

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Zemcelpro é uma terapêutica com células estaminais e progenitoras hematopoiéticas alogénicas criopreservadas que contém dois componentes celulares, nomeadamente os componentes expandido e não expandido, ambos derivados da mesma unidade de sangue do cordão umbilical (USC) específica do doente.

O componente expandido, denominado dorocubicel, que são as células CD34+ expandidas, é composto pela fração CD34+ expandida *ex vivo* na presença de UM171.

O componente não expandido, denominado células CD34- não expandidas, é composto pela fração CD34-, da qual as células CD3+ são a fração ativa.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Dorocubicel

Cada saco de perfusão de Zemcelpro específico do doente contém uma concentração dependente do lote da população enriquecida em células CD34+ expandidas *ex vivo* por UM171. O medicamento está acondicionado num máximo de quatro sacos de perfusão contendo uma dispersão para perfusão de, pelo menos, $0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml suspensas numa solução de dimetilsulfóxido (DMSO).

Cada saco de perfusão contém 20 ml de dispersão para perfusão.

Células CD34- não expandidas

Cada saco de perfusão específico do doente contém uma concentração dependente do lote de células CD34- não expandidas. O medicamento está acondicionado em quatro sacos de perfusão contendo uma dispersão para perfusão de, pelo menos, $0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml suspensas numa solução de dimetilsulfóxido (DMSO).

Cada saco de perfusão contém 20 ml de dispersão para perfusão.

Informação quantitativa

A informação quantitativa para cada componente celular do medicamento, incluindo a concentração celular dependente do lote e o número de sacos de perfusão a administrar, é apresentada no certificado de libertação para perfusão (RfIC) que acompanha o medicamento para o tratamento. Existe um RfIC para ambos os componentes celulares (ver secção 6).

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém um máximo de 477 mg de sódio, 50 mg de potássio e 10 % v/v de DMSO

por dose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dorocubicel

Dispersão celular para perfusão incolor a ligeiramente amarela.

Células CD34- não expandidas

Dispersão celular para perfusão avermelhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zemcelpro é indicado para o tratamento de doentes adultos com doenças hematológicas malignas que requerem um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas após condicionamento mieloablativo para os quais não está disponível outro tipo de células dadoras adequadas.

4.2 Posologia e modo de administração

Zemcelpro deve ser administrado num centro de transplantes qualificado, especializado no transplante de células estaminais hematopoiéticas, por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas.

Posologia

O tratamento consiste numa dose única para perfusão contendo uma dispersão para perfusão de células CD34+ expandidas em 1 a 4 sacos de perfusão e células CD34- não expandidas em 4 sacos de perfusão.

A dose-alvo é de 0,4 a $7,5 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/kg para o componente de células CD34+ expandidas (dorocubicel) e de $\geq 0,52 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/kg para o componente de células CD34- não expandidas.

Para informações adicionais sobre a dose, consulte o certificado de libertação para perfusão (RfIC) que acompanha o medicamento.

Seleção da unidade de sangue do cordão umbilical

A unidade de sangue do cordão (USC) eritrodepletada para expansão deve ser selecionada pelo prescritor, respeitando o requisito mínimo de compatibilidade de antígenos leucocitários humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) e a dose de células (ou seja, contagem de células CD34 pré-congeladas $\geq 0,5 \times 10^5$ /kg e células nucleadas totais (CNT) $\geq 1,5 \times 10^7$ /kg). Recomenda-se a compatibilidade de, pelo menos, 4 em 6 HLA (antígenos HLA-A, antígenos HLA-B e alelos HLA-DRB1), com um alvo de 6 em 8 compatibilidades HLA (tipagem de alta resolução). A tipagem HLA e o teor de células nucleadas de cada USC individual utilizada como material de base no fabrico de Zemcelpro são fornecidos no RfIC que acompanha o medicamento.

Pré-tratamento de condicionamento mieloablativo (quimioterapia de linfodepleção)

Deve ser administrado um regime de condicionamento mieloablativo adequado, de acordo com as diretrizes institucionais. O regime selecionado deve ser de intensidade elevada ou intermédia, ou seja, com uma pontuação de intensidade de condicionamento do transplante (*transplant conditioning intensity*, TCI) igual ou superior a 2,5. O regime de condicionamento não deve ser iniciado antes de assegurar que a disponibilidade de Zemcelpro específico do doente seja confirmada no centro de transplante.

A incorporação de globulina antitimócitos (GAT) não é recomendada como parte do regime de condicionamento (ver secção 4.5).

Terapêutica profilática e de suporte para a prevenção de complicações do transplante

As terapêuticas profiláticas e de suporte para a prevenção de complicações do transplante (p. ex., doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), infeção) devem ser administradas de acordo com as diretrizes institucionais. A associação de tacrolimus e micofenolato de mofetil é a profilaxia preferida para a DECH.

No período imediato pós-transplante, recomenda-se a administração do fator estimulante das colónias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) para minimizar o risco de neutropenia e infeção (ver secção 4.4).

Pré-medicação

Para minimizar a possibilidade de uma reação à perfusão, recomenda-se que a pré-medicação com antipiréticos, antagonistas da histamina e antieméticos, de acordo com as diretrizes institucionais locais, seja administrada 30-60 minutos antes da perfusão de ambas as frações de Zemcelpro. Além disso, recomenda-se também a pré-medicação com corticosteroides antes da administração do componente CD34- não expandido de Zemcelpro para reduzir a possibilidade de reação à perfusão em caso de histocompatibilidade HLA *major*.

Populações especiais

Idosos

A segurança e eficácia de Zemcelpro na população idosa (com idade igual ou superior a 65 anos) não foram estabelecidas.

Compromisso renal

Zemcelpro não foi estudado em doentes com compromisso renal. Os doentes devem ser avaliados quanto ao compromisso renal para determinar a elegibilidade para transplante.

Compromisso hepático

Zemcelpro não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os doentes devem ser avaliados quanto ao compromisso hepático para determinar a elegibilidade para transplante.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zemcelpro em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1.

Modo de administração

O número prescrito de sacos de dorocubichel (1 a 4 sacos) e de células CD34- não expandidas (sempre 4 sacos) deve ser perfundido para completar uma dose única de Zemcelpro. O número total de sacos de perfusão a administrar deve ser confirmado com a informação específica do doente no RfIC.

O dorocubichel é perfundido primeiro, seguido pelas células CD34- não expandidas. Recomenda-se que as células CD34- não expandidas sejam perfundidas no mesmo dia que o dorocubichel, o mais tardar no dia seguinte.

Se o dorocubícel não for administrado, as células CD34- não expandidas não devem ser perfundidas para evitar qualquer reação imunitária adversa.

Em caso de reação à perfusão, recomenda-se a interrupção da perfusão e a instituição de cuidados de suporte, conforme necessário (ver secção 4.4).

Não diluir, lavar ou amostrar Zemcelpro antes da perfusão.

Exclusivamente por via intravenosa. Recomenda-se o acesso venoso central para a perfusão de Zemcelpro.

- Prepare o material para perfusão. Deve ser utilizado um tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 µm). NÃO utilize um filtro de depleção de leucócitos.
- Confirme i) a identidade do doente com os identificadores do doente no saco e ii) a identidade do componente celular (dorocubícel ou células CD34- não expandidas).
- Retire o invólucro e inspecione o conteúdo do saco de perfusão descongelado para verificar a presença de quaisquer agregados celulares visíveis. Se estiverem presentes agregados celulares visíveis, misture suavemente o conteúdo do saco; pequenos agregados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado. Os agregados remanescentes são removidos eficazmente através de filtração antes da perfusão.
- O saco descongelado e inspecionado deve ser imediatamente perfundido a aproximadamente 10 a 20 ml por minuto por fluxo de gravidade. Zemcelpro é estável entre 15 °C – 30 °C durante até 1 hora após o fim da descongelação.
 - Expurgue o tubo antes da perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %).
 - Perfunda todos os conteúdos do saco de perfusão (20 ml por saco).
 - Enxague duas vezes o saco de perfusão com 10 ml a 30 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) por meio de injeção reversa para garantir a perfusão da totalidade das células no doente.
- O procedimento de perfusão deve ser repetido para os outros sacos. Aguarde para descongelar e perfundir o saco seguinte até se determinar que o saco anterior é administrado em segurança.

Não perfunda Zemcelpro se o saco de perfusão estiver danificado, a verter ou parecer estar comprometido.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Devem ser consideradas as contraindicações da quimioterapia mieloablativa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Transmissão de um agente infeccioso

Existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Os testes de vírus realizados em unidades de sangue do cordão umbilical são o vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e VIH 2, da hepatite B e hepatite C, o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) I e HTLV II, sífilis e citomegalovírus (CMV). Os vírus específicos da mãe podem ser documentados como parte do historial clínico, como a encefalopatia espongiforme transmissível (EET), o vírus Epstein-Barr (VEB), o toxoplasma, a

hepatite E (VHE) e a malária. Os bancos do cordão também documentam se o lactente está isento de qualquer achado sugestivo de doença potencialmente transmissível através da administração de uma unidade de sangue do cordão.

Os resultados dos testes podem ser encontrados na documentação que acompanha o produto.

Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Zemcelpro devem monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Zemcelpro não podem doar sangue, órgãos, tecidos ou células.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se aos ingredientes contidos em Zemcelpro, p. ex., DMSO. As reações devem ser tratadas de forma adequada, de acordo com as diretrizes institucionais.

Infeções

Ocorreram infeções graves, incluindo infeções fatais ou potencialmente fatais, em doentes após a perfusão de Zemcelpro (ver secção 4.8). O início mediano foi de 109 dias pós-transplante, com alguns acontecimentos tardios (entre 0 e 945). Os doentes devem ser informados sobre a importância de notificar imediatamente o médico responsável pelo tratamento caso apresentem sinais de infeção. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção, utilizando ensaios de diagnóstico adequados, e tratados de forma adequada, de acordo com as diretrizes institucionais. Conforme apropriado, deve ser administrada profilaxia com antibióticos e utilizados testes de vigilância antes e após o tratamento com Zemcelpro (ver secção 4.2).

Doença do enxerto contra o hospedeiro

Ocorreram acontecimentos fatais e potencialmente fatais de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crónica após o tratamento com Zemcelpro (ver secção 4.8). A DECH após o tratamento com Zemcelpro não difere do transplante alogénico de células estaminais padrão, com um início mediano de 40 dias pós-transplante, e 93 % dos casos resolvendo-se numa mediana de 18 dias. Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto a evidência de DECH e sejam tratados adequadamente de acordo com as diretrizes institucionais. Devem ser considerados cuidados profiláticos e de suporte após o tratamento com Zemcelpro. A associação de tacrolímus e micofenolato de mofetil é a profilaxia preferida para a DECH (ver secção 4.2).

Síndrome do enxerto

Foram notificados casos potencialmente fatais de síndrome do enxerto durante os ensaios clínicos com Zemcelpro (ver secção 4.8), que ocorreram num tempo mediano de 13 dias pós-transplante. A ocorrência de febre inexplicável, erupção cutânea, hipoxemia, aumento de peso e infiltrados pulmonares no período peri-enxerto deve ser monitorizada. Os doentes devem ser tratados de acordo com as diretrizes institucionais com corticosteroides assim que a síndrome do enxerto for reconhecida, a fim de amenizar os sintomas. Se não for tratada, a síndrome do enxerto pode evoluir para falência multiorgânica e morte.

Falha do enxerto

Foram notificados casos potencialmente fatais de falha do enxerto, definida como a incapacidade de alcançar uma contagem absoluta de neutrófilos superior a 500 por microlitro de sangue até ao Dia 42 após o transplante, durante os ensaios clínicos com Zemcelpro (ver secção 4.8). Os doentes devem ser

monitorizados quanto a evidência laboratorial de recuperação hematopoiética.

Dado que pode interferir com o enxerto de células do sangue do cordão umbilical, a utilização de GAT não é recomendada como parte do regime de condicionamento e antes do enxerto. Deve ser administrado fator estimulante das colónias de granulócitos (G-CSF) para minimizar o risco de neutropenia e infeção, 5 µg/kg/dia, com início 1-3 dias pós-transplante, até que a contagem de neutrófilos atinja 1000 por microlitro de sangue (ver secção 4.2).

Hemorragia alveolar pulmonar (HAP)

A HAP é uma reação adversa bem documentada em doentes submetidos a tratamento com Zemcelpro. Foram notificados casos de HAP, que ocorreram num tempo mediano de 22 dias pós-transplante, incluindo acontecimentos fatais (ver secção 4.8). Caracteriza-se pelo desenvolvimento de dispneia, febre, por vezes hemoptise, infiltrados multifocais na radiografia do tórax, e rápida progressão para insuficiência respiratória. Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto a evidência de HAP e sejam tratados adequadamente de acordo com as diretrizes institucionais.

Pneumonite

A pneumonite, como a síndrome de pneumonia idiopática (SPI) ou pneumonia organizativa criptogénica (POC), é um acontecimento bem documentado após o tratamento com Zemcelpro. Foram notificados casos de pneumonite nos ensaios clínicos de Zemcelpro, incluindo acontecimentos fatais (ver secção 4.8). Tanto a SPI como a POC geralmente manifestam-se com falta de ar, tosse e, por vezes, febre. Enquanto a SPI geralmente ocorre, em média, no dia +22 após o transplante, em parte devido ao regime de condicionamento pré-transplante, a POC geralmente ocorre 3 a 6 meses após o transplante. Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto a evidência de pneumonite e sejam tratados adequadamente de acordo com as diretrizes institucionais.

Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)

A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma reação adversa observada em doentes após o tratamento com Zemcelpro. Foram notificados casos de DLPT em doentes transplantados com Zemcelpro nos ensaios clínicos (ver secção 4.8). A DLPT é uma das neoplasias malignas pós-transplante mais frequentes, na maioria dos casos associada à infeção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) de células B, quer como consequência da reativação do vírus pós-transplante quer da infeção primária por VEB. A monitorização em série do sangue para deteção do ADN do VEB pode ser necessária em doentes com citopenias persistentes. A DLPT deve ser adequadamente tratada de acordo com as diretrizes institucionais.

Reações relacionadas com a perfusão (RRP)

Podem ocorrer reações relacionadas com a perfusão após a perfusão com Zemcelpro. Estas reações ocorrem predominantemente durante a(s) perfusão(ões) inicial(ais) e podem ser caracterizadas por rubor, erupção cutânea, febre, calafrios, arrepios, dispneia, hipotensão ligeira e/ou grave com (ou sem) broncoespasmos, disfunção cardíaca e/ou anafilaxia.

A pré-medicação com antipiréticos, antagonistas da histamina, antieméticos e corticosteroides pode reduzir a incidência e a intensidade das reações à perfusão. Monitorize os doentes quanto a sinais e sintomas de reações à perfusão durante e após a administração de Zemcelpro. Quando ocorrer uma RRP, interrompa a perfusão e institua cuidados de suporte, conforme necessário (ver secção 4.2). A retoma da perfusão tem de seguir as recomendações das diretrizes institucionais.

Hipogamaglobulinemia

A hipogamaglobulinemia é um acontecimento bem documentado que foi notificado após o tratamento com Zemcelpro e que pode ser associado à diminuição da sobrevivência. Foi notificada em 19 % dos doentes transplantados com Zemcelpro (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes sejam

monitorizados quanto a evidência laboratorial de hipogamaglobulinemia e tratados adequadamente de acordo com as diretrizes institucionais.

Doença veno-oclusiva

A doença veno-oclusiva (DVO) é um acontecimento bem documentado por vezes notificado após o TCEH. Foram notificados casos raros de DVO nos ensaios clínicos de Zemcelpro (ver secção 4.8, Tabela 1), incluindo um acontecimento fatal. Embora não seja diferente de um TCEH normal, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto a evidência de DVO e tratados adequadamente de acordo com as diretrizes institucionais.

Síndrome hemolítica-urémica

A síndrome hemolítica-urémica (SHU) é um acontecimento bem documentado por vezes notificado após o TCEH. Foram notificados casos raros de SHU nos ensaios clínicos de Zemcelpro (ver secção 4.8, Tabela 1). Embora não seja diferente de um TCEH normal, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados quanto a evidência de SHU e tratados adequadamente de acordo com as diretrizes institucionais.

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém 477 mg de sódio por dose, o que equivale a 24 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de sódio para um adulto.

Potássio

Este medicamento contém potássio, menos de 1,3 mmol (50 mg) por dose.

Dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém 17,6 g de DMSO por dose. Para um adulto de 70 kg, a perfusão de DMSO representa 25 % da dose máxima diária recomendada de 1 g de DMSO/kg. Sabe-se que este excipiente pode causar reação anafilática após a administração parentérica. Todos os doentes devem ser observados de perto durante o período de perfusão.

Riscos teóricos associados ao dador

Embora não seja sustentado pela experiência clínica, podem ocorrer hematopoiese clonal e riscos associados ao dador (p. ex., neoplasias malignas ou doenças genéticas hereditárias) após o tratamento com Zemcelpro. Os doentes devem ser adequadamente monitorizados de acordo com as diretrizes institucionais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas vivas durante ou após o tratamento com Zemcelpro não foi estudada. A vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante, pelo menos, 6 semanas antes do início do tratamento de condicionamento e até a recuperação imunológica após o tratamento com Zemcelpro.

Globulina antitimócitos (GAT)

A utilização de GAT não é recomendada como parte do regime de condicionamento e antes do enxerto.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Para os riscos relacionados com a terapêutica de condicionamento mieloablativo necessária antes da utilização de Zemcelpro e o aconselhamento concomitante, deve consultar-se a informação do medicamento da terapêutica de condicionamento mieloablativo.

Mulheres com potencial para engravidar

As doentes com potencial para engravidar devem apresentar um teste de gravidez sérico negativo nos 30 dias anteriores ao tratamento com Zemcelpro e devem estar dispostas a utilizar um método contraceutivo eficaz.

Contraceção em homens e mulheres

Os dados relativos à exposição são insuficientes para fornecer uma recomendação sobre a duração da contraceção após o tratamento com Zemcelpro. Devem ser utilizados métodos contraceutivos eficazes em homens e mulheres com potencial reprodutivo que tenham recebido Zemcelpro.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do dorocubicel em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais com dorocubicel para avaliar se o medicamento pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). Zemcelpro não deve ser utilizado durante a gravidez nem por mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceutivos.

Amamentação

Desconhece-se se o dorocubicel é excretado no leite humano. A utilização de Zemcelpro não é recomendada durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados em seres humanos ou animais sobre o efeito do dorocubicel na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Desconhece-se se Zemcelpro tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Dado que a terapêutica de condicionamento, profilática e de suporte administradas em conjunto com Zemcelpro podem resultar em fadiga e alterar a capacidade mental, os doentes são aconselhados a evitar conduzir e envolver-se em ocupações ou atividades perigosas, como utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante este período inicial.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes de Grau 3 ou superior foram linfopenia (46,6 %), infeções (44,8 %), anemia (44,0 %), neutropenia (35,3 %), trombocitopenia (31,9 %), leucopenia (20,3 %), hipogamaglobulinemia (18,1 %), neutropenia febril (15,5 %), hipertensão (12,9 %), síndrome do enxerto (11,2 %) e pneumonia (11,2 %). De acordo com os critérios do NIH, foi notificada DECH aguda em 60,0 % dos doentes e DECH crónica em 16,0 % dos doentes.

Ocorreram reações adversas fatais em 7,8 % dos doentes tratados com Zemcelpro, incluindo infeções (2,6 % incluindo sépsis (0,9 %), infeção enterocócica (0,9 %), pneumonia (0,9 %), DECH aguda (1,7 %), HAP (1,7 %), SPI (0,9 %), POC (0,9 %) e hipertensão pulmonar (0,9 %).

Lista tabelada das reações adversas

As frequências de reações adversas com Zemcelpro incluídas na Tabela 1 baseiam-se em dados agrupados de 5 estudos (001, 002, 003, 004 e 007) em 116 doentes que receberam uma dose de Zemcelpro e foram seguidos durante uma mediana de 24 meses. As frequências de reações adversas dos estudos clínicos baseiam-se em frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, em que uma proporção dos acontecimentos de uma reação adversa pode ter outras causas.

Os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) de Grau 3 ou superior e as reações adversas de grau 1-2 invulgaes são apresentados abaixo. Estas reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas dos CTCAE observadas nos estudos clínicos com Zemcelpro apresentadas por classe de sistemas de órgãos

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Linfopenia Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia febril
Pouco frequentes	Anemia hemolítica autoimune Citopenia Microangiopatia trombótica
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Angina de peito Fibrilação auricular Flutter auricular Pericardite Disfunção ventricular direita
Afeções congénitas, familiares e genéticas	
Pouco frequentes	Aplasia Anomalia citogenética
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Hipoacusia
Doenças endócrinas	
Pouco frequentes	Insuficiência suprarrenal
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Diarreia Náuseas Estomatite Dor abdominal
Pouco frequentes	Estenose anal Colite Enterocolite Perfuração jejunal Má absorção Pneumatose intestinal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Pirexia Fadiga
Pouco frequentes	Edema generalizado

	Mal-estar Inflamação das mucosas
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	Doença hepática veno-oclusiva
Pouco frequentes	Hiperbilirrubinemia
Doenças do sistema imunitário	
Muito frequentes	DECH aguda (grau II-III)* Hipogamaglobulinemia Síndrome do enxerto DECH crônica**
Infeções e infestações ***	
Muito frequentes	Infeções bacterianas (incluindo pneumonias) Infeções virais
Frequentes	Infeções fúngicas Infeções não especificadas
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes	Falha do enxerto
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	Diminuição dos linfócitos CD4 Aumento da alanina aminotransferase Diminuição das imunoglobulinas Aumento da aspartato aminotransferase
Pouco frequentes	Aumento da bilirrubina no sangue Diminuição da bilirrubina no sangue Diminuição da capacidade de difusão de monóxido de carbono Resultado positivo no teste CMV Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma Diminuição da hemoglobina Diminuição da contagem de neutrófilos
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Diminuição do apetite Hipocaliemia Hiperglicemia Hipofosfatemia
Pouco frequentes	Desidratação Hiponatremia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Dor óssea Fraqueza muscular
Pouco frequentes	Necrose dos tecidos moles
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
Frequentes	Doença linfoproliferativa pós-transplante
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleia
Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral Encefalopatia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes	Delírio Perturbação obsessiva-compulsiva
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Síndrome hemolítica-urémica (SHU) Lesão renal aguda Cistite hemorrágica
Pouco frequentes	Microangiopatia trombótica renal limitada
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	

Frequentes	Pneumonia organizativa criptogénica Epistaxe HAP Hipertensão pulmonar Embolia pulmonar
Pouco frequentes	Síndrome de pneumonia idiopática (pneumonite) Infiltração pulmonar Pneumotórax
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea maculopapular
Pouco frequentes	Dermatite acneiforme Eczema Prurido
Procedimentos cirúrgicos e médicos	
Pouco frequentes	Colectomia
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hipertensão
Frequentes	Microangiopatia
Pouco frequentes	Perturbações da tensão arterial diminuída e não específica Hematoma Hipotensão Hipotensão ortostática

* de acordo com os critérios do NIH (DECHa 45,7 % de grau II, 10,3 % de grau III e 0,9 % de grau IV 100 dias pós-transplante)

** de acordo com os critérios do NIH (DECHc 7,8 % moderada e 5,2 % moderada-grave 1 ano pós-transplante).

*** as infeções e infestações apresentadas refletem termos de grupo de alto nível.

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

Ocorreram infeções graves, incluindo infeções fatais e potencialmente fatais, após a perfusão de Zemcelpro. A incidência global de infeções pós-transplante de grau ≥ 3 CTCAE foi de 75,0 % (62,1 % grave, 6,0 % potencialmente fatal e 6,9 % fatal). Eram de origem bacteriana (52,6 %, sendo a sépsis e a pneumonia as mais frequentes), viral (45,7 %, sendo o vírus Epstein-Barr, o citomegalovírus, o coronavírus e o adenovírus os mais frequentes), fúngica (9,5 %) ou não especificada (8,6 %). O seu início é amplamente disperso, com uma mediana de 109 dias pós-transplante. A maioria resolveu-se com uma duração mediana de 13 dias. As infeções fatais incluem sépsis, choque séptico e pneumonia. Ver secção 4.4 para recomendações de gestão.

Síndrome do enxerto

Foi notificada síndrome do enxerto em 11,2 % (13/116) dos doentes transplantados com Zemcelpro, com uma incidência de 8,6 % sem casos graves entre os doentes tratados com tacrolímus/MMF como profilaxia da DECH. O início mediano foi de 13 dias pós-transplante (intervalo: 8-25). Todos os casos recuperaram com terapêutica com corticosteroides com uma duração mediana de 5 dias (intervalo: 1-18). Ver secção 4.4 para recomendações de gestão.

Hemorragia alveolar pulmonar

Foi notificada hemorragia alveolar pulmonar em 3 (2,6 %) doentes transplantados com Zemcelpro, com um início mediano de 22 dias pós-transplante (intervalo: 20-355). Enquanto um doente recuperou em 9 dias, 2 doentes morreram apesar do tratamento adequado. Ver secção 4.4 para recomendações de gestão.

Pneumonite

Foi notificada pneumonite em 8 (6,9 %) doentes transplantados com Zemcelpro, com um início mediano de 157 dias pós-transplante (intervalo: 7-283). Os casos incluíram 3 de síndromes de pneumonia idiopática (SPI) (2,6 %), 4 de pneumonia organizadora criptogénica (3,4 %) (POC) e 1 de pneumonite não especificada (0,9 %). A recuperação foi alcançada em 66,7 % dos casos, com uma

duração mediana de 29 dias (intervalo: 9-201). Dois doentes (1,7 %) (um com SPI e outro com POC) sucumbiram à doença. Ver secção 4.4 para recomendações de gestão.

Doença linfoproliferativa pós-transplante

Foi notificada doença linfoproliferativa pós-transplante em 3 (2,6 %) doentes transplantados com Zemcelpro, com um início mediano de 90 dias pós-transplante (intervalo: 70-112). Todos recuperaram com terapêutica com rituximab, com uma duração mediana de 39 dias (intervalo: 33-157). Ver secção 4.4 para recomendações de gestão.

Doença do enxerto contra o hospedeiro

Globalmente, a incidência de DECH aguda e crónica foi de 66,4 % e 14,7 %, respetivamente. Aos 100 dias pós-transplante, foi notificada DECH aguda de grau II, III e IV em 52,0 %, 11,8 % e 1,0 %, respetivamente. Do mesmo modo, foram notificados casos ligeiros e moderados-graves de DECH crónica 1 ano pós-transplante em 12,9 % e 8,6 %, respetivamente. A maioria dos casos pôde ser controlada com terapêutica à base de corticosteroides, com uma duração mediana de 18 (0-321) dias, mas 2 (1,7 %) doentes morreram de infeções associadas à DECH. A gestão da DECH deve seguir as diretrizes das instituições locais (ver secção 4.4 para recomendações de gestão).

Falha do enxerto

Foi notificada falha do enxerto em 5,2 % dos doentes transplantados com Zemcelpro, com um início mediano de 26,5 dias pós-transplante (intervalo: 7-28). A terapêutica de resgate pôde ser implementada, com uma duração mediana de 23 dias (intervalo: 7-32) em todos os doentes, à exceção de um, que morreu devido a um acontecimento de mortalidade não relacionado com a recidiva antes da terapêutica de resgate.

Citopenias prolongadas

As citopenias prolongadas, incluindo a neutropenia (64,7 %), a trombocitopenia (63,8 %), a leucopenia (62,9 %), a linfopenia (61,2 %) e a anemia (56,9 %), são muito frequentes após um regime de condicionamento mieloablativo. Ver secção 4.4 para recomendações de gestão.

População pediátrica

Embora os dados sejam limitados, o perfil de segurança é semelhante ao dos adultos (Reações adversas medicamentosas com uma frequência ≥ 20 %: anemia, diminuição do apetite, neutropenia febril, náuseas, estomatite e epistaxe). O tempo de seguimento mediano de 7 meses não permite interpretações adicionais dos resultados clínicos.

Notificação de suspeitas de reações adversas medicamentosas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O risco de sobredosagem é limitado. Não houve casos de sobredosagem durante os ensaios clínicos.

Todos os 4 sacos do componente de células CD34- não expandidas resultante do fabrico de Zemcelpro serão sempre perfundidos. Apenas em circunstâncias muito raras, o certificado de libertação para perfusão (RfIC) determinará a não administração dos 4 sacos do componente de células CD34+ expandidas (dorocubicel) resultante do fabrico de Zemcelpro. Caso isto não seja rigorosamente seguido, a sobredosagem de dorocubicel resultante poderá estar associada a um aumento do risco de reações relacionadas com a perfusão e a síndrome do enxerto. Os doentes terão de ser monitorizados quanto à ocorrência de tais acontecimentos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Substitutos do sangue e soluções de perfusão, outros produtos derivados do sangue. Código ATC: B05AX04

Mecanismo de ação

O dorocubichel é uma terapêutica com células progenitoras hematopoiéticas alogênicas criopreservadas UM171 ((1R, 4R)-N1-(2-benzil-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-9H-pirimido[4,5-b]indol-4-il)ciclohexano-1,4-diamina dihidrobrometo) expandidas derivada de uma única unidade de sangue do cordão umbilical e utilizado como fonte de dadores de células estaminais alogênicas.

O principal mecanismo de ação do dorocubichel reside na promoção da recuperação hematopoiética e na reconstituição imunitária através da atividade das células estaminais hematopoiéticas CD34+ expandidas.

As células CD34- não expandidas, compostas principalmente por células T CD3+, desempenham um papel complementar, apoiando a reconstituição imunitária e fornecendo efeitos de enxerto contra a leucemia (ECL) pós-transplante.

As células estaminais/progenitoras hematopoiéticas de Zemcelpro migram para a medula óssea, onde se dividem, maturam e diferenciam em todas as linhagens de células hematológicas. As células maduras são libertadas na corrente sanguínea, onde algumas circulam e outras migram para locais nos tecidos, restaurando parcial ou totalmente as contagens sanguíneas e a função, incluindo a função imunitária, das células de origem medular transportadas pelo sangue.

Efeitos farmacodinâmicos

O transplante de Zemcelpro resultou na reconstituição hematológica, com quimerismo completo do dador em todas as linhagens de células estaminais hematopoiéticas. A reconstituição das células T também foi rápida, com diversidade do recetor de células T (RCT) a 6 e 12 meses pós-transplante.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do tratamento com Zemcelpro em doentes com doenças hematológicas malignas que requerem um transplante de células estaminais hematopoiéticas foram avaliadas em dois estudos sem ocultação, não controlados, de braço único sem comparação com outros tipos de células dadoras; em doentes com leucemia de alto risco e mielodisplasia (ECT-001-CB.002 (002), n=30 e ECT-001-CB.004 (004), n= 30).

A segurança de Zemcelpro também foi avaliada em 3 estudos adicionais sem ocultação, não controlados, de braço único, sem comparação com outros tipos de células dadoras; (um (1) estudo em doentes com cancros do sangue sem dadores familiares ou não relacionados com compatibilidade HLA padrão (ECT-001-CB.001 (001); um (1) estudo em doentes com mieloma múltiplo de alto risco (ECT-001-CB.003 (003); n=18); um (1) estudo em doentes pediátricos com neoplasias mieloides de alto risco (ECT-001-CB.007 (007); n=12). Ver secção 4.8.

Para avaliar a eficácia de Zemcelpro numa população representativa de doentes adultos com doenças hematológicas malignas que requerem um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas que não dispõem de um dador compatível prontamente disponível, foram analisados dados agrupados dos estudos 002 e 004, com foco numa população pivô de 25 doentes inscritos para receber Zemcelpro criopreservado fabricado a partir de uma pequena USC, após um regime de condicionamento mieloablativo elevado ou intermédio. Ver a Tabela 2 para informações sobre as características dos doentes. A unidade pequena de sangue do cordão (SC) é definida como abaixo dos critérios mínimos de dose de células para transplante único de SC do Be The Match & National Marrow Donor Program/ American Society for Transplantation and Cellular Therapy (NMDP/ASTCT), ou seja, teor de CNT e células CD34 antes da criopreservação inferior a $2,5 \times 10^7$ CNT/kg e $1,5 \times 10^5$ CD34 células/kg, respetivamente.

Tabela 2 Dados demográficos agrupados e características da doença no início do estudo dos doentes nos estudos de Zemcelpro (em 15 de março de 2024)

Categoria	Inscritos com Zemcelpro fabricado a partir de pequenas unidades de SC e criopreservado (Intenção de tratar, n=25)
Idade (anos) Mediana (IQR) Min-máx	47 (40, 53) 24-64
Sexo – n (%) Masculino Feminino	18 (72,0 %) 7 (28,0 %)
Raça Caucasiana Negra Asiática Outra	17 (68,0 %) 1 (4,0 %) 1 (4,0 %) 6 (24,0 %)
Categoria de doença Leucemia mieloide aguda Leucemia linfocítica aguda Síndrome mielodisplásica Leucemia mieloide crónica (crise blástica) Linfoma de Hodgkin Linfoma não Hodgkin, linfoma agressivo Leucemia/linfoma de células T em adultos Leucemia linfocítica crónica e transformação em linfoma de 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 %)
TCEH anterior	7 (28,0 %)

Dos 25 doentes inscritos na população pivô, 24 doentes receberam a perfusão com Zemcelpro. A eficácia foi avaliada através dos *endpoints* de enxerto de neutrófilos e plaquetas (Tabela 3). Na data de *cuf-off*, os Estudos 002 e 004 ainda estavam em curso.

Tabela 3 Resultados de eficácia em doentes adultos com doenças hematológicas malignas tratados com Zemcelpro criopreservado derivado de pequenas USC (n=25), seguimento mediano de 13,3 meses

Endpoints	Inscritos com Zemcelpro fabricado a partir de pequenas USC e criopreservado (Intenção de tratar, n=25³)
Tempo mediano até ao enxerto de neutrófilos* (CAN $\geq$ 500/ μ l): Mediana (IQR)[intervalo] ¹ , Mediana (IQR)[intervalo] ² (pior cenário possível)	20 dias (17-29) [10-39] 25 dias (17-30) [10-42]
Incidência do enxerto de neutrófilos CAN $\geq$ 500/ μ l no dia 42 – n (%)	21/25 ³ (84,0 %)
Tempo mediano até ao enxerto de plaquetas* ($\geq$ 20 000/ μ l)	40 dias (37-62) [29-175] 48 dias (38-100) [29-175]

Mediana (IQR)[intervalo]	
Mediana (IQR)[intervalo] ² (pior cenário possível)	
Incidência do enxerto de plaquetas ($\geq 20\,000/\mu\text{l}$) no dia 100 – n (%)	17/25 ³ (68,0 %)
Seguimento mediano (IQR) (meses) **	13,3 (0,9-38,2)

* Todas as durações são notificadas como «tempo desde a perfusão». A duração mediana da inscrição no estudo até à data da disponibilidade de Zemcelpro no centro clínico foi de 31 dias (IQR: 22-41 dias) e a duração mediana da inscrição no estudo até à data da perfusão de Zemcelpro foi de 42 dias (IQR: 35-56 dias).

** tempo desde a perfusão até à data de conclusão ou descontinuação do seguimento antes da data de *cut-off*

CAN: contagem absoluta de neutrófilos; IQR: intervalo interquartil

¹ Foi administrado fator estimulante das colónias de granulócitos (G-CSF) no período imediato pós-transplante (5 $\mu\text{g/kg/dia}$) para minimizar o risco de neutropenia e infeção

² Nas populações «intenção de tratar», numa análise de pior cenário possível, presumiu-se que os doentes que não alcançaram enxerto de neutrófilos até ao Dia 42 ou enxerto de plaquetas até ao Dia 100 pós-transplante, incluindo os doentes que não foram transplantados, ou que não conseguiram enxerto por qualquer motivo (NRM ou recidiva antes do enxerto) falharam no Dia 42, ou no Dia 100, respetivamente.

³ Inclui 1 doente que não foi transplantado devido a falha do envio.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos realizados com Zemcelpro em um ou mais subgrupos da população pediátrica no TCEH em doentes com doenças hematológicas malignas (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

No momento da aprovação em adultos, os dados pediátricos são limitados a 9/12 indivíduos com menos de 18 anos de idade transplantados com Zemcelpro para neoplasias mieloides de alto risco no estudo 007 (6 com LMA, 3 com SMD). Zemcelpro resultou em 88,9 % e 77,8 % de enxerto de neutrófilos e plaquetas, respetivamente, num tempo mediano de 21,5 e 48 dias, respetivamente.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em estudos clínicos, Zemcelpro resultou em quimerismo completo do dador (definido como $\geq 95\%$ de células de origem do dador) em células mieloides em todos os doentes, logo 0,5 meses pós-transplante. Apenas os doentes em processo de recorrência da doença apresentaram posteriormente quimerismo do dador $< 95\%$ em pontos temporais posteriores. De acordo com o período mais longo necessário para a reconstituição de células T pós-transplante, o quimerismo completo do dador no subgrupo de células T foi alcançado um pouco mais tarde: 63 % e 88 % dos doentes alcançaram quimerismo completo do dador na população de células T aos 0,5 e 1 mês pós-transplante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O enxerto das células CD34+ expandidas UM171 após transplante primário ou secundário e reconstituição hematológica durante até 28 semanas em ratos NSG imunocomprometidos transplantados com até 5 000 000 células (equivalente a até $2,5 \times 10^8$ células/kg em seres humanos, excedendo assim a dose humana) não resultou em toxicidade adversa.

Não foram realizados estudos de toxicidade por dose repetida.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

A análise citogenética *in vitro* das células CD34+ expandidas não revelou quaisquer alterações cromossómicas anormais nas células expandidas.

Dada a natureza do medicamento, não foram realizados estudos não clínicos sobre a fertilidade, a reprodução e o desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dimetilsulfóxido
Solução de albumina humana
Cloreto de magnésio (E511)
Cloreto de potássio (E508)
Acetatos de sódio (E262)
Cloreto de sódio
Gluconato de sódio (E576)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, Zemcelpro não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Criopreservado: 1 ano.

Uma vez descongelado: 1 hora a 15 °C – 30 °C.

Não voltar a congelar o medicamento descongelado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Zemcelpro deve ser conservado e transportado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -150 °C) e deve permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis estão disponíveis para administração ao doente.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Zemcelpro está acondicionado num saco de perfusão (50 ml) de acetato de vinilo de etileno (EVA) com duas portas contendo 20 ml de dispersão celular.

Cada saco de perfusão é colocado num invólucro. Esta camada de acondicionamento secundário de copolímero EVO é selada duas vezes. Cada saco de perfusão num invólucro selado é colocado numa cassette metálica. As cassetes são posteriormente colocadas num modpak rotulado dentro de um recipiente criogénico padrão controlado.

Uma dose de tratamento individual inclui até oito (8) sacos de perfusão de 20 ml cada, até quatro (4) sacos de dorocubichel e quatro (4) sacos de células CD34- não expandidas.

Também é fornecido com Zemcelpro um frasco criogénico contendo a amostra da unidade de sangue do cordão umbilical original para monitorização do quimerismo.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Zemcelpro deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à

prova de derrames.

Zemcelpro deve ser transportado num contentor que mantenha o produto abaixo de -150 °C e deve ser manuseado com vestuário e luvas de proteção adequados.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Zemcelpro devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Zemcelpro é composto por dois (2) componentes de células hematopoiéticas alogénicas:

- Dorocubichel (células CD34+ expandidas)
- Células CD34- não expandidas

A confirmação do número de sacos de dorocubichel (1 a 4 sacos) e do número de sacos para células CD34- não expandidas (sempre 4 sacos) a serem perfundidos deve ser realizada com base na prescrição do certificado de libertação para perfusão (RfIC). O RfIC inclui ambos os componentes.

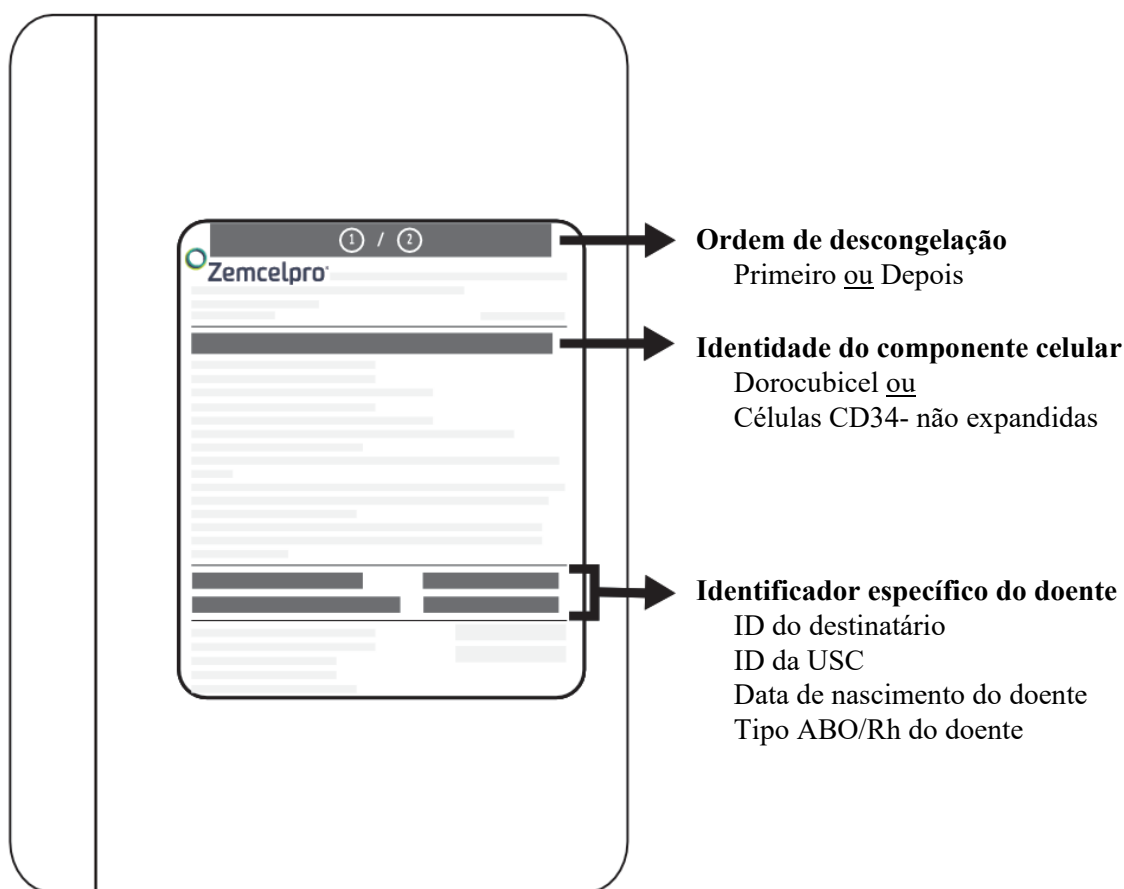
O dorocubichel é perfundido primeiro, seguido pelas células CD34- não expandidas. Recomenda-se que as células CD34- não expandidas sejam perfundidas no mesmo dia que o dorocubichel, o mais tardar no dia seguinte.

Coordene o horário da descongelação e da perfusão de Zemcelpro da seguinte forma: confirme com antecedência se o doente está pronto para receber a perfusão e ajuste a hora de início da descongelação de Zemcelpro de modo que o medicamento esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.

Descongelação

Antes da descongelação de Zemcelpro, confirme a identidade do doente e o número de sacos a perfundir de acordo com o certificado de libertação para perfusão (RfIC). Descongele todos os sacos de dorocubichel prescritos antes dos sacos de células CD34- não expandidas. Descongele um (1) saco de cada vez. Aguarde a descongelação do saco seguinte até se determinar que o saco anterior é administrado em segurança.

Figura 1. Cassete de conservação de Zemcelpro



- Retire a cassete de conservação do recipiente criogénico. Confirme i) a identidade do doente com os identificadores do doente na cassete e ii) a identidade do componente celular (dorocubichel ou células CD34- não expandidas) (Figura 1).
- Após a verificação da cassete, retire imediatamente o saco de perfusão da cassete. Confirme i) a identidade do doente com os identificadores do doente no saco de perfusão e ii) a identidade do componente celular (dorocubichel ou células CD34- não expandidas) (Figura 2).
- Inspeção o(s) saco(s) de perfusão para verificar a presença de quaisquer fissuras ou fendas antes da descongelação. Se um saco estiver comprometido, não perfunda o conteúdo.
- Coloque imediatamente o saco de perfusão contido no respetivo invólucro selado num banho-maria a 37 °C. Quando atingir uma consistência semilíquida, comece a amassar cuidadosamente o saco até que não subsistam mais cristais de gelo. A duração total da descongelação demora aproximadamente 2-5 minutos por saco.
- Retire o saco com o invólucro do banho-maria. Depois de descongelado, o saco de perfusão deve ser administrado o mais rapidamente possível. Zemcelpro demonstrou ser estável entre 15 °C – 30 °C durante até 1 hora. Não diluir, lavar ou amostrar Zemcelpro antes da perfusão.
- A menos que seja preparado junto da cama do doente, transporte o medicamento até à cama à temperatura ambiente numa caixa/saco fechados para proteger o medicamento durante o transporte.

Não perfunda Zemcelpro se o saco de perfusão estiver danificado, a verter ou parecer estar comprometido.

Administração

O número prescrito de sacos de dorocubichel (1 a 4 sacos) e de células CD34- não expandidas (sempre 4 sacos) deve ser perfundido para completar uma dose única de Zemcelpro. O número total de sacos

de perfusão a administrar deve ser confirmado com a informação específica do doente no RfIC.

O dorocubichel é perfundido primeiro, seguido pelas células CD34- não expandidas. Recomenda-se que as células CD34- não expandidas sejam perfundidas no mesmo dia que o dorocubichel, o mais tardar no dia seguinte.

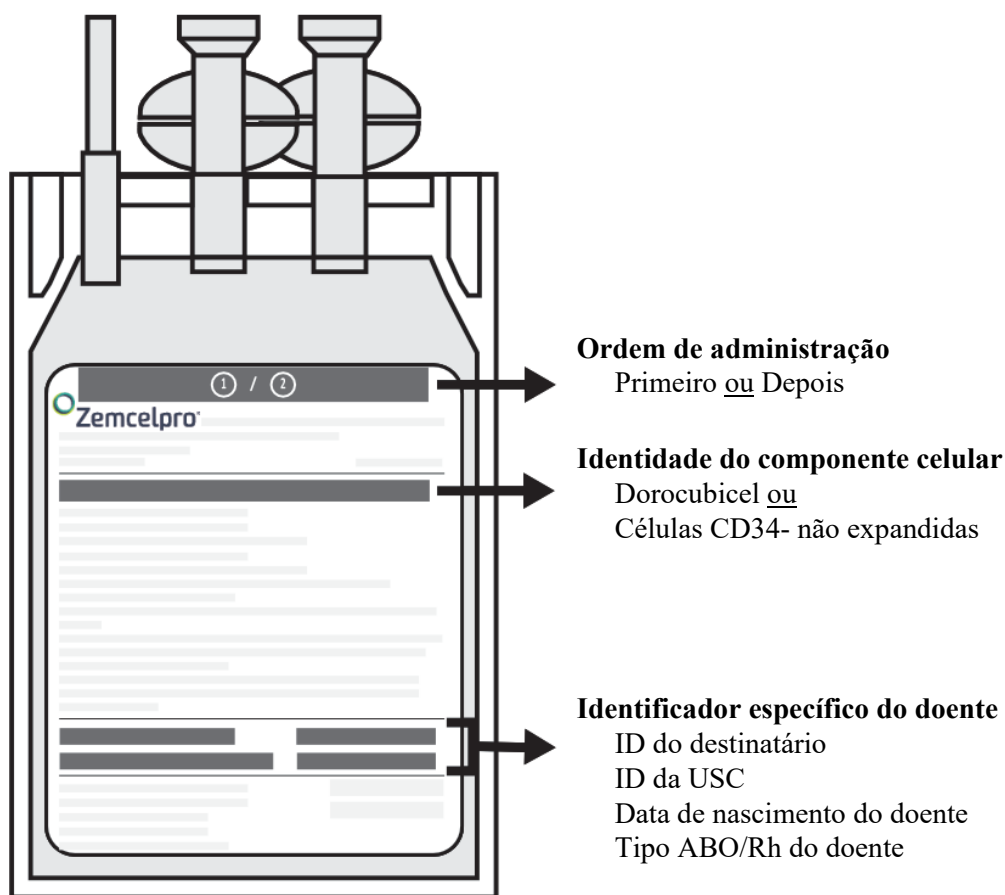
Se o dorocubichel não for administrado, as células CD34- não expandidas não devem ser perfundidas para evitar qualquer reação imunitária adversa.

Em caso de reação à perfusão, recomenda-se a interrupção da perfusão e a instituição de cuidados de suporte, conforme necessário (ver secção 4.4).

Não diluir, lavar ou amostrar Zemcelpro antes da perfusão.

Exclusivamente por via intravenosa. Recomenda-se o acesso venoso central para a perfusão de Zemcelpro.

Figura 2. Saco de perfusão de Zemcelpro



- Prepare o material para perfusão. Deve ser utilizado um tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 µm). NÃO utilize um filtro de depleção de leucócitos.
- Confirme i) a identidade do doente com os identificadores do doente no saco e ii) a identidade do componente celular (dorocubichel ou células CD34- não expandidas) (Figura 2).
- Retire o invólucro e inspecione o conteúdo do saco de perfusão descongelado para verificar a presença de quaisquer agregados celulares visíveis. Se estiverem presentes agregados celulares visíveis, misture suavemente o conteúdo do saco; pequenos agregados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado. Os agregados remanescentes são removidos eficazmente através de filtração antes da perfusão.
- O saco descongelado e inspecionado deve ser imediatamente perfundido a aproximadamente 10

a 20 ml por minuto por fluxo de gravidade. Zemcelpro é estável entre 15 °C – 30 °C durante até 1 hora após o fim da descongelação.

- Expurgue o tubo antes da perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %).
 - Perfunda todos os conteúdos do saco de perfusão (20 ml por saco).
 - Enxague duas vezes o saco de perfusão com 10 ml a 30 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) por meio de injeção reversa para garantir a perfusão da totalidade das células no doente.
- O procedimento de perfusão deve ser repetido para os outros sacos. Aguarde a perfusão do saco seguinte até se determinar que o saco anterior é administrado em segurança.

Não perfunda Zemcelpro se o saco de perfusão estiver danificado, a verter ou parecer estar comprometido.

Medidas a tomar em caso de exposição accidental

Em caso de exposição accidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Zemcelpro devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Zemcelpro (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1960/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e segurança de Zemcelpro em doentes adultos com doenças hematológicas malignas que requerem um TCEH alogénico após condicionamento mieloablativo para os quais não está disponível outro tipo de células dadoras adequadas, o Titular da AIM deverá apresentar os resultados finais do Estudo ECT-001-CB.002: Um Estudo sem Ocultação de Fase II sobre o Transplante de Sangue do Cordão Umbilical Expandido com ECT-001 em Doentes com Leucemia/Mielodisplasia Aguda de Alto Risco.	28 de fevereiro de 2026
A fim de confirmar a eficácia e segurança de Zemcelpro em doentes adultos com doenças hematológicas malignas que requerem um TCEH alogénico após condicionamento mieloablativo para os quais não está disponível outro tipo de células dadoras adequadas, o Titular da AIM deverá apresentar os resultados finais do Estudo ECT-001-CB.004: Estudo sem Ocultação de Fase II sobre o Transplante de Sangue do Cordão Umbilical Expandido com ECT-001 em Doentes com Leucemia/Mielodisplasia Aguda de Alto e Muito Alto Risco.	31 de agosto de 2026
A fim de confirmar a eficácia e segurança de Zemcelpro em doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 21 anos com doenças hematológicas malignas que requerem um TCEH alogénico após condicionamento mieloablativo para os quais não está disponível outro tipo de células dadoras adequadas, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados da análise de subgrupos de doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 21 anos do estudo ECT-001-CB.010: Um Ensaio prospetivo Aleatorizado de Fase II do TCE Alogénico com Transplante de Sangue do Cordão Umbilical Expandido com ECT-001-CB sem Seroterapia <i>versus</i> Outra Fonte de Células Estaminais em Doentes Pediátricos com Leucemia Mieloide Aguda de Alto Risco/Refratária/Recidivante, de acordo com um protocolo acordado.	30 de junho de 2030
A fim de confirmar a eficácia e segurança de Zemcelpro e avaliar mais aprofundadamente os parâmetros de dose utilizados em doentes adultos com leucemia aguda/SMD de alto risco e muito alto risco, o Titular da AIM deve apresentar os resultados do estudo ECT-001-CB.011: Um Estudo Multicêntrico, prospetivo, Aleatorizado e Sem Ocultação de Fase III sobre o Transplante de ECT-001-CB (Sangue do Cordão Umbilical Expandido com ECT-001) <i>versus</i> o Melhor Transplante Alogénico de Células Estaminais (Haplo, MMUD) Alternativo em Doentes com Leucemia Aguda/Mielodisplasia de Alto Risco, realizado de acordo com um protocolo acordado.	30 de junho de 2030
A fim de confirmar a eficácia a segurança de Zemcelpro em doentes adultos com doenças hematológicas malignas que requerem um TCEH alogénico após condicionamento mieloablativo para os quais não está disponível outro tipo de células dadoras adequadas, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo prospetivo, não intervencional, com base em dados de um registo, e avaliar os parâmetros de dose recolhidos para o lote de Zemcelpro fabricado para cada doente inscrito no estudo, de acordo com um protocolo acordado.	30 de junho de 2031

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO NO MODPAK ABRANGENDO AMBOS OS COMPONENTES CELULARES

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Este medicamento contém células de origem humana colhidas de sangue do cordão umbilical doado. O medicamento contém dois componentes celulares:

- 1) O dorocubichel (células CD34+ expandidas) contém $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml dispersão para perfusão
- 2) O componente de células CD34- não expandidas contém $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: solução de albumina humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio, cloreto de potássio (E508), gluconato de sódio (E576), acetatos de sódio (E262) e cloreto de magnésio (E511). Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

Embalagem combinada de até 4 sacos de células CD34+ expandidas e 4 sacos de células CD34- não expandidas.

Conteúdo: 20 ml por saco.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa através de cateter venoso central

Administrar como perfusão intravenosa por fluxo de gravidade.

Não utilizar filtro de depleção de leucócitos.

Ligue o saco de perfusão ao tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 μ m).

Confirme que a identidade do doente corresponde ao saco de perfusão antes da perfusão.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administrar primeiro todos os sacos de dorocubichel

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Uma vez descongelado, o prazo de validade é de 1 hora entre 15 °C – 30 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a uma temperatura inferior a -150 °C. Não descongelar o produto até à sua utilização. Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1960/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID do destinatário:	Data de nascimento:
ID USC:	ABO/Rh:
Lote:	

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO (CASSETE DE METAL)

DOROCUBICEL (CÉLULAS CD34+ EXPANDIDAS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O dorocubicel (células CD34+ expandidas) contém $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34 viáveis/ml dispersão para perfusão

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: solução de albumina humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio, cloreto de potássio (E508), gluconato de sódio (E576), acetatos de sódio (E262) e cloreto de magnésio (E511). Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

Saco X/4 com células CD34+ expandidas

Conteúdo: 20 ml por saco.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa através de cateter venoso central

Administrar como perfusão intravenosa por fluxo de gravidade

Não utilizar filtro de depleção de leucócitos.

Ligue o saco de perfusão ao tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 μ m).

Confirme que a identidade do doente corresponde ao saco de perfusão antes da perfusão

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administrar PRIMEIRO

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Uma vez descongelado, o prazo de validade é de 1 hora entre 15 °C – 30 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a uma temperatura inferior a -150 °C. Não descongelar o produto até à sua utilização. Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1960/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID do destinatário:	Data de nascimento:
ID USC:	ABO/Rh:
Lote:	

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO (CASSETE DE METAL)

COMPONENTE DE CÉLULAS CD34- NÃO EXPANDIDAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O componente de células CD34- não expandidas contém $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: solução de albumina humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio, cloreto de potássio (E508), gluconato de sódio (E576), acetatos de sódio (E262) e cloreto de magnésio (E511). Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

Saco X/4 com células CD34- não expandidas

Conteúdo: 20 ml por saco.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa através de cateter venoso central

Administrar como perfusão intravenosa por fluxo de gravidade

Não utilizar filtro de depleção de leucócitos.

Ligue o saco de perfusão ao tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 μ m).

Confirme que a identidade do doente corresponde ao saco de perfusão antes da perfusão

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administrar APÓS a conclusão da administração de todos os sacos de dorocubichel.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Uma vez descongelado, o prazo de validade é de 1 hora entre 15 °C – 30 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a uma temperatura inferior a -150 °C. Não descongelar o produto até à sua utilização. Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1960/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID do destinatário:	Data de nascimento:
ID USC:	ABO/Rh:
Lote:	

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO SACO DE PERFUSÃO – DOROCUBICEL (CÉLULAS CD34+ EXPANDIDAS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O dorocubichel (células CD34+ expandidas) contém $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml dispersão para perfusão

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: solução de albumina humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio, cloreto de potássio (E508), gluconato de sódio (E576), acetatos de sódio (E262) e cloreto de magnésio (E511). Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

1 saco de um total de 4 sacos de dorocubichel

20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa através de cateter venoso central. Administrar como perfusão intravenosa por fluxo de gravidade

Não utilizar filtro de depleção de leucócitos.

Ligue o saco de perfusão ao tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 μ m).

Confirme que a identidade do doente corresponde ao saco de perfusão antes da perfusão

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administrar primeiro

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Uma vez descongelado, o prazo de validade é de 1 hora entre 15 °C – 30 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a uma temperatura inferior a -150 °C. Não descongelar o produto até à sua utilização. Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1960/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID do destinatário:	Data de nascimento:
ID USC:	ABO/Rh:
Lote:	

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO SACO DE PERFUSÃO – COMPONENTE DE CÉLULAS CD34- NÃO EXPANDIDAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O componente de células CD34- não expandidas contém $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3 viáveis/ml dispersão para perfusão

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: solução de albumina humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio, cloreto de potássio (E508), gluconato de sódio (E576), acetatos de sódio (E262) e cloreto de magnésio (E511). Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

1 saco de um total de 4 sacos de células CD34- não expandidas
20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa através de cateter venoso central

Administrar como perfusão intravenosa por fluxo de gravidade

Não utilizar filtro de depleção de leucócitos.

Ligue o saco de perfusão ao tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 μ m).

Confirme que a identidade do doente corresponde ao saco de perfusão antes da perfusão

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administrar APÓS a conclusão da administração de todos os sacos de dorocubicel.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Uma vez descongelado, o prazo de validade é de 1 hora entre 15 °C – 30 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar a uma temperatura inferior a -150 °C. Não descongelar o produto até à sua utilização. Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1960/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID do destinatário:	Data de nascimento:
ID USC:	ABO/Rh:
Lote:	

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zemcelpro $\geq 0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml / $\geq 0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml dispersão para perfusão
dorocubicel/ células CD34- não expandidas

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Zemcelpro e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zemcelpro
3. Como é administrado Zemcelpro
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zemcelpro
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zemcelpro e para que é utilizado

Zemcelpro é uma terapêutica celular à base de sangue. Este medicamento é produzido especificamente para si a partir de células estaminais do sangue humano (células do seu sangue que podem transformar-se em qualquer outro tipo de células sanguíneas) que são colhidas do sangue do cordão umbilical doado. O medicamento contém a substância ativa dorocubicel em conjunto com células dadoras inalteradas (denominadas células CD34-).

Zemcelpro é utilizado no tratamento de adultos com cancro do sangue que necessitam de um transplante de células estaminais sanguíneas após quimioterapia e que não têm um dador adequado disponível.

Como funciona Zemcelpro

As células estaminais do sangue neste medicamento são alteradas e multiplicadas em laboratório. Tal garante que funcionam da melhor forma para o tratar. Antes de lhe ser administrado este medicamento, receberá quimioterapia para destruir as células cancerosas no seu sangue. Quando lhe for administrado Zemcelpro, as novas células estaminais deste medicamento substituirão as suas próprias células estaminais. Tal irá ajudar o seu sistema imunitário (as defesas naturais do seu organismo) a protegê-lo contra o cancro do sangue ou a combatê-lo.

Se tiver alguma dúvida sobre a forma como Zemcelpro funciona ou por que razão Zemcelpro lhe foi prescrito, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zemcelpro

Zemcelpro não lhe pode ser administrado

- Se tem alergia a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se não conseguir tolerar um tratamento de quimioterapia adequado antes de receber Zemcelpro.

Advertências e precauções

Zemcelpro é produzido especificamente para si a partir de células sanguíneas de dadores e só a si deve ser administrado.

Antes de lhe ser administrado Zemcelpro, informe o seu médico se

- notar que os sintomas do seu cancro se estão a agravar (como febre, sensação de fraqueza, sangramento das gengivas ou nódulos negros);
- tem sinais de infeções (como febre, tosse, arrepios, dor de garganta).

O seu médico irá examinar os seus pulmões, coração e tensão arterial, bem como o seu sangue, para avaliar o seu estado geral de saúde e verificar se a sua leucemia (cancro do sangue) está a piorar.

Durante ou após a administração de Zemcelpro

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos:

- Aperto no peito, tosse, dificuldade em engolir, tonturas, batimento cardíaco acelerado, inchaço, erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, durante ou após a utilização deste medicamento. Estes podem ser sintomas de reações alérgicas graves ou relacionadas com a perfusão que podem justificar a interrupção ou a suspensão da terapêutica (ver secção 3 – Como é administrado Zemcelpro).
- Febre, que pode ser um sintoma de uma infeção. Meça a sua temperatura duas vezes por dia durante 3-4 semanas após o tratamento com Zemcelpro. Se a sua temperatura estiver elevada, consulte imediatamente o seu médico, pois algumas infeções podem ser fatais.
- Diarreia, febre, erupção cutânea, aumento de peso inexplicável ou olhos amarelados (icterícia). Estes podem ser sintomas de doenças graves denominadas doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) ou de síndrome do enxerto. Estas doenças podem ser fatais e pode ser necessário tratamento adicional.
- Sensação geral de mal-estar, glândulas inchadas, perda de peso ou pele e olhos amarelados. Estes podem ser sinais de um cancro secundário, como uma doença linfoproliferativa pós-transplante. O seu médico poderá solicitar exames adicionais.
- Falta de ar, dor no peito, febre e sangue na expectoração podem ser sinais de hemorragia alveolar pulmonar (HAP). A HAP pode ser fatal e exigir tratamento adicional.
- Falta de ar, tosse e febre podem ser sinais de pneumonite (inflamação dos pulmões). A pneumonite, incluindo a pneumonia organizativa criptogénica (POC) e a síndrome pulmonar idiopática (SPI), pode ser fatal e pode ser necessário tratamento adicional.
- Infeções recorrentes podem ser sinais de hipogamaglobulinemia, que pode exigir tratamento adicional.
- Icterícia, sensibilidade no fígado (sob as costelas direitas), líquido no abdómen e aumento repentino de peso podem ser sinais de doença veno-oclusiva que pode exigir tratamento específico.
- Vômitos, diarreia com sangue, dor de estômago, febre, arrepios e dor de cabeça podem ser sinais de síndrome hemolítico-urémica (SHU).
- Hemorragias ou infeções graves ou frequentes podem ser sinais de falha do enxerto, uma condição fatal que exige atenção específica.

Zemcelpro é produzido a partir de sangue humano doado. Alguns medicamentos derivados do sangue humano transmitiram determinados vírus (como o VIH, a hepatite B ou C) ou podem estar relacionados com riscos teóricos associados ao dador (p. ex., doenças malignas ou doenças genéticas) para as pessoas que os receberam, embora o risco seja baixo. Os dadores humanos e o sangue doado são testados para detetar vírus, a fim de manter o risco de transmissão baixo. Fale com o seu médico se tiver preocupações sobre este risco.

O seu médico irá monitorizar regularmente as suas contagens sanguíneas após receber Zemcelpro, uma vez que poderá ocorrer uma redução do número de células sanguíneas e de outros componentes do sangue.

Fale com o seu médico antes de considerar a doação de sangue, órgãos, tecidos ou células.

Crianças e adolescentes

Zemcelpro não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Tal deve-se ao facto de a experiência neste grupo etário ser limitada.

Outros medicamentos e Zemcelpro

Antes de lhe ser administrado Zemcelpro, informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo vacinas vivas e medicamentos obtidos sem receita médica. Tal deve-se ao facto de outros medicamentos poderem afetar o modo de funcionamento de Zemcelpro.

Gravidez e amamentação

Zemcelpro não é recomendado durante a gravidez nem durante a amamentação.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Os efeitos de Zemcelpro durante a gravidez são desconhecidos. Este medicamento pode ser nocivo para o feto ou para o recém-nascido/lactente.

- Se engravidar ou pensa que pode estar grávida após o tratamento com este medicamento, fale imediatamente com o seu médico.
- Se for uma mulher em idade fértil, será submetida a um teste de gravidez antes do início do tratamento. Zemcelpro só deve ser administrado se o resultado indicar que não está grávida.

Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno. Este medicamento pode ser nocivo para o lactente amamentado.

Contraceção

Devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes em homens e mulheres com potencial reprodutivo que tenham recebido Zemcelpro. Fale com o seu médico sobre eles.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Desconhece-se se Zemcelpro tem influência na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os medicamentos utilizados em conjunto com Zemcelpro podem causar fadiga ou diminuir o estado de alerta. Abstenha-se de conduzir e envolver-se em ocupações ou atividades perigosas, como utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante este período inicial.

Zemcelpro contém sódio, potássio e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém 477 mg de sódio por dose. Isto equivale a 24 % da dose máxima diária recomendada de sódio para um adulto. Deve ser observado de perto durante o período de perfusão.

Este medicamento contém potássio, menos do que 1,3 mmol (50 mg) por dose, ou seja, é praticamente «isento de potássio».

Este medicamento também contém DMSO, que pode causar reações de hipersensibilidade graves.

3. Como é administrado Zemcelpro

Zemcelpro é administrado por um médico num centro de transplantes qualificado.

Zemcelpro é um tratamento de administração única. Antes de lhe ser administrado Zemcelpro, o seu médico irá dar-lhe um tipo de tratamento denominado regime de condicionamento para preparar o seu corpo para o transplante de células estaminais.

Durante os 30 a 60 minutos que antecedem a administração de Zemcelpro, poderão ser-lhe administrados outros medicamentos. Tal destina-se a ajudar a prevenir as reações à perfusão e a febre (ver secção 2 – O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zemcelpro). Estes outros medicamentos podem incluir antipiréticos (contra a febre), antagonistas da histamina (antialérgicos) e antieméticos (contra as náuseas e os vómitos). Isto também pode incluir corticosteroides para reduzir a possibilidade de uma reação à perfusão.

Como lhe é administrado Zemcelpro

- O seu médico irá verificar se os identificadores individuais do doente nos sacos de perfusão de Zemcelpro correspondem aos seus dados.
- O seu médico irá administrar-lhe este medicamento na forma de perfusão (administração gota a gota) através de um tubo na sua veia.
- Receberá 1 a 4 sacos contendo a substância ativa (dorocubice, composto por células cultivadas e multiplicadas em laboratório. Este é o componente expandido), seguidos de 4 sacos com as células dadoras inalteradas (este é o componente não expandido). O tempo de perfusão é variável, mas normalmente cada saco é perfundido em menos de 15 minutos.
- Durante a perfusão, o seu médico irá verificar se tem dificuldade em respirar ou tonturas (possíveis sintomas de uma reação alérgica) (ver secção 2 – O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zemcelpro). Em determinados casos, a perfusão com Zemcelpro pode ser interrompida.

Após a administração de Zemcelpro

Como parte do procedimento de transplante, receberá um medicamento para reduzir o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), uma complicação que ocorre quando as células estaminais do sangue do cordão umbilical reconhecem o corpo do doente como estranho e o atacam. O medicamento pode ser inicialmente administrado através de um cateter venoso central (um tubo fino inserido numa veia grande, também conhecido como cateter central) e, posteriormente, alterado para a forma de comprimido quando for possível tomar medicamentos por via oral.

Também lhe será administrado um medicamento para ajudar as células sanguíneas a recuperarem o mais rapidamente possível e para sinalizar à medula óssea que produza glóbulos brancos, necessários para combater e prevenir as infeções. Este medicamento ser-lhe-á administrado através do seu cateter central ou por injeção subcutânea (sob a pele) no dia seguinte ao da administração de Zemcelpro. Continuará a recebê-lo diariamente até que os seus níveis de glóbulos brancos recuperem.

Antes e depois de lhe ser administrado Zemcelpro

O seu médico recomendará que permaneça no hospital como doente internado durante a semana anterior à perfusão, para que possa receber o regime de condicionamento, e durante 3-4 semanas após a administração de Zemcelpro. Após a sua estadia no hospital, o seu médico irá pedir-lhe que compareça regularmente para consultas de seguimento. Deste modo, o seu médico pode verificar se o tratamento está a funcionar e ajudá-lo se tiver quaisquer efeitos indesejáveis.

Se faltar a uma consulta, contacte o seu médico ou o hospital o mais rapidamente possível para proceder ao reagendamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Antes de iniciar o tratamento, o seu médico discutirá consigo os riscos da utilização deste medicamento.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves após a perfusão de Zemcelpro.

Muito frequentes: *podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas*

- Número anormalmente baixo de linfócitos (linfopenia), um tipo de glóbulos brancos. Tal pode aumentar o seu risco de infeção
- Número reduzido de glóbulos vermelhos (anemia). Os sinais incluem pele pálida, fraqueza e falta de ar
- Número anormalmente baixo de neutrófilos (neutropenia), um tipo de glóbulos brancos. Tal pode aumentar o seu risco de infeção
- Número reduzido de plaquetas sanguíneas, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia). Os sinais incluem hemorragia excessiva ou prolongada e nódoas negras
- Níveis baixos de glóbulos brancos (leucopenia)
- Níveis anormalmente baixos de neutrófilos com febre (neutropenia febril)
- Doença do enxerto contra o hospedeiro (uma doença em que as células transplantadas atacam as células do seu próprio corpo). Os sintomas incluem erupção cutânea, náuseas, vómitos, diarreia, incluindo fezes com sangue
- Infeções frequentes e persistentes devido à diminuição dos anticorpos no sangue (hipogamaglobulinemia)
- Síndrome do enxerto (uma complicação dos transplantes de células estaminais). Os sintomas incluem tosse, febre, falta de ar, erupção cutânea
- Infeções causadas por bactérias
- Infeções causadas por vírus
- Pneumonia (infeção pulmonar), que provoca falta de ar, dor no peito, febre, tosse
- Tensão arterial elevada (hipertensão)

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Os outros efeitos indesejáveis encontram-se listados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves ou sérios, informe imediatamente o seu médico.

Frequentes: *podem afetar 1 em cada 10 pessoas*

- Diarreia
- Náuseas
- Dor na boca, sangramento na boca, inflamação nas gengivas (estomatite)
- Dor abdominal
- Febre (pirexia)
- Fadiga
- Doença no fígado que bloqueia os vasos sanguíneos (doença veno-oclusiva hepática). Os sintomas incluem icterícia, sensibilidade no fígado (sob as costelas direitas), líquido no abdómen, aumento de peso
- Infeções causadas por um fungo
- Resultados anormais nas análises ao sangue (número baixo de linfócitos CD34 – diminuição dos linfócitos CD4, nível baixo de imunoglobulinas – diminuição das imunoglobulinas)
- Níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue (aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase). Este é um sinal de que o seu fígado pode não estar a funcionar normalmente
- Diminuição do apetite
- Níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia)
- Níveis baixos de potássio (hipocaliemia) e fósforo (hipofosfatemia) no sangue. Estes são sinais de que os rins podem não estar a funcionar normalmente
- Dor nos ossos
- Fraqueza muscular

- Níveis elevados e descontrolados de glóbulos brancos (doença linfoproliferativa pós-transplante). Possíveis sinais de inchaço dos gânglios linfáticos, febre, suores noturnos, perda de peso, fadiga, desconforto geral
- Dor de cabeça
- Lesão renal aguda. Os sinais de que os rins não estão a funcionar corretamente incluem pouca ou nenhuma urina, inchaço das pernas e dos pés, fadiga, falta de ar, confusão, náuseas
- Inflamação da bexiga que resulta em hemorragia (cistite hemorrágica). Os sintomas incluem sangue na urina, coágulos de sangue na urina, dor ao urinar, febre, vontade urgente ou incapacidade de urinar
- Inflamação dos pulmões (pneumonia organizativa criptogénica (pneumonite) - POC). Os sintomas incluem falta de ar, tosse seca, febre, fadiga, perda de apetite
- Hemorragia do nariz (epistaxe)
- Hemorragia nos pulmões (hemorragia alveolar pulmonar – HAP). Os sintomas incluem tosse, febre, dor no peito e tosse com sangue
- Bloqueio da circulação do sangue nos pulmões (embolia pulmonar). Os sintomas incluem falta de ar repentina, dor no peito, ansiedade, febre, tosse
- Erupção cutânea (erupção cutânea maculopapular)
- Lesões nos vasos sanguíneos mais pequenos (microangiopatia). Os sintomas incluem dor no peito, desconforto, falta de ar e fadiga.
- Falha do transplante (falha do enxerto). Os sintomas incluem hemorragias graves ou frequentes ou infeções.
- Vômitos, diarreia com sangue, dor de estômago, febre, arrepios e dor de cabeça podem ser sinais de síndrome hemolítico-urémica (SHU).

Pouco frequentes: *podem afetar 1 em cada 100 pessoas*

- Cansaço ou fraqueza, pele pálida e hematomas de surgimento fácil ou hemorragias podem ser sinais de níveis baixos de células sanguíneas ou de pequenos coágulos sanguíneos (anemia hemolítica autoimune, citopenia, microangiopatia trombótica)
- Dor no peito, batimento cardíaco irregular, inflamação ou fraqueza cardíaca e falta de ar (angina de peito, fibrilação atrial, flutter atrial, pericardite, disfunção ventricular direita)
- Infeções frequentes, fadiga e hematomas de surgimento fácil ou hemorragia podem indicar insuficiência da medula óssea ou genes celulares anormais (aplasia, anomalia citogenética)
- Perda de audição (hipoacusia)
- Fadiga ou fraqueza, desejo por sal podem ser sinais de baixos níveis da hormona segregada pela glândula acima do rim (insuficiência suprarrenal)
- Dor ou cólicas abdominais, diarreia ou obstipação, perda de peso ou falta de apetite podem ser sinais de problemas intestinais (estenose anal, colite, enterocolite, perfuração do jejuno, má absorção, pneumatose intestinal)
- Inchaço, fadiga e dor na boca/revestimento intestinal (edema generalizado, mal-estar, inflamação das mucosas)
- Olhos amarelados (icterícia) e urina escura podem ser sinais de hiperbilirrubinemia
- Alterações nas análises ao sangue ou na função pulmonar ou cardíaca (aumento da bilirrubina no sangue, diminuição da bilirrubina no sangue, diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono, teste CMV positivo, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, diminuição da hemoglobina, diminuição da contagem de neutrófilos)
- Sede ou boca seca, tonturas ou confusão, dor de cabeça ou náuseas podem indicar baixa quantidade de fluidos corporais ou baixo nível de sal no sangue (desidratação, hiponatremia)
- Morte da pele ou dos músculos (necrose dos tecidos moles)
- Fraqueza ou dormência repentina, dificuldade em falar ou compreender, confusão podem indicar um AVC ou problemas na função cerebral (acidente vascular cerebral, encefalopatia)
- Confusão, desorientação ou pensamentos/comportamentos repetitivos (delírio, perturbação obsessiva-compulsiva)
- Inchaço, diminuição da produção de urina e tensão arterial elevada podem ser sinais de pequenos coágulos que danificam os rins (microangiopatia trombótica renal limitada)

- Falta de ar, dor no peito ou tosse podem indicar inflamação, líquido ou colapso pulmonar (síndrome de pneumonia idiopática (pneumonite), infiltração pulmonar, pneumotórax)
- Pele vermelha e inflamada, comichão ou sensação de ardor, erupção cutânea podem ser sinais de eczema, dermatite acneiforme, prurido
- Remoção cirúrgica da totalidade ou de parte do cólon (colectomia)
- Tonturas, fadiga, visão turva e inchaço localizado, caroço ou nódulos negros podem ser sinais de perturbações da tensão arterial diminuída e não específica, hematoma, hipotensão, hipotensão ortostática

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zemcelpro

A informação que se segue destina-se apenas a médicos e farmacêuticos.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do saco de perfusão, após VAL.

Conservar e transportar a uma temperatura inferior a -150 °C. Não descongelar o produto até estar pronto a ser utilizado. Utilizar no prazo de 1 hora após a descongelação. Uma vez descongelado, o medicamento não deve voltar a ser congelado.

Não utilize este medicamento se os sacos de perfusão estiverem danificados ou a verter.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Devem ser seguidas as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos para medicamentos usados ou resíduos.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zemcelpro

Zemcelpro é uma terapêutica com células estaminais e progenitoras hematopoiéticas alogénicas criopreservadas que contém dois componentes celulares, nomeadamente os componentes expandido e não expandido, ambos derivados da mesma unidade de sangue do cordão umbilical (USC) específica do doente.

- O componente expandido, denominado dorocubicel, que são as células CD34+ expandidas, é composto pela fração CD34+ expandida *ex vivo* na presença de UM171. Este componente está acondicionado em até quatro sacos de perfusão que contêm, pelo menos, $0,23 \times 10^6$ células CD34+ viáveis/ml suspensas numa solução de dimetilsulfóxido (DMSO).
- O componente não expandido, denominado células CD34- não expandidas, é composto pela fração CD34-, da qual as células CD3+ são a fração ativa. Este componente está acondicionado em quatro sacos que contêm, pelo menos, $0,53 \times 10^6$ células CD3+ viáveis/ml suspensas numa solução de dimetilsulfóxido (DMSO).

Os outros componentes são solução de albumina sérica humana, dimetilsulfóxido, cloreto de sódio, cloreto de potássio (E508), gluconato de sódio (E576), acetatos de sódio (E262) e cloreto de magnésio (E511). Ver secção 2, «Zemcelpro contém sódio, potássio e dimetilsulfóxido (DMSO)».

Qual o aspeto de Zemcelpro e conteúdo da embalagem

Zemcelpro é uma dispersão celular para perfusão intravenosa.

O componente de células CD34+ expandidas é uma dispersão de células incolor a ligeiramente amarela. O componente de células CD34- não expandidas é uma dispersão de células avermelhada.

Zemcelpro é fornecido na forma de uma dose de tratamento individual composta por até oito (8) sacos de perfusão de 20 ml cada, quatro (4) sacos de células CD34- não expandidas e até quatro (4) sacos de dorocubicel.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Cordex Biologics International Inc.

5th Floor, Block E, Iveagh Court

Harcourt Road

Dublin, Irlanda

Tel.: 353 1 905 3140

e-mail: info@cordexbio.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Zemcelpro deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Zemcelpro deve ser transportado num contentor que mantenha o produto abaixo de -150 °C e deve ser manuseado com vestuário e luvas de proteção adequados.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Zemcelpro devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Zemcelpro é composto por dois (2) componentes de células hematopoiéticas alogénicas:

- Dorocubichel (células CD34+ expandidas)
- Células CD34- não expandidas

A confirmação do número de sacos de dorocubichel (1 a 4 sacos) e do número de sacos para células CD34- não expandidas (sempre 4 sacos) a serem perfundidos deve ser realizada com base na prescrição do certificado de libertação para perfusão (RfIC). O RfIC inclui ambos os componentes.

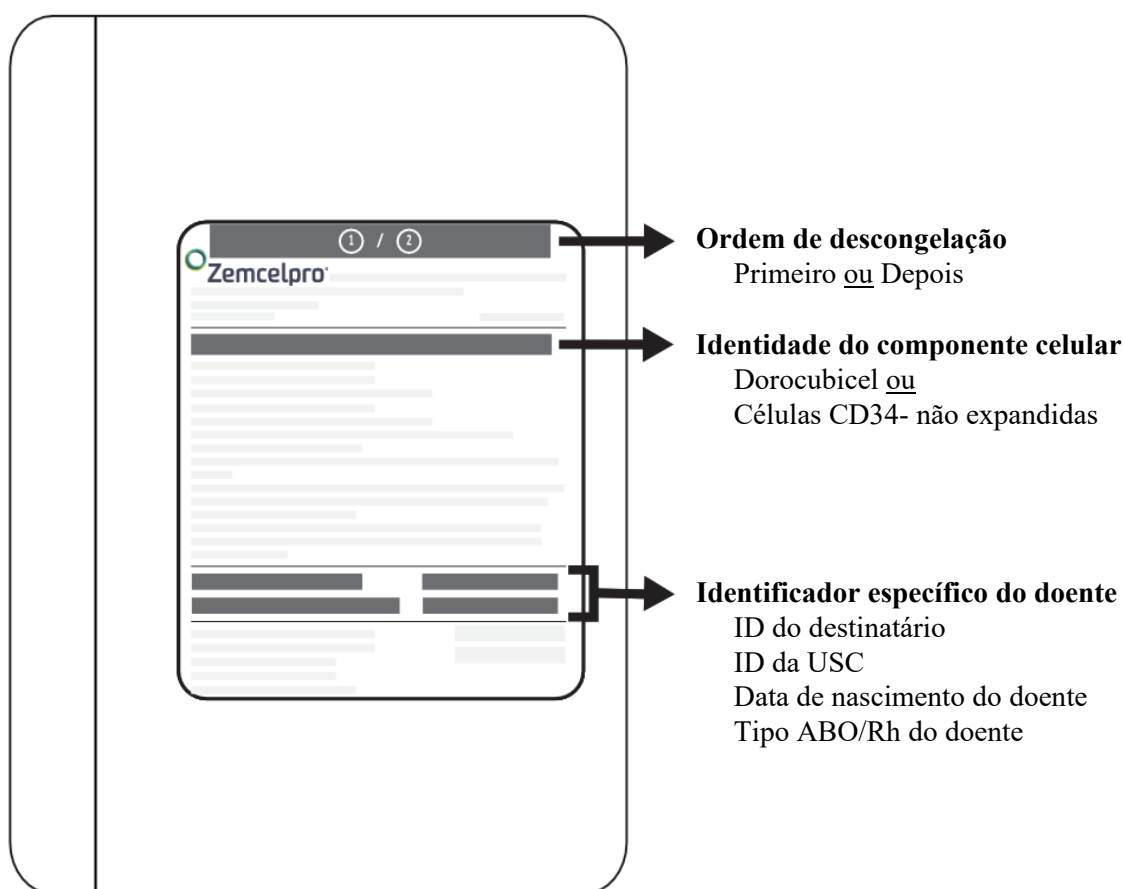
O dorocubichel é perfundido primeiro, seguido pelas células CD34- não expandidas. Recomenda-se que as células CD34- não expandidas sejam perfundidas no mesmo dia que o dorocubichel, o mais tardar no dia seguinte.

Coordene o horário da descongelação e da perfusão de Zemcelpro da seguinte forma: confirme com antecedência se o doente está pronto para receber a perfusão e ajuste a hora de início da descongelação de Zemcelpro de modo que o medicamento esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.

Descongelação

Antes da descongelação de Zemcelpro, confirme a identidade do doente e o número de sacos a perfundir de acordo com o certificado de libertação para perfusão (RfIC). Descongele todos os sacos de dorocubichel prescritos antes dos sacos de células CD34- não expandidas. Descongele um (1) saco de cada vez. Aguarde a descongelação do saco seguinte até se determinar que o saco anterior é administrado em segurança.

Figura 1. Cassete de conservação de Zemcelpro



- Retire a cassetete de conservação do recipiente criogénico. Confirme i) a identidade do doente com os identificadores do doente na cassetete e ii) a identidade do componente celular (dorocubichel ou células CD34- não expandidas) (Figura 1).
- Após a verificação da cassetete, retire imediatamente o saco de perfusão da cassetete. Confirme i) a identidade do doente com os identificadores do doente no saco de perfusão e ii) a identidade do componente celular (dorocubichel ou células CD34- não expandidas) (Figura 2).
- Inspeccione o(s) saco(s) de perfusão para verificar a presença de quaisquer fissuras ou fendas antes da descongelação. Se um saco estiver comprometido, não perfunda o conteúdo.
- Coloque imediatamente o saco de perfusão contido no respetivo invólucro selado num banho-maria a 37 °C. Quando atingir uma consistência semilíquida, comece a amassar cuidadosamente o saco até que não subsistam mais cristais de gelo. A duração total da descongelação demora aproximadamente 2-5 minutos por saco.
- Retire o saco do banho-maria. Depois de descongelado, o saco de perfusão deve ser administrado o mais rapidamente possível. Zemcelpro demonstrou ser estável entre 15 °C – 30 °C durante até 1 hora. Não diluir, lavar ou amostrar Zemcelpro antes da perfusão.
- A menos que seja preparado junto da cama do doente, transporte o medicamento até à cama à temperatura ambiente numa caixa/saco fechados para proteger o medicamento durante o transporte.

Não perfunda Zemcelpro se o saco de perfusão estiver danificado, a verter ou parecer estar comprometido.

Administração

O número prescrito de sacos de dorocubichel (1 a 4 sacos) e de células CD34- não expandidas (sempre 4 sacos) deve ser perfundido para completar uma dose única de Zemcelpro. O número total de sacos de perfusão a administrar deve ser confirmado com a informação específica do doente no RfIC.

O dorocubichel é perfundido primeiro, seguido pelas células CD34- não expandidas. Recomenda-se que as células CD34- não expandidas sejam perfundidas no mesmo dia que o dorocubichel, o mais tardar no dia seguinte.

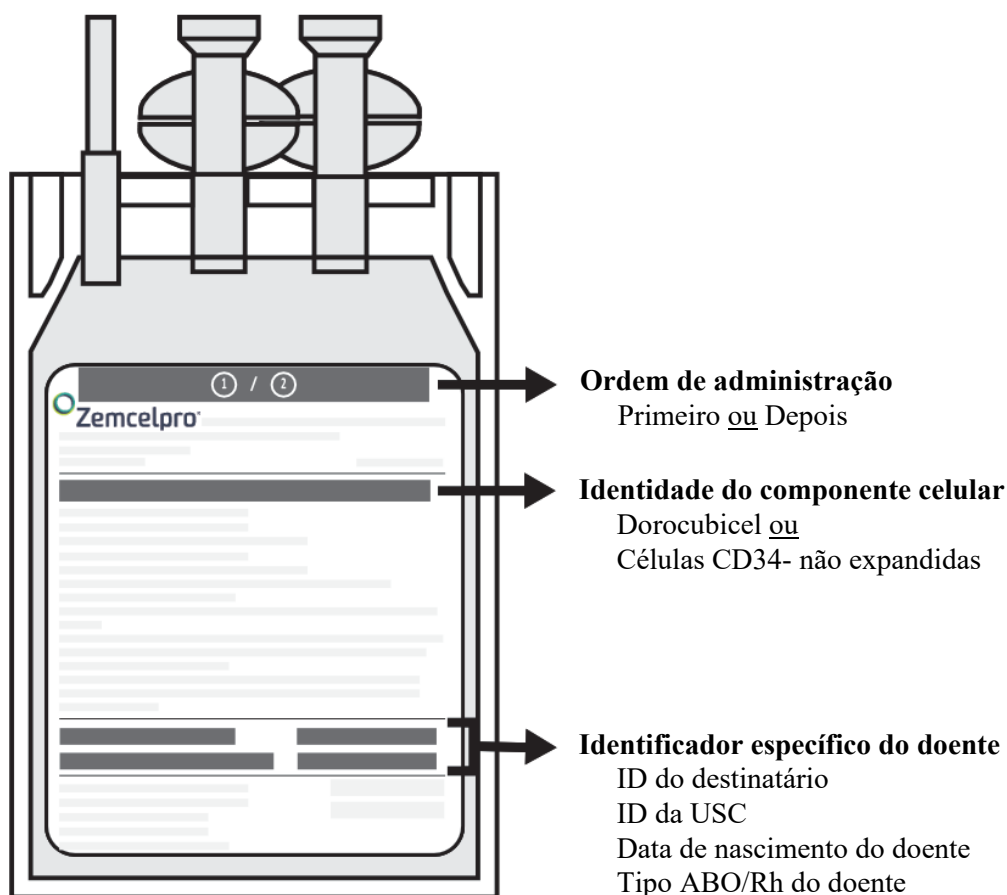
Se o dorocubichel não for administrado, as células CD34- não expandidas não devem ser perfundidas para evitar qualquer reação imunitária adversa.

Em caso de reação à perfusão, recomenda-se a interrupção da perfusão e a instituição de cuidados de suporte, conforme necessário (ver secção 4.4).

Não diluir, lavar ou amostrar Zemcelpro antes da perfusão.

Exclusivamente por via intravenosa. Recomenda-se o acesso venoso central para a perfusão de Zemcelpro.

Figura 2. Saco de perfusão de Zemcelpro



- Prepare o material para perfusão. Deve ser utilizado um tubo isento de látex com um filtro de perfusão padrão (170-260 µm). NÃO utilize um filtro de depleção de leucócitos.
- Confirme i) a identidade do doente com os identificadores do doente no saco e ii) a identidade do componente celular (dorocubichel ou células CD34- não expandidas) (Figura 2).
- Retire o invólucro e inspecione o conteúdo do saco de perfusão descongelado para verificar a presença de quaisquer agregados celulares visíveis. Se estiverem presentes agregados

celulares visíveis, misture suavemente o conteúdo do saco; pequenos agregados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado. Os agregados remanescentes são removidos eficazmente através de filtração antes da perfusão.

- O saco descongelado e inspecionado deve ser imediatamente perfundido a aproximadamente 10 a 20 ml por minuto por fluxo de gravidade. Zemcelpro é estável entre 15 °C – 30 °C durante até 1 hora após o fim da descongelação.
 - Expurgue o tubo antes da perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %).
 - Perfunda todos os conteúdos do saco de perfusão (20 ml por saco).
 - Enxague duas vezes o saco de perfusão com 10 ml a 30 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) por meio de injeção reversa para garantir a perfusão da totalidade das células no doente.
- O procedimento de perfusão deve ser repetido para os outros sacos. Aguarde para descongelar e perfundir o saco seguinte até se determinar que o saco anterior é administrado em segurança.

Não perfunda Zemcelpro se o saco de perfusão estiver danificado, a verter ou parecer estar comprometido.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Zemcelpro devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Zemcelpro (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

O CHMP, tendo avaliado o pedido, considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.