelpro crioconservato prodotto a partire da una piccola CBU, a seguito di un regime di condizionamento mieloablativo elevato o intermedio.

Vedere la tabella 2 per le caratteristiche dei pazienti. Per unità CB di piccole dimensioni si intende un valore inferiore alla dose cellulare minima prevista dai criteri del Be The Match & National Marrow Donator Program/American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT) per trapianto singolo di CB, ossia un contenuto di cellule TNC e CD34 prima della crioconservazione inferiore rispettivamente a $2,5 \times 10^7$ cellule TNC/kg e $1,5 \times 10^5$ cellule CD34/kg.

Tabella 2 Dati demografici aggregati e caratteristiche patologiche al basale per i pazienti negli studi su Zemcelpro (al 15 marzo 2024)

| Categoria | Arruolati con Zemcelpro prodotto a partire da unità CB di piccole dimensioni e crioconservato (popolazione intent-to-treat, n = 25) |
|---|--|
| Età (anni) Mediana (IQR) Min-max | 47 (40, 53) 24-64 |
| Sesso, n (%) Maschile Femminile | 18 (72,0 %) 7 (28,0 %) |
| Razza Bianca Nera Asiatica Altro | 17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %) |
| Categoria di malattia Leucemia mieloide acuta Leucemia linfoide acuta Sindrome mielodisplastica Leucemia mieloide cronica (crisi blastica) Linfoma di Hodgkin Linfoma non-Hodgkin, linfoma aggressivo Leucemia/linfoma a cellule T negli adulti Leucemia linfocitica cronica e trasformazione in linfoma di Hodgkin | 11 (44,0 %) 3 (12,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) |
| TCSE precedente | 7 (28,0 %) |

Dei 25 pazienti arruolati nella popolazione cardine, 24 hanno ricevuto l'infusione con Zemcelpro. L'efficacia è stata valutata attraverso gli endpoint di attecchimento dei neutrofili e delle piastrine (Tabella 3). Alla data di cut-off dei dati, gli studi 002 e 004 risultano ancora in corso.

Tabella 3 Risultati di efficacia in pazienti adulti affetti da tumori maligni ematologici trattati con Zemcelpro crioconservato derivato da CBU di piccole dimensioni (n = 25), follow-up mediano di 13,3 mesi

| Endpoint | Arruolati con Zemcelpro prodotto a partire da CBU di piccole dimensioni e crioconservato (popolazione intent-to-treat, n = 25³) |
|---|---|
| Tempo mediano all'attecchimento dei neutrofili* (ANC \geq 500/ μ L): | |

| | |
|--|---|
| Mediana (IQR)[intervallo] ¹ , Mediana (IQR)[intervallo] ² (scenario più sfavorevole) | 20 giorni (17-29) [10-39] 25 giorni (17-30) [10-42] |
| Incidenza di attecchimento dei neutrofil ANC ≥ 500/μL al giorno 42 – n (%) | 21/25 ³ (84,0 %) |
| Tempo mediano all’attecchimento delle piastrine* (≥ 20.000/μL) Mediana (IQR)[intervallo] Mediana (IQR)[intervallo] ² (Scenario più sfavorevole) | 40 giorni (37-62) [29-175] 48 giorni (38-100) [29-175] |
| Incidenza di attecchimento delle piastrine (≥20 000/μL) al giorno 100 – n (%) | 17/25 ³ (68,0 %) |
| Follow-up mediano (IQR) (mesi)** | 13,3 (0,9-38,2) |

* Tutte le durate sono riportate come “tempo dall’infusione”. La durata mediana dell’arruolamento nello studio fino alla data della disponibilità di Zemcelpro presso il centro clinico è stata di 31 giorni (IQR: 22-41 giorni) e la durata mediana dell’arruolamento nello studio fino alla data dell’infusione di Zemcelpro è stata di 42 giorni (IQR: 35-56 giorni).

** tempo dall’infusione alla data di completamento o di interruzione del follow-up prima del cut-off dei dati

ANC: conta assoluta dei neutrofil; IQR: intervallo interquartile

¹ Il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) è stato somministrato nell’immediato periodo successivo al trapianto (5 μg/kg/giorno) per ridurre al minimo il rischio di neutropenia e infezione

² Nelle popolazioni intent-to-treat, in un’analisi dello scenario più sfavorevole, i pazienti che non hanno raggiunto l’attecchimento dei neutrofil entro il Giorno 42 o l’attecchimento delle piastrine entro il Giorno 100 dopo il trapianto, compresi i pazienti che non sono stati sottoposti a trapianto, o nei quali l’attecchimento non ha avuto successo per qualsiasi motivo [mortalità non correlata a recidiva (NRM) o recidiva prima dell’attecchimento] sono stati ritenuti insuccessi rispettivamente al Giorno 42 o al Giorno 100.

³ Include 1 paziente che non è stato sottoposto a trapianto a causa della mancata esecuzione della spedizione.

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con Zemcelpro in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per i TCSE in pazienti affetti da tumori maligni ematologici (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

Al momento dell’approvazione negli adulti, i dati pediatrici sono limitati a 9/12 soggetti di età inferiore a 18 anni sottoposti a trapianto con Zemcelpro per tumori maligni mieloidi ad alto rischio nello studio 007 [6 con leucemia mieloide acuta (LMA), 3 con sindrome mielodisplastica (SMD)]. Zemcelpro ha prodotto un attecchimento dei neutrofil e delle piastrine rispettivamente dell’88,9 % e del 77,8 %, a un tempo mediano rispettivamente di 21,5 e 48 giorni.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Negli studi clinici, Zemcelpro ha prodotto un chimerismo completo del donatore (definito come ≥ 95% di cellule di origine del donatore) nelle cellule mieloidi in tutti i pazienti, a partire da 0,5 mesi dopo il trapianto. Solo i pazienti in fase di recidiva della malattia hanno successivamente mostrato chimerismo del donatore < 95% in momenti successivi. In conformità al tempo più lungo necessario per la ricostituzione delle cellule T dopo il trapianto, il chimerismo completo del donatore nella sottopopolazione di cellule T è stato raggiunto leggermente più tardi: il 63 % e l’88 % dei pazienti hanno raggiunto il chimerismo completo del donatore nella popolazione di cellule T a rispettivamente 0,5 e 1 mese dal trapianto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'attecchimento delle cellule CD34+ espanse con UM171 dopo il trapianto primario o secondario e la ricostituzione ematologica per un massimo di 28 settimane in topi NSG immunodepressi trapiantati con un massimo di 5 000 000 di cellule (equivalenti a $2,5 \times 10^8$ cellule/kg nell'uomo, superando così la dose umana) non ha prodotto tossicità avverse.

Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

L'analisi citogenetica *in vitro* delle cellule CD34+ espanse non ha rivelato alterazioni cromosomiche anomale nelle cellule espanse.

Data la natura del prodotto, non sono stati condotti studi preclinici sulla fertilità, la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilsolfossido
Soluzione di albumina umana
Magnesio cloruro (E511)
Potassio cloruro (E508)
Acetati di sodio (E262)
Sodio cloruro
Sodio gluconato (E576)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Zemcelpro non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Crioconservato: 1 anno.

Una volta scongelato: 1 ora a 15-30 °C.

Non ricongelare il medicinale scongelato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Zemcelpro deve essere conservato e trasportato in fase di vapore di azoto liquido (≤ -150 °C) e deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente è pronto per il trattamento, al fine di garantire la disponibilità di cellule vitali per la somministrazione al paziente.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Zemcelpro è confezionato in una sacca per infusione (50 mL) in etilene vinil acetato (EVA) con due porte contenenti 20 mL di dispersione cellulare.

Ogni sacca per infusione è collocata all'interno di un involucro. Questo strato di confezionamento secondario costituito dal copolimero EVO è sigillato due volte. Ogni sacca per infusione nel suo involucro sigillato è inserita all'interno di una cassetta metallica. Le cassette vengono successivamente collocate in un sacchetto modpak etichettato all'interno di un criocontenitore standard controllato.

Una singola dose di trattamento comprende fino a otto (8) sacche per infusione da 20 mL ciascuna, fino a quattro (4) sacche di dorocubice1 e quattro (4) sacche di cellule CD34- non espanse.

Inoltre, insieme a Zemcelpro viene fornita una fiala criogenica contenente il campione dell'unit1 di sangue cordonale originale per il monitoraggio del chimerismo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Zemcelpro deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi infrangibili e a tenuta stagna.

Zemcelpro deve essere trasportato in un contenitore che mantenga il prodotto a una temperatura inferiore a -150 °C e deve essere manipolato con adeguati guanti e indumenti protettivi.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Zemcelpro devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione pre-somministrazione

Zemcelpro 1 composto da due (2) componenti di cellule ematopoietiche allogeniche:

- Dorocubice1 (cellule CD34+ espanse)
- Cellule CD34- non espanse

La conferma del numero di sacche di dorocubice1 (da 1 a 4 sacche) e del numero di sacche per le cellule CD34- non espanse (sempre 4 sacche) da somministrare deve essere effettuata sulla base della prescrizione specificata nel certificato di rilascio per l'infusione (RfIC). L'RfIC comprende entrambe le componenti.

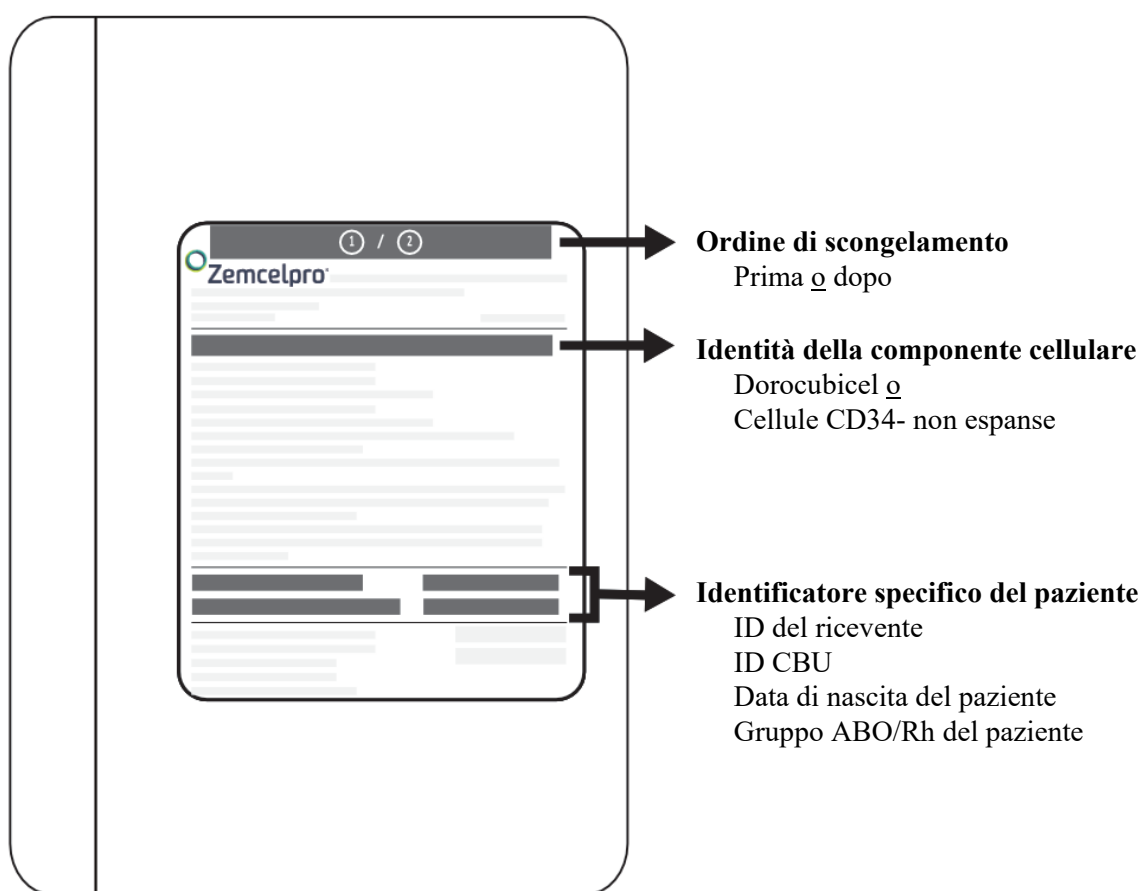
Dorocubice1 deve essere infuso per primo, seguito dalle cellule CD34- non espanse. Si raccomanda di somministrare le cellule CD34- non espanse lo stesso giorno di dorocubice1, ma non oltre il giorno successivo.

Coordinare la tempistica dello scongelamento e dell'infusione di Zemcelpro nel modo seguente: confermare anticipatamente la disponibilit1 del paziente all'infusione e adeguare l'ora di inizio dello scongelamento di Zemcelpro in modo che sia disponibile per l'infusione quando il paziente 1 pronto.

Scongelamento

Prima di scongelare Zemcelpro, confermare l'identit1 del paziente e il numero di sacche da somministrare in base al certificato di infusione (RfIC). Scongelare tutte le sacche prescritte di dorocubice1 prima delle sacche di cellule CD34- non espanse. Scongelare una (1) sacca alla volta. Prima di scongelare la sacca successiva, accertarsi che la sacca precedente sia somministrata in sicurezza.

Figura 1. Cassetta di stoccaggio di Zemcelpro



- Estrarre la cassetta di stoccaggio dal criocontenitore. Confermare i) l'identità del paziente con gli identificatori del paziente riportati sulla cassetta e ii) l'identità della componente cellulare (dorocubitel o cellule CD34- non espanse) (Figura 1).
- Dopo la verifica della cassetta, rimuovere immediatamente la sacca per infusione dalla cassetta. Confermare i) l'identità del paziente con gli identificatori del paziente riportati sulla sacca per infusione e ii) l'identità della componente cellulare (dorocubitel o cellule CD34- non espanse) (Figura 2).
- Prima dello scongelamento, controllare la sacca (o le sacche) per infusione per verificare la presenza di eventuali rotture o crepe. Se una sacca è compromessa, non infondere il contenuto.
- Porre immediatamente la sacca per infusione contenuta nell'involucro sigillato in un bagnomaria a 37 °C. Una volta raggiunta la consistenza semiliquida, iniziare a massaggiare delicatamente la sacca fino a dissolvere tutto il ghiaccio cristallino. La durata completa dello scongelamento richiede circa 2-5 minuti per sacca.
- Rimuovere la sacca con l'involucro dal bagnomaria. Una volta scongelata, la sacca per infusione deve essere infusa il più rapidamente possibile. Zemcelpro ha dimostrato di essere stabile tra 15 °C e 30 °C per un'ora al massimo. Non diluire, lavare o prelevare un campione di Zemcelpro prima dell'infusione.
- A meno che non sia preparato al letto del paziente, trasportare il prodotto a temperatura ambiente in un contenitore/sacchetto chiuso presso il paziente per proteggere il prodotto durante il trasporto.

Non infondere Zemcelpro se la sacca per infusione è danneggiata o perde o comunque sembra essere compromessa.

Somministrazione

Per completare una dose singola di Zemcelpro deve essere infuso il numero prescritto di sacche di dorocubicel (da 1 a 4 sacche) e di cellule CD34- non espanse (sempre 4 sacche). Il numero totale di sacche per infusione da somministrare deve essere confermato con le informazioni specifiche per il paziente riportate sull'RfIC.

Dorocubicel deve essere infuso per primo, seguito dalle cellule CD34- non espanse. Si raccomanda di somministrare le cellule CD34- non espanse lo stesso giorno di dorocubicel, ma non oltre il giorno successivo.

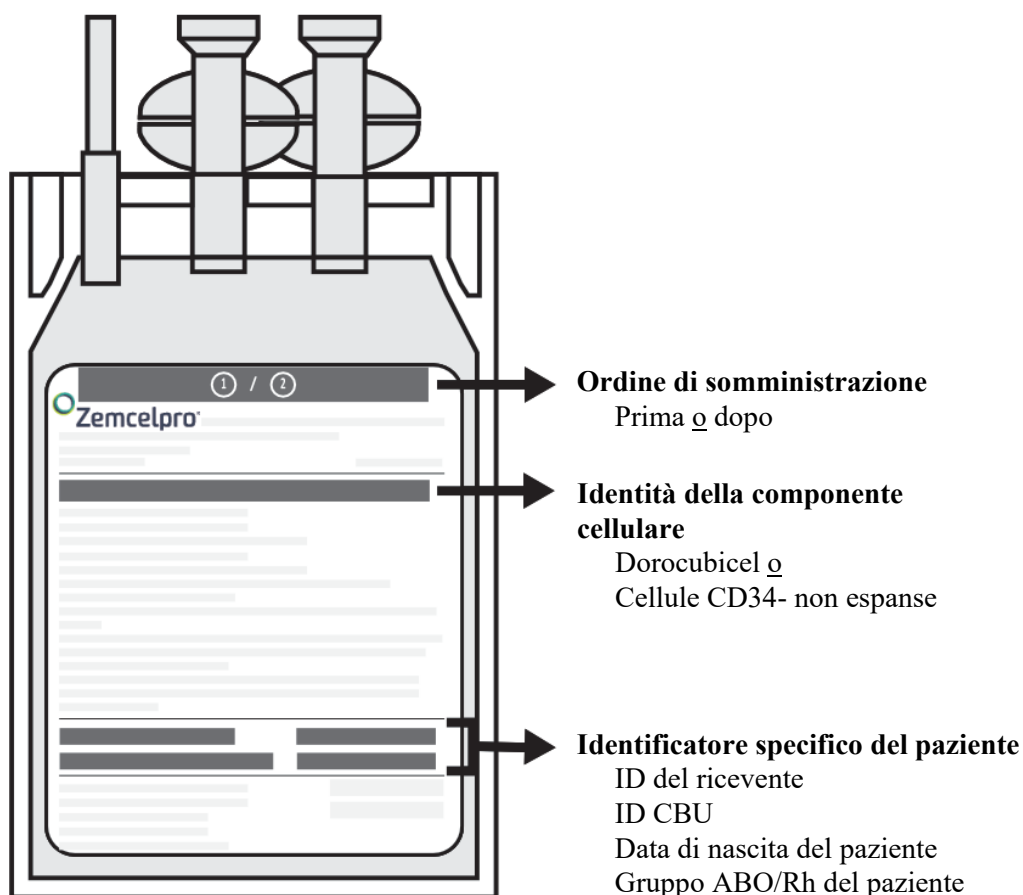
Se dorocubicel non viene somministrato, le cellule CD34- non espanse non devono essere infuse per evitare reazioni immunitarie indesiderate.

In caso di reazione all'infusione, si raccomanda di sospendere l'infusione e di istituire una terapia di supporto, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Non diluire, lavare o prelevare un campione di Zemcelpro prima dell'infusione.

Solo per uso endovenoso. Si raccomanda un accesso venoso centrale per l'infusione di Zemcelpro.

Figura 2. Sacca per infusione di Zemcelpro



- Preparare il materiale per l'infusione. Utilizzare un tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 µm). NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Confermare i) l'identità del paziente con gli identificatori del paziente riportati sulla sacca e ii) l'identità della componente cellulare (dorocubicel o cellule CD34- non espanse) (Figura 2).
- Rimuovere l'involucro e ispezionare il contenuto della sacca per infusione scongelata per individuare la presenza di eventuali aggregati cellulari visibili. Se sono presenti aggregati cellulari visibili, mescolare delicatamente il contenuto della sacca; disperdere piccoli aggregati di materiale cellulare con una leggera miscelazione manuale. Eventuali aggregati rimanenti

- possono essere rimossi efficacemente mediante filtrazione prima dell'infusione.
- La sacca scongelata e ispezionata deve essere infusa tempestivamente a circa 10-20 mL al minuto tramite flusso per gravità. Zemcelpro è stabile a 15-30 °C fino a 1 ora dopo la fine dello scongelamento.
 - Preparare il tubo prima dell'infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
 - Iniettare tutto il contenuto della sacca per infusione (20 mL per sacca).
 - Sciacquare due volte la sacca per infusione con 10-30 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) mediante "back priming" per garantire che tutte le cellule vengano infuse nel paziente.
 - La procedura di infusione deve essere ripetuta per le altre sacche. Prima di infondere la sacca successiva, accertarsi che la sacca precedente sia somministrata in sicurezza.

Non infondere Zemcelpro se la sacca per infusione è danneggiata o perde o comunque sembra essere compromessa.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

Seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana in caso di esposizione accidentale. Le superfici e i materiali di lavoro che sono stati potenzialmente a contatto con Zemcelpro devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Zemcelpro (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1960/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'articolo 9 del Regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

Pertanto, ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| Descrizione | Tempistica |
|--|-------------------|
| Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Zemcelpro in pazienti adulti affetti da tumori maligni ematologici che necessitano di un TCSE allogenico in seguito a condizionamento mieloablativo per i quali non è disponibile alcun altro tipo di cellule da donatore adeguate, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio ECT-001-CB.002: Studio di fase II in aperto sul trapianto di sangue cordonale espanso tramite il sistema ECT-001 in pazienti con leucemia/mielodisplasia acuta ad alto rischio. | 28 febbraio 2026 |
| Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Zemcelpro in pazienti adulti affetti da tumori maligni ematologici che necessitano di un TCSE allogenico in seguito a condizionamento mieloablativo per i quali non è disponibile alcun altro tipo di cellule da donatore adeguate, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio ECT-001-CB.004: Studio di fase II in aperto sul trapianto di sangue cordonale espanso tramite il sistema ECT-001 in pazienti con leucemia/mielodisplasia acuta a rischio alto e molto alto. | 31 agosto 2026 |
| Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Zemcelpro in pazienti di età compresa tra 18 e 21 anni affetti da tumori maligni ematologici che necessitano di un TCSE allogenico in seguito a condizionamento mieloablativo per i quali non è disponibile alcun altro tipo di cellule da donatore adeguate, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dell'analisi di sottogruppo di pazienti di età compresa tra 18 e 21 anni inclusi nello studio ECT-001-CB.010: Studio prospettico randomizzato di fase II sul TCS allogenico con trapianto di sangue cordonale espanso ECT-001-CB senza sieroterapia rispetto ad altre fonti di cellule staminali in pazienti pediatriche con leucemia mieloide acuta ad alto rischio/refrattaria/recidivante, secondo un protocollo concordato. | 30 giugno 2030 |
| Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Zemcelpro e di valutare ulteriormente i parametri di dose utilizzati in pazienti adulti affetti da leucemia/SMD acuta a rischio alto e molto alto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio ECT-001-CB.011: Studio multicentrico, prospettico, randomizzato e in aperto di fase III sul trapianto di ECT-001-CB (sangue cordonale espanso tramite il sistema ECT-001) rispetto al trapianto con la migliore fonte alternativa di cellule staminali allogeniche (Haplo, MMUD) in pazienti con leucemia/mielodisplasia acuta ad alto rischio, condotto secondo un protocollo concordato. | 30 giugno 2030 |
| Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Zemcelpro in pazienti adulti affetti da tumori maligni ematologici che necessitano di un TCSE allogenico a seguito di un condizionamento mieloablativo per i quali non è disponibile alcun altro tipo di cellule da donatore adeguate, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico non interventistico basato sui dati provenienti da un registro e valutare i parametri di dose raccolti per il lotto di Zemcelpro fabbricato per ciascun paziente arruolato nello studio, secondo un protocollo concordato. | 30 giugno 2031 |

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA SUL MODPAK CHE COMPRENDE ENTRAMBE LE COMPONENTI CELLULARI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Questo medicinale contiene cellule di origine umana prelevate da sangue di cordone ombelicale donato. Il medicinale contiene due componenti cellulari:

- 1) Dorocubicel (cellule CD34+ espanse) contiene $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL dispersione per infusione
- 2) La componente di cellule CD34- non espanse contiene $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: soluzione di albumina umana, dimetilsolfossido, sodio cloruro, potassio cloruro (E508), sodio gluconato (E576), acetati di sodio (E262) e magnesio cloruro (E511). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Confezione combinata contenente fino a 4 sacche di cellule CD34+ espanse e 4 sacche di cellule CD34- non espanse.

Contenuto: 20 mL per sacca.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso tramite catetere venoso centrale

Somministrare come infusione endovenosa tramite flusso per gravità.

Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Collegare la sacca per infusione al tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 μ m).

Prima dell'infusione, confermare che l'identità del paziente corrisponda alla sacca per infusione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Somministrare prima tutte le sacche di dorocubicel

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta scongelato, il periodo di validità è di 1 ora a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare a una temperatura inferiore a -150 °C. Non scongelare il prodotto fino al momento dell'uso. Non congelare nuovamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1960/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

| | |
|-------------------|------------------|
| ID del ricevente: | Data di nascita: |
| ID BCU: | ABO/Rh: |
| Lotto: | |

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO INTERMEDIO (CASSETTA METALLICA)

DOROCUBICEL (CELLULE CD34+ ESPANSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dorocubicel (cellule CD34+ espanse) contiene $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34 vitali/mL dispersione per infusione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: soluzione di albumina umana, dimetilsolfossido, sodio cloruro, potassio cloruro (E508), sodio gluconato (E576), acetati di sodio (E262) e magnesio cloruro (E511). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Sacca X/4 con cellule CD34+ espanse

Contenuto: 20 mL per sacca.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso tramite catetere venoso centrale

Somministrare come infusione endovenosa tramite flusso per gravità

Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Collegare la sacca per infusione al tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 μ m).

Prima dell'infusione, confermare che l'identità del paziente corrisponda alla sacca per infusione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Somministrare per PRIMO

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta scongelato, il periodo di validità è di 1 ora a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare a una temperatura inferiore a -150 °C. Non scongelare il prodotto fino al momento dell'uso. Non congelare nuovamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1960/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

| | |
|-------------------|------------------|
| ID del ricevente: | Data di nascita: |
| ID BCU: | ABO/Rh: |
| Lotto: | |

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO INTERMEDIO (CASSETTA METALLICA)

COMPONENTE DI CELLULE CD34- NON ESPANSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

La componente di cellule CD34- non espanse contiene $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: soluzione di albumina umana, dimetilsolfossido, sodio cloruro, potassio cloruro (E508), sodio gluconato (E576), acetati di sodio (E262) e magnesio cloruro (E511). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Sacca X/4 con cellule CD34- non espanse

Contenuto: 20 mL per sacca.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso tramite catetere venoso centrale

Somministrare come infusione endovenosa tramite flusso per gravità

Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Collegare la sacca per infusione al tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 μ m).

Prima dell'infusione, confermare che l'identità del paziente corrisponda alla sacca per infusione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Somministrare DOPO il completamento della somministrazione di tutte le sacche di dorocubicel.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta scongelato, il periodo di validità è di 1 ora a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare a una temperatura inferiore a -150 °C. Non scongelare il prodotto fino al momento dell'uso. Non congelare nuovamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1960/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

| | |
|-------------------|------------------|
| ID del ricevente: | Data di nascita: |
| ID BCU: | ABO/Rh: |
| Lotto: | |

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DELLA SACCA PER INFUSIONE – DOROCUBICEL (CELLULE CD34+ ESPANSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dorocubichel (cellule CD34+ espanse) contiene $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL dispersione per infusione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: soluzione di albumina umana, dimetilsolfossido, sodio cloruro, potassio cloruro (E508), sodio gluconato (E576), acetati di sodio (E262) e magnesio cloruro (E511). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

1 sacca su 4 sacche di dorocubichel
20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso tramite catetere venoso centrale. Somministrare come infusione endovenosa tramite flusso per gravità

Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Collegare la sacca per infusione al tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 μ m).

Prima dell'infusione, confermare che l'identità del paziente corrisponda alla sacca per infusione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Somministrare per primo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta scongelato, il periodo di validità è di 1 ora a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare a una temperatura inferiore a -150 °C. Non scongelare il prodotto fino al momento dell'uso. Non congelare nuovamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1960/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

| | |
|-------------------|------------------|
| ID del ricevente: | Data di nascita: |
| ID BCU: | ABO/Rh: |
| Lotto: | |

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

| |
|--|
| 18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI |
|--|

Non pertinente

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DELLA SACCA PER INFUSIONE – COMPONENTE DI CELLULE CD34- NON ESPANSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

La componente di cellule CD34- non espanse contiene $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3 vitali/mL dispersione per infusione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: soluzione di albumina umana, dimetilsolfossido, sodio cloruro, potassio cloruro (E508), sodio gluconato (E576), acetati di sodio (E262) e magnesio cloruro (E511). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

1 sacca su 4 sacche di cellule CD34- non espanse
20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso tramite catetere venoso centrale

Somministrare come infusione endovenosa tramite flusso per gravità

Non utilizzare un filtro per leucodeplezione.

Collegare la sacca per infusione al tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 μm).

Prima dell'infusione, confermare che l'identità del paziente corrisponda alla sacca per infusione

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Somministrare DOPO il completamento della somministrazione di tutte le sacche di dorocubicel.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta scongelato, il periodo di validità è di 1 ora a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare a una temperatura inferiore a -150 °C. Non scongelare il prodotto fino al momento dell'uso. Non congelare nuovamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1960/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

| | |
|-------------------|------------------|
| ID del ricevente: | Data di nascita: |
| ID BCU: | ABO/Rh: |
| Lotto: | |

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL / $\geq 0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL dispersione per infusione
dorocubicel/cellule CD34- non espanse

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zemcelpro e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zemcelpro
3. Come viene somministrato Zemcelpro
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zemcelpro
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zemcelpro e a cosa serve

Zemcelpro è una terapia cellulare a base di sangue. Questo medicinale è stato prodotto appositamente per lei da cellule staminali ematiche umane (cellule del sangue che possono svilupparsi in qualsiasi altro tipo di cellula ematica) prelevate da sangue di cordone ombelicale donato. Il medicinale contiene sia il principio attivo dorocubicel sia le cellule da donatore non modificate (denominate cellule CD34-).

Zemcelpro è usato per il trattamento di adulti affetti da tumori del sangue che necessitano di un trapianto di cellule staminali ematiche dopo la chemioterapia e che non dispongono di un donatore idoneo.

Come agisce Zemcelpro

Le cellule staminali ematiche in questo medicinale vengono modificate e moltiplicate in laboratorio. Ciò garantisce che agiscano in modo ottimale per il suo trattamento. Prima di ricevere questo medicinale, le verrà somministrata una chemioterapia per distruggere le cellule tumorali nel sangue. Quando le verrà somministrato Zemcelpro, le nuove cellule staminali di questo medicinale sostituiranno le sue stesse cellule staminali. Ciò aiuterà il suo sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a proteggerla dallo sviluppo di tumori del sangue o a combatterli.

Se ha domande sull'azione di Zemcelpro o sul motivo per cui le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zemcelpro

Non le deve essere somministrato Zemcelpro

- se è allergico a uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se non riesce a tollerare un adeguato trattamento chemioterapico prima della somministrazione di Zemcelpro.

Avvertenze e precauzioni

Zemcelpro è prodotto appositamente per lei a partire da cellule ematiche di un donatore e deve essere somministrato esclusivamente a lei.

Prima che le sia somministrato Zemcelpro, informi il medico se

- nota un peggioramento dei sintomi del suo tumore (quali febbre, sensazione di debolezza, sanguinamento gengivale o lividi);
- presenta segni di infezioni (come febbre, tosse, brividi, mal di gola).

Il medico le controllerà i polmoni, il cuore, la pressione sanguigna, il sangue per verificare il suo stato di salute generale e se la leucemia (il tumore del sangue) sta peggiorando.

Durante o dopo la somministrazione di Zemcelpro

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota quanto segue:

- Costrizione toracica, tosse, difficoltà di deglutizione, capogiri, battito cardiaco accelerato, gonfiore, eruzione cutanea, prurito, difficoltà di respirazione durante o dopo l'uso di questo medicinale. Questi possono essere sintomi di gravi reazioni allergiche o reazioni correlate all'infusione che possono giustificare la sospensione o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 3 – Come viene somministrato Zemcelpro).
- Febbre, che può essere un sintomo di infezione. Misuri la temperatura due volte al giorno per 3-4 settimane dopo il trattamento con Zemcelpro. Se la temperatura è elevata, si rivolga immediatamente al medico perché alcune infezioni possono essere pericolose per la vita.
- Diarrea, febbre, eruzione cutanea, aumento di peso inspiegabile o occhi gialli (ittero). Questi possono essere sintomi di condizioni gravi denominate malattia del trapianto contro l'ospite (Graft-versus-Host Disease, GvHD) o sindrome da attecchimento. Possono essere potenzialmente letali e può essere necessario un ulteriore trattamento.
- Sensazione generale di malessere, gonfiore delle ghiandole, perdita di peso o ingiallimento della pelle e degli occhi. Questi possono essere segni di un tumore secondario, come un disturbo linfoproliferativo post-trapianto. Il medico potrebbe sottoporla a ulteriori esami.
- Respiro affannoso, dolore toracico, febbre, sangue nell'espettorato possono essere segni di un'emorragia alveolare polmonare (Pulmonary Alveolar Haemorrhage, PAH). La PAH può mettere in pericolo di vita e richiedere un trattamento aggiuntivo.
- Respiro affannoso, tosse e febbre possono essere segni di polmonite (infiammazione dei polmoni). La polmonite, comprese la polmonite organizzata criptogenetica (Cryptogenic Organizing Pneumonia, COP) e la sindrome polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Syndrome, IPS), può essere pericolosa per la vita e potrebbe essere richiesto un trattamento supplementare.
- Le infezioni ricorrenti possono essere segni di ipogammaglobulinemia, che può richiedere un trattamento aggiuntivo.
- Iftero, dolorabilità epatica (sotto le costole del lato destro), presenza di liquido nell'addome e improvviso aumento di peso possono essere segni di malattia veno-occlusiva che può richiedere un trattamento specifico.
- Vomito, diarrea con presenza di sangue, mal di stomaco, febbre, brividi e cefalea possono essere segni della sindrome emolitico-uremica (SEU).
- Sanguinamenti o infezioni gravi o frequenti possono essere segni di mancato attecchimento dell'innesto, una condizione potenzialmente letale che richiede un'attenzione specifica.

Zemcelpro viene prodotto da sangue umano donato. Alcuni prodotti a base di sangue umano hanno trasmesso determinati virus (come l'HIV, l'epatite B o C) o possono essere correlati a rischi teorici associati al donatore (ad es. tumori maligni o malattie genetiche) alle persone che li hanno ricevuti, sebbene il rischio sia basso. Sia i donatori umani sia il sangue donato sono sottoposti ad analisi per verificare la presenza di virus al fine di mantenere basso il rischio di trasmissione. Se ha dubbi su questo rischio, si rivolga al medico.

Il medico monitorerà regolarmente le sue conte ematiche dopo la somministrazione di Zemcelpro in quanto lei potrebbe manifestare una riduzione del numero di cellule del sangue e di altri componenti del sangue.

Si rivolga al medico prima di prendere in considerazione la possibilità di donare sangue, organi, tessuti o cellule.

Bambini e adolescenti

Zemcelpro non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Ciò è dovuto al fatto che l'esperienza in questa fascia d'età è limitata.

Altri medicinali e Zemcelpro

Prima che le venga somministrato Zemcelpro, informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i vaccini vivi e i medicinali senza prescrizione medica. Questo perché altri medicinali possono influenzare il meccanismo la modalità d'azione di Zemcelpro.

Gravidanza e allattamento

Zemcelpro non è raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Gli effetti di Zemcelpro durante la gravidanza non sono noti. Questo medicinale può nuocere al feto o neonato/lattante.

- Se inizia una gravidanza o se sospetta una gravidanza dopo il trattamento con questo medicinale, si rivolga immediatamente al medico.
- Se lei è una donna in età fertile, sarà sottoposta a un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Zemcelpro deve essere somministrato solo se il risultato mostra che non è in gravidanza.

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Questo medicinale può nuocere al lattante.

Contracezione

Gli uomini e le donne in età fertile che hanno ricevuto Zemcelpro devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci. Ne parli con il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Zemcelpro influisca sulla sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I medicinali utilizzati in associazione con Zemcelpro potrebbero causare affaticamento o ridurre lo stato di vigilanza. Durante questo periodo iniziale si astenga dalla guida di veicoli e dallo svolgimento di occupazioni o attività pericolose, come l'utilizzo di macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi.

Zemcelpro contiene sodio, potassio e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene 477 mg di sodio per dose, che equivalgono al 24 % dell'assunzione giornaliera massima di sodio raccomandata per un adulto. Lei deve essere tenuto sotto stretta osservazione durante il periodo dell'infusione.

Questo medicinale contiene meno di 1,3 mmol (50 mg) di potassio per dose, ciò significa che è essenzialmente "privo di potassio".

Questo medicinale contiene anche DMSO, che può causare gravi reazioni di ipersensibilità.

3. Come viene somministrato Zemcelpro

Zemcelpro le viene somministrato da un medico presso un centro trapianti qualificato.

Zemcelpro è un trattamento somministrato in un'unica volta. Prima che le venga somministrato Zemcelpro, il medico le prescriverà un tipo di trattamento chiamato regime di condizionamento per preparare il corpo al trapianto di cellule staminali.

Nei 30-60 minuti precedenti la somministrazione di Zemcelpro potranno esserle somministrati altri medicinali. Ciò avviene per contribuire a prevenire reazioni all'infusione e febbre (vedere paragrafo 2 – Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zemcelpro). Questi altri medicinali possono includere antipiretici (contro la febbre), antagonisti dell'istamina (contro eventuali allergie) e antiemetici (contro la nausea e il vomito). Possono includere anche corticosteroidi per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione.

Come le viene somministrato Zemcelpro

- Il medico controllerà che i singoli identificatori del paziente sulle sacche per infusione contenenti Zemcelpro corrispondano ai suoi dati.
- Il medico le somministrerà questo medicinale sotto forma di infusione (flebo) in vena attraverso un tubo.
- Riceverà da 1 a 4 sacche contenenti il principio attivo (dorocubicel, composto da cellule coltivate e moltiplicate in laboratorio). Si tratta della componente espansa, alla quale seguiranno 4 sacche di cellule da donatore non modificate (la componente non espansa). Il tempo di infusione varia, ma di solito ogni sacca viene infusa in meno di 15 minuti.
- Durante l'infusione il medico controllerà se lei ha difficoltà respiratorie o se avverte capogiri (possibili sintomi di una reazione allergica) (vedere paragrafo 2 – Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zemcelpro). In certi casi, l'infusione con Zemcelpro può essere sospesa.

Dopo la somministrazione di Zemcelpro

Nell'ambito della procedura di trapianto le verrà somministrato un medicinale per ridurre il rischio di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), una complicanza che si verifica quando le cellule staminali del sangue cordonale riconoscono l'organismo del paziente come estraneo e lo attaccano. Inizialmente, il medicinale può essere somministrato attraverso un catetere venoso centrale (un tubicino sottile inserito in una grande vena, detto anche linea centrale), per poi passare a una pillola quando potrà assumere il medicinale per via orale.

Le verrà inoltre somministrato un medicinale per aiutare le cellule del sangue a riprendersi il più rapidamente possibile e per segnalare al midollo osseo di produrre globuli bianchi, necessari per combattere e prevenire le infezioni. Questo medicinale le sarà somministrato attraverso la linea centrale o mediante iniezione sottocutanea il giorno successivo alla somministrazione di Zemcelpro. Continuerà a riceverlo ogni giorno fino a quando i livelli dei suoi globuli bianchi non si riprenderanno.

Prima e dopo la somministrazione di Zemcelpro

Il medico le raccomanderà il ricovero in ospedale durante la settimana precedente all'infusione, in modo da poter ricevere il regime di condizionamento, oltre che per 3-4 settimane dopo la somministrazione di Zemcelpro. Dopo il ricovero ospedaliero, il medico le chiederà di presentarsi periodicamente per le visite di follow-up. In questo modo il medico potrà verificare se il trattamento funziona e aiutarla qualora dovesse manifestare un qualsiasi effetto indesiderato.

Se salta un appuntamento, contatti il medico o l'ospedale il prima possibile per riprogrammarlo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Prima di iniziare il trattamento, il medico le parlerà dei rischi derivanti dall'uso di questo medicinale.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi dopo l'infusione di Zemcelpro.

Molto comune: *può riguardare più di una 1 persona su 10*

- Numero eccessivamente basso di linfociti (linfopenia), un tipo di globuli bianchi. Ciò può aumentare il rischio di infezione
- Riduzione del numero di globuli rossi (anemia). I segni includono cute pallida, debolezza e mancanza di respiro
- Numero eccessivamente basso di neutrofili (neutropenia), un tipo di globuli bianchi. Ciò può aumentare il rischio di infezione
- Basso numero di piastrine, componenti che favoriscono la coagulazione del sangue (trombocitopenia). I segni includono sanguinamento e lividura eccessivi o prolungati
- Bassi livelli di globuli bianchi (leucopenia)
- Livelli eccessivamente bassi di neutrofili con febbre (neutropenia febbrile)
- Malattia del trapianto contro l'ospite (una condizione in cui le cellule trapiantate attaccano le cellule del proprio organismo). I sintomi includono eruzione cutanea, nausea, vomito, diarrea, incluso sangue nelle feci
- Infezioni frequenti e persistenti dovute a una diminuzione degli anticorpi nel sangue (ipogammaglobulinemia)
- Sindrome da attecchimento (una complicanza del trapianto di cellule staminali). I sintomi includono tosse, febbre, respiro affannoso, eruzione cutanea
- Infezioni causate da batteri
- Infezioni causate da virus
- Polmonite (infezione dei polmoni), che causa respiro affannoso, dolore toracico, febbre, tosse
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano seri o gravi, informi immediatamente il medico.

Comune: *può interessare fino a 1 persona su 10*

- Diarrea
- Nausea
- Afte in bocca, sanguinamento nella bocca, infiammazione delle gengive (stomatite)
- Dolore addominale
- Febbre (piressia)
- Affaticamento
- Condizione che interessa il fegato che blocca i vasi sanguigni (malattia veno-occlusiva epatica). Tra i sintomi vi sono ittero, dolorabilità epatica (sotto le costole sul lato destro), presenza di liquido nell'addome, aumento di peso
- Infezioni causate da un fungo
- Risultati anomali degli esami del sangue [basso numero di linfociti CD34, riduzione dei linfociti CD4, basso livello di immunoglobuline (immunoglobuline ridotte)]
- Livelli elevati di enzimi epatici nel sangue (alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata). Questi sono un segno che il fegato potrebbe non funzionare normalmente
- Appetito ridotto
- Livelli elevati di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- Bassi livelli ematici di potassio (ipokaliemia) e fosforo (ipofosfatemia). Questi sono segni che i reni potrebbero non funzionare normalmente
- Dolore alle ossa
- Debolezza muscolare

- Livelli elevati non controllati di globuli bianchi (disturbo linfoproliferativo post-trapianto). Possibili segni di linfonodi gonfi, febbre, sudorazione notturna, perdita di peso, affaticamento, malessere generale
- Cefalea
- Danno renale acuto. I segni indicativi del fatto che i reni non funzionano correttamente includono produzione di urine scarsa o assente, gonfiore delle gambe e dei piedi, affaticamento, respiro affannoso, confusione, nausea
- Infiammazione della vescica con conseguente sanguinamento (cistite emorragica). I sintomi includono sangue nelle urine, coaguli di sangue nelle urine, minzione dolorosa, febbre, urgenza o incapacità di urinare
- Infiammazione dei polmoni [polmonite organizzata criptogenetica (polmonite) o COP]. I sintomi includono respiro affannoso, tosse secca, febbre, affaticamento, perdita di appetito
- Sanguinamento nasale (epistassi)
- Sanguinamento nei polmoni (emorragia alveolare polmonare o PAH). I sintomi includono tosse, febbre, dolore al torace, tosse con espulsione di sangue
- Blocco della circolazione sanguigna nei polmoni (embolia polmonare). I segni includono respiro affannoso improvviso, dolore toracico, ansia, febbre, tosse
- Eruzione cutanea (eruzione cutanea maculopapulare)
- Danno ai vasi sanguigni più piccoli (microangiopatia). I sintomi includono dolore toracico, fastidio, respiro affannoso, affaticamento
- Insuccesso del trapianto (mancato attecchimento dell'innesto). I sintomi includono sanguinamenti o infezioni gravi o frequenti.
- Vomito, diarrea con presenza di sangue, mal di stomaco, febbre, brividi e cefalea possono essere segni della sindrome emolitico-uremica (SEU).

Non comune: *può interessare fino a 1 persona su 100*

- Stanchezza o debolezza, cute pallida e predisposizione alla formazione di lividi o al sanguinamento possono essere segni di cellule ematiche basse o di piccoli coaguli di sangue (anemia emolitica autoimmune, citopenia, microangiopatia trombotica)
- Dolore toracico, battito cardiaco irregolare, infiammazione cardiaca o debolezza e respiro affannoso (angina pectoris, fibrillazione atriale, flutter atriale, pericardite, disfunzione ventricolare destra)
- Infezioni frequenti, affaticamento e predisposizione alla formazione di lividi o al sanguinamento possono indicare un'insufficienza del midollo osseo o la presenza di geni cellulari anomali (aplasia, anomalia citogenetica)
- Perdita dell'udito (ipoacusia)
- Affaticamento o debolezza e forte desiderio di sale possono essere segni di bassi livelli dell'ormone secreto dalla ghiandola situata sopra i reni (insufficienza surrenalica)
- Dolore o crampi addominali, diarrea o costipazione, perdita di peso o scarso appetito possono essere segni di problemi intestinali (stenosi anale, colite, enterocolite, perforazione digiunale, malassorbimento, pneumatosi intestinale)
- Gonfiore, affaticamento e irritazione della bocca/mucosa intestinale (edema generalizzato, malessere, infiammazione mucosale)
- Occhi gialli (ittero) e urine scure possono essere segni di iperbilirubinemia
- Alterazioni degli esami del sangue o della funzione polmonare o cardiaca (aumento della bilirubina ematica, riduzione della bilirubina ematica, diminuzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio, test CMV positivo, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, riduzione dell'emoglobina, riduzione della conta dei neutrofili)
- Sete o secchezza della bocca, capogiri o confusione, cefalea o nausea possono indicare bassi livelli di fluidi corporei o bassi livelli di sali nel sangue (disidratazione, iponatriemia)
- Morte del tessuto cutaneo o muscolare (necrosi dei tessuti molli)
- Debolezza o intorpidimento improvvisi, difficoltà a parlare o a comprendere e uno stato confusionale possono indicare un ictus o problemi della funzione cerebrale (ictus cerebrovascolare, encefalopatia)

- Confusione, disorientamento o pensieri/comportamenti ripetitivi (delirio, disturbo ossessivo-compulsivo)
- Gonfiore, ridotta produzione di urina e pressione sanguigna elevata possono essere segni di piccoli coaguli che danneggiano i reni (microangiopatia trombotica limitata a livello renale)
- Respiro affannoso, dolore toracico o tosse possono indicare infiammazione, presenza di liquido o collasso polmonare [sindrome da polmonite idiopatica (polmonite), infiltrazione polmonare, pneumotorace]
- Arrossamento e infiammazione della cute, sensazione di prurito o bruciore ed eruzione possono essere segni di eczema, dermatite acneiforme, prurito
- Rimozione chirurgica totale o parziale del colon (colectomia)
- Capogiri, affaticamento, visione offuscata e gonfiore localizzato, noduli o lividi possono essere segni di disturbi da pressione arteriosa ridotta e non specifici, ematoma, ipotensione, ipertensione ortostatica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zemcelpro

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici e ai farmacisti.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della sacca per infusione dopo Scad.

Conservare e trasportare a una temperatura inferiore a -150 °C. Non scongelare il prodotto fino a quando non è pronto per l'uso. Usare entro 1 ora dallo scongelamento. Una volta scongelato, non deve essere ricongelato.

Non usare questo medicinale se le sacche per infusione sono danneggiate o presentano delle perdite.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Seguire le linee guida locali sulla manipolazione dei rifiuti biologici di medicinali usati o i rifiuti derivati da tali medicinali.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zemcelpro

Zemcelpro è una terapia a base di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche allogene crioconservate contenente due componenti cellulari, vale a dire le componenti espansa e non espansa, entrambe derivate dalla stessa unità di sangue cordonale (CBU) specifica per il paziente.

- La componente espansa, denominata dorocubicele e costituita dalle cellule CD34+ espanse, è composta dalla frazione CD34+ espansa *ex vivo* in presenza di UM171. Questa componente è confezionata in un massimo di quattro sacche contenenti almeno $0,23 \times 10^6$ cellule CD34+ vitali/mL sospese in una soluzione di dimetilsolfossido (DMSO).
- La componente non espansa, ossia le cellule CD34- non espanse, è composta dalla frazione CD34- di cui le cellule CD3+ costituiscono la frazione attiva. Questa componente è confezionata in quattro sacche contenenti almeno $0,53 \times 10^6$ cellule CD3+ vitali/mL sospese in una soluzione di dimetilsolfossido (DMSO).

Gli altri componenti sono soluzione di albumina sierica umana, dimetilsolfossido, sodio cloruro, potassio cloruro (E508), sodio gluconato (E576), acetati di sodio (E262) e magnesio cloruro (E511). Vedere paragrafo 2, "Zemcelpro contiene sodio, potassio e dimetilsolfossido (DMSO)".

Descrizione dell'aspetto di Zemcelpro e contenuto della confezione

Zemcelpro è una dispersione cellulare per infusione endovenosa.

La componente di cellule CD34+ espanse è una dispersione cellulare da incolore a leggermente gialla.

La componente di cellule CD34- non espanse è una dispersione cellulare rossastra.

Zemcelpro è fornito come singola dose di trattamento comprendente fino a otto (8) sacche per infusione da 20 mL ciascuna, quattro (4) sacche di cellule CD34- non espanse e fino a quattro (4) sacche di dorocubicel.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublino, Irlanda

Tel. 353 1 905 3140

E-mail: info@cordexbio.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Zemcelpro deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi infrangibili e a tenuta stagna.

Zemcelpro deve essere trasportato in un contenitore che mantenga il prodotto a una temperatura inferiore a -150 °C e deve essere manipolato con adeguati guanti e indumenti protettivi.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Zemcelpro devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione pre-somministrazione

Zemcelpro è composto da due (2) componenti di cellule ematopoietiche allogeniche:

- Dorocubichel (cellule CD34+ espanse)
- Cellule CD34- non espanse

La conferma del numero di sacche di dorocubichel (da 1 a 4 sacche) e del numero di sacche per le cellule CD34- non espanse (sempre 4 sacche) da somministrare deve essere effettuata sulla base della prescrizione specificata nel certificato di rilascio per l'infusione (RfIC). L'RfIC comprende entrambe le componenti.

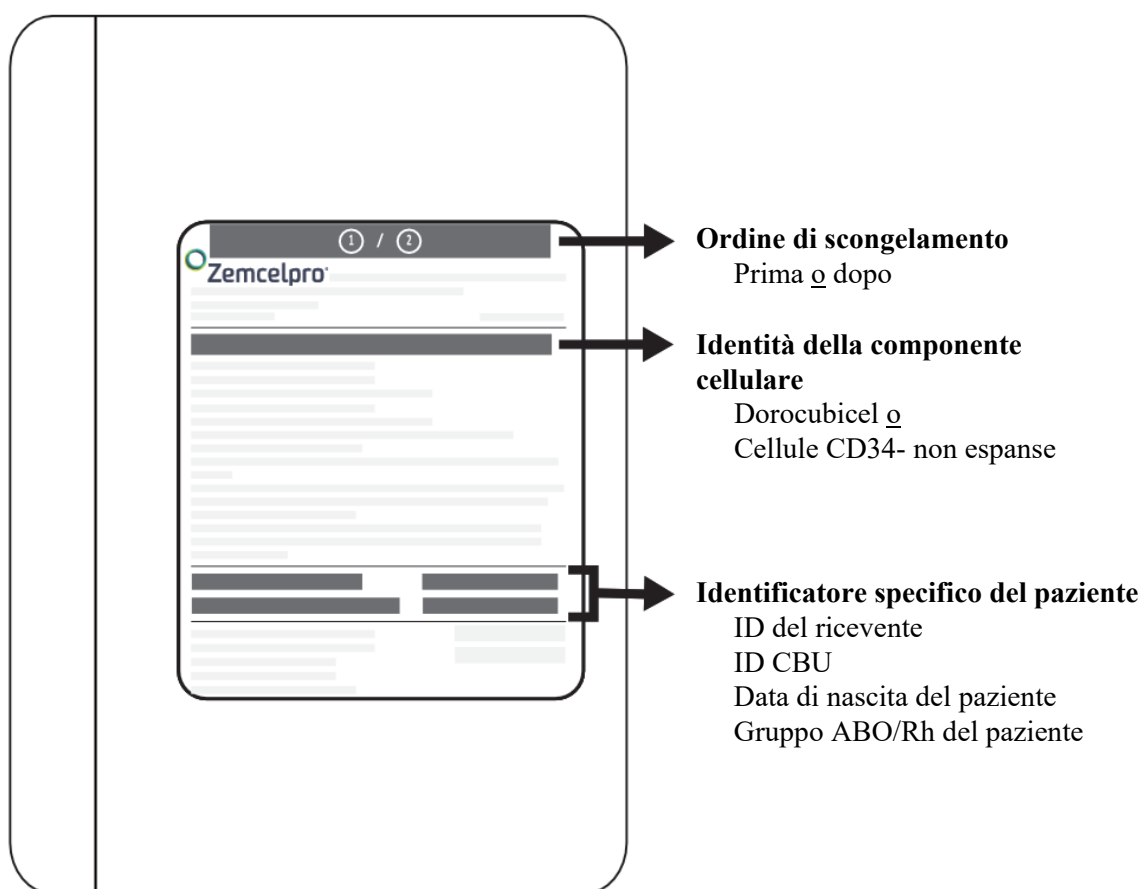
Dorocubichel deve essere infuso per primo, seguito dalle cellule CD34- non espanse. Si raccomanda di somministrare le cellule CD34- non espanse lo stesso giorno di dorocubichel, ma non oltre il giorno successivo.

Coordinare la tempistica dello scongelamento e dell'infusione di Zemcelpro nel modo seguente: confermare anticipatamente la disponibilità del paziente all'infusione e adeguare l'ora di inizio dello scongelamento di Zemcelpro in modo che sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto.

Scongellamento

Prima di scongelare Zemcelpro, confermare l'identità del paziente e il numero di sacche da somministrare in base al certificato di infusione (RfIC). Scongellare tutte le sacche prescritte di dorocubichel prima delle sacche di cellule CD34- non espanse. Scongellare una (1) sacca alla volta. Prima di scongelare la sacca successiva, accertarsi che la sacca precedente sia somministrata in sicurezza.

Figura 1. Cassetta di stoccaggio di Zemcelpro



- Estrarre la cassetta di stoccaggio dal criocontenitore. Confermare i) l'identità del paziente con gli identificatori del paziente riportati sulla cassetta e ii) l'identità della componente cellulare (dorocubitel o cellule CD34- non espanse) (Figura 1).
- Dopo la verifica della cassetta, rimuovere immediatamente la sacca per infusione dalla cassetta. Confermare i) l'identità del paziente con gli identificatori del paziente riportati sulla sacca per infusione e ii) l'identità della componente cellulare (dorocubitel o cellule CD34- non espanse) (Figura 2).
- Prima dello scongelamento, controllare la sacca (o le sacche) per infusione per verificare la presenza di eventuali rotture o crepe. Se una sacca è compromessa, non infondere il contenuto.
- Porre immediatamente la sacca per infusione contenuta nell'involucro sigillato in un bagnomaria a 37 °C. Una volta raggiunta la consistenza semiliquida, iniziare a massaggiare delicatamente la sacca fino a dissolvere tutto il ghiaccio cristallino. La durata completa dello scongelamento richiede circa 2-5 minuti per sacca.
- Rimuovere la sacca dal bagnomaria. Una volta scongelata, la sacca per infusione deve essere infusa il più rapidamente possibile. Zemcelpro ha dimostrato di essere stabile tra 15 °C e 30 °C per un'ora al massimo. Non diluire, lavare o prelevare un campione di Zemcelpro prima dell'infusione.
- A meno che non sia preparato al letto del paziente, trasportare il prodotto a temperatura ambiente in un contenitore/sacchetto chiuso presso il paziente per proteggere il prodotto durante il trasporto.

Non infondere Zemcelpro se la sacca per infusione è danneggiata o perde o comunque sembra essere compromessa.

Somministrazione

Per completare una dose singola di Zemcelpro deve essere infuso il numero prescritto di sacche di dorocubicel (da 1 a 4 sacche) e di cellule CD34- non espanse (sempre 4 sacche). Il numero totale di sacche per infusione da somministrare deve essere confermato con le informazioni specifiche per il paziente riportate sull'RfIC.

Dorocubicel deve essere infuso per primo, seguito dalle cellule CD34- non espanse. Si raccomanda di somministrare le cellule CD34- non espanse lo stesso giorno di dorocubicel, ma non oltre il giorno successivo.

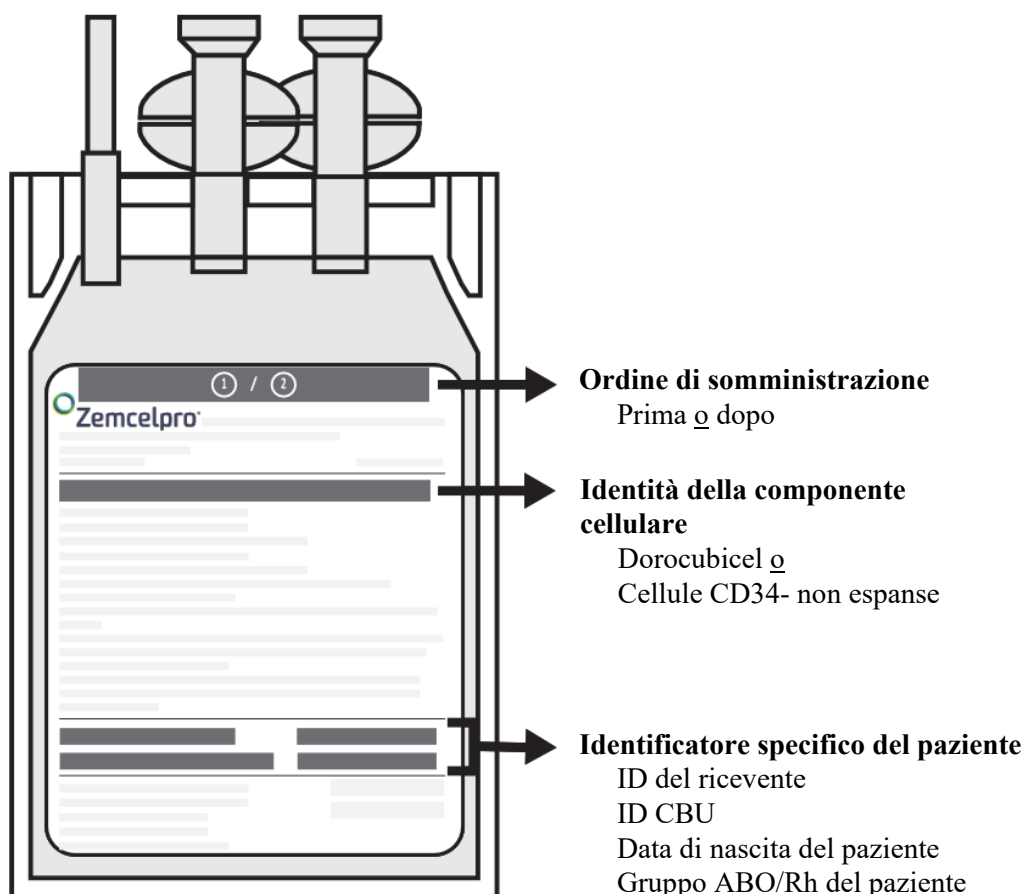
Se dorocubicel non viene somministrato, le cellule CD34- non espanse non devono essere infuse per evitare reazioni immunitarie indesiderate.

In caso di reazione all'infusione, si raccomanda di sospendere l'infusione e di istituire una terapia di supporto, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

Non diluire, lavare o prelevare un campione di Zemcelpro prima dell'infusione.

Solo per uso endovenoso. Si raccomanda un accesso venoso centrale per l'infusione di Zemcelpro.

Figura 2. Sacca per infusione di Zemcelpro



- Preparare il materiale per l'infusione. Utilizzare un tubo privo di lattice con un filtro per infusione standard (170-260 µm). NON utilizzare un filtro per leucodeplezione.
- Confermare i) l'identità del paziente con gli identificatori del paziente riportati sulla sacca e ii) l'identità della componente cellulare (dorocubicel o cellule CD34- non espanse) (Figura 2).
- Rimuovere l'involucro e ispezionare il contenuto della sacca per infusione scongelata per

individuare la presenza di eventuali aggregati cellulari visibili. Se sono presenti aggregati cellulari visibili, mescolare delicatamente il contenuto della sacca; disperdere piccoli aggregati di materiale cellulare con una leggera miscelazione manuale. Eventuali aggregati rimanenti possono essere rimossi efficacemente mediante filtrazione prima dell'infusione.

- La sacca scongelata e ispezionata deve essere infusa tempestivamente a circa 10-20 mL al minuto tramite flusso per gravità. Zemcelpro è stabile a 15-30 °C fino a 1 ora dopo la fine dello scongelamento.
 - Preparare il tubo prima dell'infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
 - Iniettare tutto il contenuto della sacca per infusione (20 mL per sacca).
 - Sciacquare due volte la sacca per infusione con 10-30 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) mediante "back priming" per garantire che tutte le cellule vengano infuse nel paziente.
- La procedura di infusione deve essere ripetuta per le altre sacche. Prima di scongelare e infondere la sacca successiva, accertarsi che la sacca precedente sia somministrata in sicurezza.

Non infondere Zemcelpro se la sacca per infusione è danneggiata o perde o comunque sembra essere compromessa.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

Seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana in caso di esposizione accidentale. Le superfici e i materiali di lavoro che sono stati potenzialmente a contatto con Zemcelpro devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Zemcelpro (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI
PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall’Agenzia europea dei medicinali su:

- **Autorizzazione all’immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all’immissione in commercio, il comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica europea di valutazione (European Public Assessment Report, EPAR).