

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1. Γενική Περιγραφή

Το Zynteglo (betibeglogene autotemcel) είναι ένας γενετικά τροποποιημένος πληθυσμός εμπλουτισμένος σε αυτόλογα κύτταρα CD34⁺ που περιέχει αιματοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSC) που είναι διαμολυσμένα με φορέα λεντοϊού (LVV) που κωδικοποιεί το γονίδιο β^{A-T870}-σφαιρίνης.

2.2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Το τελικό προϊόν αποτελείται από έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης που περιέχουν διασπορά 1,2-20 × 10⁶ κύτταρα/mL εναιωρημένη σε διάλυμα κρυσταλλικής. Κάθε σάκος έγχυσης περιέχει περίπου 20 mL Zynteglo.

Οι ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με την περιεκτικότητα, τα κύτταρα CD34⁺ και τη δόση για το φαρμακευτικό προϊόν παρέχονται στο Φύλλο Πληροφοριών της Παρτίδας. Το Φύλλο Πληροφοριών της Παρτίδας περιλαμβάνεται στο εσωτερικό του καπακιού του περιέκτη μεταφοράς σε ψύξη που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του Zynteglo.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δόση περιέχει 391-1564 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Διαυγής έως ελαφρώς θολή, άχρωμη έως κίτρινη ή ροζ διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτική ένδειξη

Το Zynteglo ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω με εξαρτώμενη από τη μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) που δεν έχουν γονότυπο β⁰/β⁰, για τους οποίους είναι κατάλληλη η μεταμόσχευση αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSC), αλλά δεν υπάρχει διαθέσιμος συγγενής δότης HSC με συμβατό αντιγόνο ανθρώπινου λευκοκυττάρου (HLA) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zynteglo πρέπει να χορηγείται σε κατάλληλο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη μεταμόσχευση HSC και στη θεραπεία ασθενών με TDT.

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε μητρώο και θα παρακολουθούνται στο μητρώο προκειμένου να υπάρξει καλύτερη κατανόηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Zynteglo.

Δοσολογία

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Zynteglo είναι $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα / kg. Σε κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί δόσεις μέχρι 20×10^6 CD34⁺ κύτταρα / kg. Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση είναι η ίδια για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Το Zynteglo προορίζεται για αυτόλογη χρήση (βλέπε παράγραφο 4.4) και πρέπει να χορηγείται μόνο μία φορά.

Κινητοποίηση και κυτταραφαίρεση

Οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε κινητοποίηση HSC που ακολουθείται από αφαίρεση για να ληφθούν τα βλαστικά κύτταρα CD34⁺ τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή φαρμακευτικού προϊόντος (βλέπε παράγραφο 5.1 για περιγραφή του σχήματος κινητοποίησης που χρησιμοποιείται στις κλινικές μελέτες).

Ο ελάχιστος αριθμός στόχου των κυττάρων CD34⁺ που πρέπει να συλλεχθούν είναι 12×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg. Εάν η ελάχιστη δόση Zynteglo είναι $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg δεν ικανοποιείται μετά την αρχική παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε έναν ή περισσότερους επιπλέον κύκλους κινητοποίησης και κυτταραφαίρεσης, με χρονική απόσταση τουλάχιστον 14 ημερών, προκειμένου να αποκτηθούν περισσότερα κύτταρα για επιπλέον παρασκευή.

Απαιτείται μια εφεδρική συλλογή βλαστικών κυττάρων CD34⁺ $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg (εάν συλλέγονται με κυτταραφαίρεση) ή $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (εάν συλλέγονται με συγκομιδή μυελού των οστών). Αυτά τα κύτταρα πρέπει να συλλεχθούν από τον ασθενή και να κρυοσυντηρηθούν πριν από τη μυελοαφαιρετική προετοιμασία και την έγχυση του Zynteglo. Η εφεδρική συλλογή μπορεί να απαιτηθεί για θεραπεία διάσωσης εάν υπάρχει: 1) έκθεση του Zynteglo μετά την έναρξη της μυελοαφαιρετικής προετοιμασίας και πριν από την έγχυση του Zynteglo, 2) αποτυχία πρωτογενούς εμφύτευσης ή 3) απώλεια εμφύτευσης μετά την έγχυση του Zynteglo (βλ. παράγραφο 4.4).

Προετοιμασία με προκαταρκτική θεραπεία

Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι η μεταμόσχευση HSC είναι κατάλληλη για τον ασθενή πριν ξεκινήσει η μυελοαφαιρετική προετοιμασία (βλ. Παράγραφο 4.4).

Πρέπει να χορηγείται πλήρης μυελοκατασταλτική προετοιμασία πριν από την έγχυση του Zynteglo (βλ. Παράγραφο 5.1 για περιγραφή του μυελοκατασταλτικού σχήματος που χρησιμοποιείται στις κλινικές μελέτες). Συνιστάται οι ασθενείς να διατηρούν αιμοσφαιρίνη (Hb) ≥ 11 g/dL για τουλάχιστον 30 ημέρες πριν από την κινητοποίηση και κατά τη διάρκεια της μυελοαφαιρετικής προετοιμασίας. Η χηλίωση του σιδήρου θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από τη μυελοκατασταλτική θεραπεία. Προτείνεται η προφύλαξη για την ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσο (VOD). Θα πρέπει να εξετάζεται η προφύλαξη για επιληπτικές κρίσεις (βλ. Παράγραφο 5.1 για περιγραφή του προληπτικού σχήματος προφύλαξης που χρησιμοποιείται στις κλινικές μελέτες).

Η μυελοαφαιρετική προετοιμασία δεν θα πρέπει να ξεκινήσει μέχρι να παραληφθούν και να αποθηκευθούν στο κέντρο χορήγησης όλοι οι σάκοι έγχυσης από τους οποίους αποτελείται η δόση του Zynteglo και να επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα της εφεδρικής συλλογής.

Χορήγηση του Zynteglo

Βλέπε μέθοδο Χορήγησης παρακάτω και παράγραφο 6.6 για λεπτομέρειες σχετικά με τη χορήγηση και τον χειρισμό του Zynteglo.

Μετά τη χορήγηση του Zynteglo

Οποιαδήποτε προϊόντα αίματος απαιτούνται εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έγχυση Zynteglo πρέπει να ακτινοβοληθούν.

Ενδέχεται να απαιτείται η επανεκκίνηση της χηλώσης σιδήρου μετά την έγχυση Zynteglo και πρέπει να βασίζεται στην κλινική πρακτική (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Αντί της χηλώσης σιδήρου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί φλεβοτομή, όταν είναι απαραίτητο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Zynteglo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Η μεταμόσχευση HSC πρέπει να είναι κατάλληλη για ασθενή με TDT, ώστε να μπορεί να λάβει θεραπεία με Zynteglo (βλ. Παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική ανεπάρκεια

Το Zynteglo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς τη νεφρική ανεπάρκεια, η οποία ορίζεται ως καθαρή κρεατινίνη $\leq 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ώστε να διασφαλιστεί ότι η μεταμόσχευση HSC είναι κατάλληλη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το Zynteglo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ηπατική ανεπάρκεια προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι είναι κατάλληλη η μεταμόσχευση HSC (βλέπε Παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zynteglo σε παιδιά ηλικίας <12 ετών δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί.

Ασθενείς οροθετικοί για ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) ή ανθρώπινο T λεμφοτρόπο ιό (HTLV)

Το Zynteglo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με HIV-1, HIV-2, HTLV-1 ή HTLV-2. Είναι απαραίτητη μια αρνητική ορολογική δοκιμασία για τον HIV για να εξασφαλιστεί η αποδοχή του υλικού της αφαίρεσης για την παρασκευή του Zynteglo. Το υλικό της αφαίρεσης από ασθενείς με θετικό τεστ για HIV δεν θα γίνει αποδεκτό για την παρασκευή του Zynteglo.

Τρόπος χορήγησης

Το Zynteglo προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο (βλ. παράγραφο 6.6 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τη διαδικασία χορήγησης).

Μετά την ολοκλήρωση του σχήματος 4 ημερών μυελοαφαιρετικής προετοιμασίας, πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 48 ώρες έκπλυσης πριν από την έγχυση Zynteglo.

Πριν από την έγχυση, πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ταυτότητα του ασθενούς ταιριάζει με τις μοναδικές πληροφορίες του ασθενή στο σάκο (-ους) έγχυσης του Zynteglo. Ο συνολικός αριθμός των σάκων έγχυσης που πρέπει να χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιωθεί από το Φύλλο Πληροφοριών της Παρτίδας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η έγχυση Zynteglo θα πρέπει να ολοκληρωθεί το συντομότερο δυνατό και όχι περισσότερο από 4 ώρες μετά την απόψυξη. Κάθε σάκος έγχυσης πρέπει να χορηγείται σε λιγότερο από 30 λεπτά. Σε περίπτωση που παρέχονται περισσότεροι από ένας σάκος έγχυσης, πρέπει να χορηγηθούν όλοι οι σάκοι έγχυσης. Πρέπει να εγχυθεί ο συνολικός όγκος κάθε σάκου έγχυσης.

Οι συνήθεις διαδικασίες για τη διαχείριση ασθενών μετά από μεταμόσχευση HSC θα πρέπει να ακολουθούνται μετά την έγχυση Zynteglo.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και γαλουχία (βλ. Παράγραφο 4.6).

Προηγούμενη θεραπεία με γονιδιακή θεραπεία HSC.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αντενδείξεις στους παράγοντες κινητοποίησης και στον μυελοαφαιρετικό παράγοντα ρύθμισης.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανιχνευσιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένων θεραπειών που βασίζονται σε κύτταρα. Για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας, η ονομασία του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το ονοματεπώνυμο του ασθενούς που έλαβε θεραπεία θα πρέπει να διατηρηθούν για χρονική περίοδο 30 ετών.

Γενικά

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τους παράγοντες κινητοποίησης και για τον μυελοαφαιρετικό παράγοντα ρύθμισης.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Zynteglo δεν θα πρέπει να δώσουν αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση οποιαδήποτε στιγμή στο μέλλον. Αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία πρέπει να δοθεί στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

Το Zynteglo προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ταυτοποίησης του ασθενούς στον/στους σάκο(ους) έγχυσης του Zynteglo και τη/τις μεταλλική(ές) κασέτα(ες). Μην εγχέετε το Zynteglo εάν οι πληροφορίες στη συγκεκριμένη για τον ασθενή ετικέτα στον/στους σάκο(ους) έγχυσης ή τη/τις μεταλλική(ές) κασέτα(ες) δεν αντιστοιχούν στον προοριζόμενο ασθενή.

Κίνδυνοι που σχετίζονται με την TDT και την υπερφόρτωση σιδήρου

Οι ασθενείς με TDT εμφανίζουν υπερφόρτωση σιδήρου λόγω χρόνιων μεταγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη τελικών οργάνων. Η μεταμόσχευση HSC με μυελοαφαιρετική προετοιμασία δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με TDT που έχουν αποδείξεις έντονης αύξησης του σιδήρου στην καρδιά δηλαδή ασθενείς με καρδιακό T2* <10 msec με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI). Μία μαγνητική τομογραφία ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς πριν από τη μυελοαφαιρετική προετοιμασία. Συνιστάται οι ασθενείς με αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας που καταδεικνύουν περιεκτικότητα σε σίδηρο ήπατος ≥ 15 mg/g να υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος για περαιτέρω αξιολόγηση. Εάν η βιοψία του ήπατος καταδεικνύει γεφυροποιό ίνωση, κίρρωση ή ενεργό ηπατίτιδα, η μεταμόσχευση HSC με μυελοαφαιρετική προετοιμασία δεν είναι κατάλληλη.

Κίνδυνος ογκογένεσης ένθεσης

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας ή λεμφώματος σε κλινικές μελέτες με το Zynteglo σε ασθενείς με TDT. Δεν υπάρχουν αναφορές διεισδυτικής μεταλλαξιγένεσης με μεσολάβηση LVV με αποτέλεσμα την ογκογένεση μετά τη θεραπεία με Zynteglo. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας ή λεμφώματος μετά τη θεραπεία με Zynteglo.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον ετησίως για μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα (συμπεριλαμβανομένης και γενικής εξέτασης αίματος) για 15 χρόνια μετά τη θεραπεία με το Zynteglo. Αν ανιχνεύεται μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα σε οποιονδήποτε ασθενή έλαβε Zynteglo, θα πρέπει να συλλέγονται δείγματα αίματος για ανάλυση του σημείου εισαγωγής.

Ορολογικές εξετάσεις

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να δοκιμάζονται για HIV-1/2 πριν από την κινητοποίηση και την αφαίρεση για να εξασφαλιστεί η αποδοχή του υλικού της αφαίρεσης για την παρασκευή του Zynteglo (βλ. Παράγραφο 4.2).

Παραμβολή στον ορολογικό έλεγχο

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που έλαβαν Zynteglo είναι πιθανό να είναι θετικοί στη δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τον ιό HIV λόγω εισαγωγής προϊόντος LVV, καταλήγοντας σε ψευδώς θετική εξέταση για HIV. Συνεπώς, οι ασθενείς που έλαβαν Zynteglo δεν θα πρέπει να ελέγχονται για HIV λοίμωξη με τη χρήση ανάλυσης με βάση PCR.

Αποτυχία εμφύτευσης μετρώμενη με εμφύτευση ουδετερόφιλων

Η θεραπεία με Zynteglo περιλαμβάνει την έγχυση και την εμφύτευση CD34⁺ HSC που έχουν τροποποιηθεί γενετικά *ex vivo* με LVV. Σε κλινικές δοκιμές, κανένας ασθενής δεν απέτυχε στην εμφύτευση μυελού των οστών, όπως μετρήθηκε με την εμφύτευση ουδετερόφιλων (N=45). Η εμφύτευση ουδετερόφιλων συνέβη στη διάμεση τιμή (min, max) Ημέρα 21,0 (13, 38) μετά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος. Η αποτυχία της εμφύτευσης ουδετερόφιλων είναι ένας βραχυπρόθεσμος, αλλά δυνητικά σοβαρός κίνδυνος, ο οποίος ορίζεται ως αδυναμία επίτευξης 3 διαδοχικών απόλυτων αριθμών ουδετερόφιλων (ANC) ≥ 500 κύτταρα/ μ L που ελήφθησαν σε διαφορετικές ημέρες έως την 43^η ημέρα μετά την έγχυση του Zynteglo. Ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπάρκεια εμφύτευσης ουδετερόφιλων θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία διάσωσης με εφεδρική συλλογή (βλ. Παράγραφο 4.2).

Καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων

Η εμφύτευση αιμοπεταλίων ορίζεται ως 3 διαδοχικές τιμές αιμοπεταλίων $\geq 20 \times 10^9/L$ που ελήφθησαν σε διαφορετικές ημέρες μετά την έγχυση Zynteglo, χωρίς μεταγίσεις αιμοπεταλίων για 7 ημέρες αμέσως πριν από και κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης. Ασθενείς με TDT που έλαβαν θεραπεία με Zynteglo και οι οποίοι πέτυχαν εμφύτευση αιμοπεταλίων, είχαν διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) εμφύτευση αιμοπεταλίων την Ημέρα 42,0 (19, 191) σε κλινικές δοκιμές (N=45). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης αιμορραγίας και της καθυστερημένης εμφύτευσης αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αιμορραγίας μέχρι να επιτευχθεί η ανάκτηση των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για θρομβοκυτταροπενία και αιμορραγία σύμφωνα με τις συνήθεις οδηγίες. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συχνών μετρήσεων αιμοπεταλίων σύμφωνα με ιατρική γνωμάτευση μέχρι να επιτευχθεί η εμφύτευση των αιμοπεταλίων και η ανάκτηση αιμοπεταλίων. Ο προσδιορισμός του αριθμού των αιμοσφαιρίων και άλλοι κατάλληλοι έλεγχοι πρέπει να λαμβάνονται αμέσως υπόψη εάν προκύπτουν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν αιμορραγία.

Χρήση αντι-ρετροϊκών και υδροξυουρίας

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φάρμακα ή υδροξυουρία τουλάχιστον ένα μήνα πριν από την κινητοποίηση και μέχρι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση Zynteglo (βλέπε παράγραφο 4.5). Εάν ένας ασθενής χρειάζεται αντιρετροϊκά για προφύλαξη από HIV, η θεραπεία με Zynteglo, συμπεριλαμβανομένης της κινητοποίησης και της αφαίρεσης κυττάρων CD34⁺ μέσω της έγχυσης με Zynteglo, θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να μπορέσει να αποκλειστεί επαρκώς μία λοίμωξη HIV σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για εξέταση για HIV.

Περιεχόμενο νατρίου

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 391-1564 mg νατρίου ανά δόση ισοδύναμο με 20 ως 78% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για ενήλικες.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα ή υδροξυουρία τουλάχιστον ένα μήνα πριν από την κινητοποίηση και μέχρι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση Zynteglo (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα μεταξύ μέσων χηλίωσης σιδήρου και του μυελοαφαιρετικού παράγοντα ρύθμισης. Τα μέσα χηλίωσης σιδήρου θα πρέπει να διακόπτονται 7 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τον παράγοντα χηλίωσης σιδήρου και τον μυελοαφαιρετικό παράγοντα ρύθμισης για τις συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με υποστρώματα του CYP3A.

Ορισμένοι παράγοντες χηλίωσης σιδήρου είναι μυελοκατασταλτικοί. Μετά την έγχυση Zynteglo, αποφύγετε τη χρήση αυτών των μέσων χηλίωσης σιδήρου για 6 μήνες. Εάν απαιτείται χηλίωση σιδήρου, εξετάστε τη χορήγηση μη μυελοκατασταλτικών μέσων χηλίωσης σιδήρου (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.1).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Το Zynteglo δεν αναμένεται να αλληλεπιδράσει με την οικογένεια ενζύμων ή μεταφορέων φαρμάκων ηπατικού κυτοχρώματος P-450.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Zynteglo.

Η ασφάλεια της αντισύλληψης με ζώντα ιικά εμβόλια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Zynteglo δεν έχει μελετηθεί.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για την παροχή ακριβούς σύστασης σχετικά με τη διάρκεια της αντισύλληψης μετά από θεραπεία με Zynteglo. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που μπορούν να αποκτήσουν παιδί πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (ενδομήτριο συσκευή ή συνδυασμός ορμονικών και μεθόδων φραγμού αντισύλληψης) από την έναρξη της κινητοποίησης τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη χορήγηση του Zynteglo. Συμβουλευτείτε την ΠΧΠ του μυελοαφαιρετικού παράγοντα προετοιμασίας για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προετοιμασία.

Κύηση

Ένα αρνητικό τεστ κύησης στον ορό πρέπει να επιβεβαιωθεί πριν από την έναρξη της κινητοποίησης και να επιβεβαιωθεί εκ νέου πριν από τις διαδικασίες προετοιμασίας και πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την έκθεση κατά την κύηση.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με το Zynteglo. Το Zynteglo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω της μυελοαφαιρετικής προετοιμασίας (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν είναι γνωστό αν τα μετασχηματισμένα κύτταρα Zynteglo έχουν τη δυνατότητα να μεταφερθούν ενδομήτρια σε ένα έμβρυο.

Δεν υπάρχει ευκαιρία για μετάδοση βλαστικής γραμμής του γονιδίου β^{A-T87Q}-σφαιρίνης μετά από θεραπεία με Zynteglo, επομένως η πιθανότητα ότι ένας απόγονος θα είχε γενική σωματική έκφραση του γονιδίου β^{A-T87Q}-σφαιρίνης θεωρείται αμελητέα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Zynteglo απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση της χορήγησης του Zynteglo σε μητέρες στα παιδιά που θηλάζουν δεν έχει μελετηθεί.

Το Zynteglo δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Zynteglo στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο υπογονιμότητας με μυελοαφαιρετική προετοιμασία. Ως εκ τούτου, συνιστάται να διατηρείτε σε ψύξη σπέρμα ή ωάρια πριν από τη θεραπεία, αν είναι δυνατόν.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zynteglo δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίδραση των παραγόντων κινητοποίησης και του μυελοβλαστικού παράγοντα ρύθμισης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του Zynteglo αξιολογήθηκε σε 45 ασθενείς με TDT. Η μόνη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που αποδόθηκε στο Zynteglo ήταν η θρομβοπενία (2,2%). Λόγω του μικρού πληθυσμού των ασθενών και του μεγέθους των κοόρτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον παρακάτω πίνακα δεν παρέχουν πλήρη εικόνα για τη φύση και τη συχνότητα αυτών των συμβάντων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA και ανά συχνότητα σύμφωνα με τη σύμβαση. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Σε κάθε ομαδοποίηση συχνότητας, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι πίνακες 1, 2 και 3 είναι λίστες ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στην κινητοποίηση/αφαίρεση, στη μυελοαφαιρετική προετοιμασία και στο Zynteglo αντιστοίχως που παρουσιάστηκαν από ασθενείς με TDT σε κλινικές δοκιμές με το Zynteglo.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην κινητοποίηση / αφαίρεση

Κατηγορία οργάνου συστήματος (SOC)	Πολύ Συχνές (≥10%)	Συχνές (≥1% - <10%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Σπληνομεγαλία, Λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεσταιμία	Υποκαλιαιμία, Υπομαγνησισαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διέγερση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Ζάλη, Δυσφορία κεφαλής, Παιρησθησία
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακός πτερυγισμός
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Υποξία, επίσταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος, Οίδημα των χεριών, Κοιλιακό άλγος, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Παιρησθησία στοματική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικός πόνος	Οσφυαλγία, Μυοσκελετική δυσφορία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, Γριππώδης συνδρομή, Θωρακική δυσφορία, Πόνος στο στήθος, Αντίδραση στο σημείο της ένεσης, Αιμορραγία στο σημείο του καθετήρα, Μώλωπας στο σημείο του καθετήρα, Μώλωπας στο σημείο της ένεσης, Κόπωση, Μη-καρδιακό θωρακικό άλγος, Άλγος στο σημείο του καθετήρα, Άλγος στο σημείο της ένεσης, Άλγος στο σημείο της παρακέντησης, Άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις		Το μαγνήσιο του αίματος μειώθηκε
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Τοξικότητα από κιτρικά, Μώλωπας, Άλγος από θεραπευτικό χειρισμό

Πίνακας 2 **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αποδίδονται στην μυελοαφαιρετική προετοιμασία**

SOC	Πολύ συχνές (≥10%)	Συχνές (≥1% - <10%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Ουδετεροπενική σήψη, Συστηματική λοίμωξη, Σταφυλοκοκκική λοίμωξη, Πνευμονία, Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουρολοίμωξη, Λοίμωξη του βλεννογόνου, Κυτταρίτιδα, Λοίμωξη του κόλπου, Εξάνθημα φλυκταινώδες, Θυλακίτιδα, Ουλίτιδα, Αιδοιοκολπική καντιντίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία, Λευκοπενία, Αναιμία	Λεμφοπενία, Αλευκοκυττάρωση, Αριθμός μονοκυττάρων μειωμένος, Ουδετεροφιλία, Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά κύτταρο αυξημένη
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Πρωτεύων υπογοναδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Υποσβεστιαμία, Υποκαλιαιμία, Μεταβολική οξέωση, Υπερφόρτωση με υγρά, Κατακράτηση υγρών, Υπομαγνησιαιμία, Υπονατρία, Υποφωσφοραιμία, Υπερφωσφοραιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αυπνία	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, Λήθαργος, Δυσγευσία, Αγευσία, Επηρεασμένη μνήμη
Οφθαλμικές Διαταραχές		Αιμορραγία του επιπεφυκότα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Κολπική μαρμαρυγή
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, Αιμάτωμα, Εξάνξεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Επίσταξη, Φλεγμονή του φάρυγγα	Υποξία, Πνευμονική μάζα, Δύσπνοια, Υπεξωκοτική συλλογή, Ρόγχοι, Σύνδρομο βήχα άνω αεραγωγού, Βήχας, Άλγος λάρυγγα, Λόξυγκας, Στοματοφαρυγγικός πόνος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα, Έμετος, Ναυτία, διάρροια, ουλορραγία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, φλεγμονή του πρωκτού	Αιμορραγία του πρωκτού, γαστρίτιδα, γαστρεντερική φλεγμονή, διάταση της κοιλίας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, ραγάδα του πρωκτού, δυσπεψία, δυσφαγία, οισοφαγίτιδα, αιμορροΐδες, πρωκταλγία, ξηρά χείλη
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση, ηπατομεγαλία, ίκτερος, αυξημένες τρανσαμινάσες, γ-

SOC	Πολύ συχνές (≥10%)	Συχνές (≥1% - <10%)
	αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, κνησμός, υπέρχρωση δέρματος	Πετέχειες, εκχύμωση, πόνος του δέρματος, παχύρρευστη πορφύρα, διαταραχή χρώσης, κνησμός γενικευμένος, πορφύρα, διαταραχή ιδρωτοποιών αδένων, κνίδωση, ξηροδερμία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οστικός πόνος, Μυαλγία, Πόνος στο άκρο, Οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία, πολλακτιουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Κολπική αιμορραγία	Ωοθηκική ανεπάρκεια, έμμηνος ρύση ακανόνιστη, πρόωρη εμμηνόπαυση, ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, τεστοστερόνη αίματος μειωμένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, Κόπωση, φλεγμονή βλεννογόνου	Οίδημα προσώπου, υποθερμία, απώθηση ψυχρού, άλγος, ξήρωση
Παρακλινικές εξετάσεις		C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, για ασπέργιλλο εξέταση θετική, κάλιο αίματος μειωμένο, σωματικό βάρος μειωμένο, αλκαλική φωσφατάση αίματος μειωμένη, μαγνήσιο αίματος μειωμένο, ταχέως εκπνεόμενη ροή μειωμένη, πρωτεΐνη ολική μειωμένη, λευκωματίνη αίματος μειωμένη, αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων μειωμένος, αναλογία δικτυοερυθροκυττάρων μειωμένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση κατά τη μετάγγιση, διάβρωση δέρματος

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο Zynteglo

SOC	Πολύ συχνές (≥10%)	Συχνές (≥1% - <10%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία
Αγγειακές διαταραχές		Εξάνθημα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Πόνος στο άκρο
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Μη καρδιακό θωρακικό άλγος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγία

Η αιμορραγία είναι μια πιθανή επιπλοκή της θρομβοκυτταροπενίας μετά από μυελοαφαιρετική διαχείριση και θεραπεία με Zynteglo. Η πλειονότητα όλων των αναφερόμενων αιμορραγικών περιστατικών ήταν μη σοβαρά. Κίνδυνος αιμορραγίας υπάρχει πριν από την εμφύτευση αιμοπεταλίων και μπορεί να συνεχιστεί μετά την εμφύτευση αιμοπεταλίων σε ασθενείς που έχουν συνεχή θρομβοπενία.

Μετά την εμφύτευση αιμοπεταλίων, όλοι οι ασθενείς διατηρούσαν επίπεδα αιμοπεταλίων $\geq 20 \times 10^9/L$. Διάμεσες (min, max) φορές έως μη υποστηριζόμενες μετρήσεις αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/L$ και $\geq 100 \times 10^9/L$ ήταν 51 (20, 268) ημέρες (N=45) και 63,5 (20, 1231) ημέρες (N=42), αντίστοιχα (βλ. Παράγραφο 4.4 για οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση και τη διαχείριση των αιμοπεταλίων).

Ηπατική φλεβο-αποφρακτική ασθένεια

Σοβαρά περιστατικά ηπατικής VOD εμφανίστηκαν στο 11,1% των ασθενών μετά από μυελοαφαιρετική ρύθμιση. Το 80% αυτών των ασθενών δεν έλαβε προφύλαξη για VOD. Όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν VOD έλαβαν θεραπεία με defibrotide και ανένηψαν. Οι ασθενείς με TDT μπορεί να βρεθούν σε αυξημένο κίνδυνο VOD μετά από μυελοαφαιρετική ρύθμιση σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς ασθενών.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση Zynteglo

Η προ-φαρμακευτική αγωγή για αντιδράσεις έγχυσης διεξήχθη με διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση Zynteglo παρατηρήθηκαν στο 13,3% των ασθενών και εμφανίστηκαν την ημέρα της έγχυσης του Zynteglo. Όλες οι αντιδράσεις αντιμετωπίστηκαν και στην πλειονότητά τους ήταν ήπιες. Τα περιστατικά περιλάμβαναν κοιλιακό άλγος, δύσπνοια, εξάνθημα και μη καρδιακό θωρακικό πόνο στο 11,1%, 2,2%, 2,2% και 2,2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους ηλικίας 12-17 ετών είναι παρόμοιες με τους ενήλικες με εξαίρεση ότι το VOD και η πυρεξία εμφανίστηκαν συχνότερα στους εφήβους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με την υπερδοσολογία του Zynteglo.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αιματολογικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: B06AX02

Μηχανισμός δράσης

Το Zynteglo προσθέτει λειτουργικά αντίγραφα ενός τροποποιημένου γονιδίου β-σφαιρίνης στα HSCs των ασθενών μέσω της μεταγωγής των αυτόλογων CD34⁺ κυττάρων με BB305 LVV, αντιμετωπίζοντας έτσι την υποκείμενη γενετική αιτία της νόσου. Μετά την έγχυση του Zynteglo, τα μεταμοσχευμένα HSC από τα κύτταρα CD34⁺ εμφυτεύονται στον μυελό των οστών και διαφοροποιούνται για να παράγουν RBCs που περιέχουν βιολογικά ενεργό γονίδιο β^{A-T87Q}-σφαιρίνης (τροποποιημένη πρωτεΐνη β-σφαιρίνης) που θα συνδυαστεί με α-σφαιρίνη για να παράγει λειτουργική Hb που περιέχει β^{A-T87Q}-σφαιρίνη (HbA^{T87Q}). Το γονίδιο β^{A-T87Q}-σφαιρίνη μπορεί να ποσοτικοποιηθεί σε σχέση με άλλα είδη σφαιρίνης στο περιφερικό αίμα χρησιμοποιώντας υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Η έκφραση της β^{A-T87Q}-σφαιρίνης έχει σχεδιαστεί για τη διόρθωση της ανισορροπίας β/α-σφαιρίνης σε ερυθροειδή κύτταρα ασθενών με TDT και έχει τη δυνατότητα να αυξήσει την ολική Hb σε φυσιολογικά επίπεδα και να εξαλείψει την εξάρτηση από χρόνιες μεταγγίσεις RBC. Μετά την επιτυχή εμφύτευση και την επίτευξη ανεξαρτησίας μετάγγισης, οι επιδράσεις του προϊόντος αναμένεται να είναι δια βίου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όλοι οι ασθενείς με TDT με μη β⁰/β⁰ γονότυπο που έλαβαν Zynteglo με τουλάχιστον 3 μήνες παρακολούθησης παράγαν HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204, N=4, HGB-205, N=15, HGB-207, N=3, HGB-212). Για ασθενείς με παρακολούθηση τουλάχιστον 6 μηνών, η HbA^{T87Q} γενικά αυξήθηκε σταθερά μετά την έγχυση του Zynteglo και σταθεροποιήθηκε περίπου 6 μήνες. Οι ασθενείς έλαβαν διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη) τον Μήνα 6 HbA^{T87Q} από 4,901 (1,03, 9,59) g/dL στις έρευνες Φάσης 1/2 (N=14, HGB-204 και HGB-205) και 9,409 (3,35, 10,60) g/dL στις τρέχουσες μελέτες Φάσης 3 (N=16, HGB-207 και HGB-212).

Η HbA^{T87Q} παρέμεινε γενικά σταθερή έως τον Μήνα 24 με διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) τιμή 6,444 (1,10, 10,13) g/dl στις ολοκληρωμένες μελέτες Φάσης 1/2 (N=14, HGB-204 και HGB-205) και 8,766 (0,89, 11,40) g/dL στις τρέχουσες μελέτες Φάσης 3 (N=3, HGB-207). Το HbA^{T87Q} συνέχισε να είναι σταθερό στην τελευταία παρακολούθηση μέχρι τον Μήνα 60, αποδεικνύοντας σταθερή ενσωμάτωση του γονιδίου β^{A-T87Q}-σφαιρίνης σε μακροπρόθεσμες HSCs και σταθερή έκφραση του γονιδίου β^{A-T87Q}-σφαιρίνης σε κύτταρα της ερυθροειδούς γραμμής.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε σε 32 ενήλικες και έφηβους ασθενείς με TDT και μη β⁰/β⁰ γονότυπο που έλαβαν θεραπεία με Zynteglo (N=10, HGB-204, N=4, HGB-205, N=15, HGB-207, N=3, HGB 212) (βλ. Πίνακα 4). Λίγοι ασθενείς έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές μελέτες με

γονότυπους που χαρακτηρίζονται από παραγωγή χαμηλής ενδογενούς β-σφαιρίνης φαινοτυπικά παρόμοια με ασθενείς με γονότυπο β⁰/β⁰, όπως ασθενείς με ομόζυγο για IVS I 110 ή IVS I 5.

Πίνακας 4 Χαρακτηριστικά βασικής γραμμής για ασθενείς με μη β⁰/β⁰ με TDT ≥ 12 ετών που έλαβαν θεραπεία με Zynteglo (μελέτες HGB 204, HGB 205, HGB 207, HGB 212, LTF 303)

Μελέτη	Συνολικός αριθμός ασθενών (νεαροί ενήλικες/έφηβοι)	Ηλικία (έτη) διάμεσος (min, max)	Όγκοι μετάγγισης πριν την ένταξη (ml / kg / έτος) median (min, max)	Συχνότητα μεταγγίσεων πριν την ένταξη (αριθμός/έτος) διάμεσος (min, max) median (min, max)
HGB-205	4 (2)	νεαροί ενήλικες/έφηβοι*	181,85 (138,8, 197,3)	12,50 (10,5, 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16, 34)	151,28 (140,0, 234,5)	13,75 (10,0, 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12, 34)	192,92 (152,3, 251,3)	17,50 (11,5, 37,0)
HGB-212	3 (1)	ενήλικες/έφηβοι*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

*Το εύρος ηλικιών δεν παρέχεται για την προστασία της ταυτότητας των ασθενών.

β-θαλασσαιμία εξαρτώμενη από τη μετάγγιση (TDT)

Οι ασθενείς θεωρήθηκαν εξαρτώμενοι από τη μετάγγιση εάν είχαν ιστορικό μεταγγίσεων τουλάχιστον 100 mL / kg / έτος RBCs ή με ≥8 μεταγγίσεις RBC ανά έτος κατά τα 2 έτη που προηγούνται της εγγραφής. Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν έναν μέσο όρο (ελάχιστο, μέγιστο) όγκο μετάγγισης RBC 175,74 (138,8, 251,3) mL/kg/έτος και έναν διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο) αριθμό 14,75 (10,0, 39,5) RBC μεταγγίσεων ετησίως.

Οι έφηβοι εξαιρέθηκαν από τις μελέτες Φάσης 3 εάν είχαν γνωστό και διαθέσιμο HLA χορηγούμενο αντίστοιχο δότη HSC. Η μέση (ελάχιστη, μέγιστη) ηλικία στις μελέτες ήταν 19,0 (12, 34) έτη, το 56,3% ήταν γυναίκες, 59,4% ήταν ασιατικές και 40,6% λευκές / καυκάσιες. Όλοι οι ασθενείς είχαν βαθμολογία απόδοσης Karnofsky/Tansky ≥80 και η πλειοψηφία (18/32, 56,3%) είχε βαθμολογία απόδοσης 100 κατά την έναρξη. Η καρδιακή T2 * στην αρχική τιμή ήταν > 20 msec. Η μέση συγκέντρωση σιδήρου στον ορό (ελάχιστη, μέγιστη) κατά την έναρξη ήταν 3778,7 (784, 22517) pmol / L και η διάμεση συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ ήταν 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N = 10, HGB 204, N = 4, HGB 205, N = 15, HGB 207, N = 3, HGB 212).

Κινητοποίηση και αφαίρεση

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν G CSF και πλεριξαφόρης για να κινητοποιηθούν βλαστοκύτταρα πριν από τη διαδικασία αφαίρεσης. Η σχεδιαζόμενη δόση G CSF ήταν 10 μg / kg / ημέρα σε ασθενείς με σπλήνα και 5 μg / kg / ημέρα σε ασθενείς χωρίς σπλήνα, που δόθηκε στις ημέρες 1 έως 5 της κινητοποίησης το πρωί. Η σχεδιαζόμενη δόση πλεριξαφόρης ήταν 0,24 mg / kg / ημέρα, που δόθηκε στις ημέρες 4 και 5 της κινητοποίησης το βράδυ. Εάν χρειαζόταν μια τρίτη ημέρα συλλογής, η δοσολογία πλεριξαφόρης και G CSF επεκτάθηκε στην Ημέρα 6. Η δόση του G CSF μειώθηκε κατά το ήμισυ εάν ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) ήταν > 100 × 10⁹ / L πριν από την ημέρα αφαίρεσης. Για τους περισσότερους ασθενείς, ο ελάχιστος αριθμός CD34⁺ κυττάρων για την παρασκευή του Zynteglo συλλέχθηκε με 1 κύκλο κινητοποίησης και αφαίρεσης.

Προετοιμασία προεπεξεργασίας

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πλήρη μυελοκατασταλτική κάθαρση με βουσουλφάνη πριν από τη θεραπεία με Zynteglo. Η σχεδιαζόμενη δόση βουσουλφάνης ήταν 3,2 mg / kg / ημέρα για ασθενείς ≥ 18 ετών ως ενδοφλέβια έγχυση 3 ωρών ημερησίως για 4 ημέρες με συνιστώμενη AUC_{0-24h} στόχου 3800-

4500 $\mu\text{M} \cdot \text{λεπτό}$. Η σχεδιαζόμενη δόση βουσουλφάνης ήταν 0,8 mg / kg για ασθενείς ηλικίας 12-17 ετών ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών κάθε 6 ώρες για συνολικά 16 δόσεις με συνιστώμενο στόχο AUC_{0-6h} 950 1125 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Το ΠΧΠ της βουσουλφάνης χρησιμοποιήθηκε για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη μέθοδο για τον προσδιορισμό της δόσης με βάση το βάρος του ασθενούς. Οι προσαρμογές της δόσης βουσουλφάνης έγιναν ανάλογα με τις ανάγκες με βάση τη φαρμακοκινητική παρακολούθηση.

Η μέση (ελάχιστη, μέγιστη) δόση βουσουλφάνης ήταν 3,50 (2,5, 5,0) mg / kg / ημέρα (N = 32). Η AUC_{0-24h} μετρήθηκε κατά την Ημέρα 1 προς ενημέρωση της δόσης για την Ημέρα 3. Η διάμεση ημερήσια (ελάχιστη, μέγιστη) ημερήσια AUC ήταν 4394,5 (3030, 9087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N = 32). Όλοι οι ασθενείς με γονότυπους μη β^0/β^0 έλαβαν προφύλαξη κατά των επιληπτικών κρίσεων με παράγοντες άλλους από την φαινυτοΐνη πριν από την έναρξη της βουσουλφάνης. Η φαινυτοΐνη δεν χρησιμοποιήθηκε για προφύλαξη κατά των κρίσεων λόγω της καλώς κατανοημένης επαγωγής της τρανσφεράσης γλουταθειόνης S και του κυτοχρώματος P450 και της προκύπτουσας αυξημένης κάθαρσης της βουσουλφάνης και λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας αποτελεσματικών φαρμάκων κατά της κρίσης που δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό της βουσουλφάνης.

Για προφύλαξη HGB 207 και HGB 212 από το σύνδρομο απόφραξης VOD / ηπατικής ημιτονοειδούς απόφραξης απαιτήθηκε θεσμική πρακτική με ursodeoxycholic acid ή defibrotide.

Χορήγηση του Zynteglo

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Zynteglo με μέση (ελάχιστη, μέγιστη) δόση $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) κύτταρα CD34^+ / kg ως ενδοφλέβια έγχυση (N = 32).

Μετά τη χορήγηση του Zynteglo

Συνολικά 31,1% των ασθενών (14/45, HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) έλαβαν G-CSF εντός 21 ημερών μετά την έγχυση Zynteglo. Ωστόσο, η χρήση G-CSF δεν συνιστάται για 21 ημέρες μετά την έγχυση Zynteglo στις μελέτες Φάσης 3.

Μελέτες HGB 204 και HGB 205

HGB 204 και HGB 205 ήταν ανοιχτές μελέτες Φάσης $\frac{1}{2}$ 24 εβδομάδων ανοιχτού τύπου με ένα σκέλος, οι οποίες περιελάμβαναν 22 ασθενείς με TDT που έλαβαν θεραπεία με Zynteglo (N = 18, HGB-204, N = 4, HGB-205), των οποίων οι 14 είχαν γονότυπο β^0/β^0 (N = 10, HGB-204, N = 4, HGB-205) και 8 είχαν γονότυπο β^0/β^0 στο HGB 204. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τα HGB 204 και HGB 205 και εντάχθηκαν για μακροχρόνια παρακολούθηση τη μελέτη LTF 303. Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών με γονότυπο μη- β^0/β^0 ήταν 44,63 (35,8, 61,3) μήνες. Όλοι οι ασθενείς παραμένουν ζωντανοί κατά την τελευταία παρακολούθηση.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ανεξαρτησία μετάγγισης (TI) έως το Μήνα 24, ο οποίος ορίστηκε ως σταθμισμένος μέσος όρος $\text{Hb} \geq 9$ g/dL χωρίς μεταγγίσεις RBC για μια συνεχή περίοδο ≥ 12 μηνών ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης μετά την έγχυση του Zynteglo. Από τους ασθενείς με γονότυπο μη β^0/β^0 , το 11/14 (78,6%, 95% CI 49,2%-95,3%) πέτυχε την TI από το Μήνα 24 (Πίνακας 5). Μεταξύ αυτών των 11 ασθενών, ο μέσος σταθμισμένος μέσος όρος (min, max) Hb κατά τη διάρκεια της TI ήταν 10,51 (9,3, 13,3) g/dL (Πίνακας 5).

Όλοι οι ασθενείς που έχουν επιτύχει TI οποιαδήποτε στιγμή διατηρούν TI στο Μήνα 36 με ελάχιστη, μέγιστη διάρκεια TI 28,3+, 57,6+ μηνών (N = 11). Ο διάμεσος χρόνος (min, max) διάρκειας μετάγγισης RBC ήταν 0,46 (0,2, 5,8) μήνες μετά την έγχυση του Zynteglo.

Στους 3 ασθενείς που δεν πέτυχαν TI, παρατηρήθηκαν μειώσεις κατά 100%, 86,9% και 26,8% στις απαιτήσεις όγκου μετάγγισης και 100%, 85,3% και 20,7% στη συχνότητα μετάγγισης μεταξύ της επίσκεψης του Μήνα 6 έως του Μήνα 24 πριν από τη μελέτη των μεταγγίσεων RBC. Οι μειώσεις στον όγκο και τη συχνότητα διατηρήθηκαν στην τελευταία παρακολούθηση στην LTF-303.

Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) ολική Hb στο Μήνα 6 για ασθενείς που δεν έλαβαν μετάγγιση για τις προηγούμενες 60 ημέρες ήταν 10,60 (7,6, 13,4) g/dL (N = 11). Η συνολική Hb παρέμεινε σταθερή στο 24ο μήνα με μέση τιμή (min, max) 10,60 (8,8, 13,7) g/dL (N = 12) και στο Μήνα 36 με διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) 10,60 (7,8, 13,5) g/dL (N = 13).

Μετά την έγχυση του Zynteglo, τα επίπεδα χηλίωσης σιδήρου του ασθενούς υποβλήθηκαν σε διαχείριση κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Από τους 14 μη- β^0/β^0 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με HGB-204 και HGB-205 που ολοκλήρωσαν τον Μήνα 6, 9 ασθενείς (64,3%) ανέφεραν συνεχή χρήση χηλικών στην τελευταία παρακολούθηση. Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς (35,7%) είχαν σταματήσει τη χηλίωση σιδήρου, εκ των οποίων 4 ασθενείς (28,6%) είχαν σταματήσει τη χηλίωση για τουλάχιστον 6 μήνες με μέσο (ελάχιστο, μέγιστο) χρόνο από τη διακοπή της χηλίωσης μέχρι την τελευταία παρακολούθηση 26,40 (11,5, 42,2) μήνες για αυτούς τους 4 ασθενείς. Επιπροσθέτως, από τους 14 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 3 ασθενείς στο HGB-205 (21,4%) έλαβαν φλεβοτομή για την απομάκρυνση σιδήρου. Για τους 11 ασθενείς που πέτυχαν TI, 4 ασθενείς (36,4%) σταμάτησαν τη χηλίωση για τουλάχιστον 6 μήνες και 3 ασθενείς (27,3%) έλαβαν φλεβοτομή.

Σε διάστημα 48 μηνών μετά την έγχυση του Zynteglo για ασθενείς που πέτυχαν TI, η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) μείωση των επιπέδων φερριτίνης στον ορό από την αρχική τιμή ήταν 70,00% (39,2, 84,8) (N=5, HGB-204, N = 2, HGB-205). Η μέση μείωση της περιεκτικότητας σε σιδήρου ήπατος από την αρχική τιμή ήταν 62,50%, κυμαινόμενη από μείωση κατά 83,3% σε αύξηση 269,2% (N=5, HGB-204, N = 2, HGB-205).

Μελέτες HGB-207 και HGB-212

HGB-207 και HGB-212 βρίσκονται σε εξέλιξη ανοικτού τύπου μελέτες Φάσης 3 24 μηνών ανοικτής ετικέτας, οι οποίες προγραμματίζονται να περιλαμβάνουν περίπου 39 ενήλικες, εφήβους και παιδιά με TDT (N = 23, HGB 207, N = 16, HGB-212), των οποίων 29 έχουν γονότυπο β^0/β^0 (N = 23, HGB-207, N = 6, HGB 212) και 10 έχουν γονότυπο β^0/β^0 στο HGB-212. Αυτές οι μελέτες διεξάγονται με βελτιωμένη μεταγωγή σε σύγκριση με τις μελέτες Φάσης 1/2, με αποτέλεσμα αυξημένο μέσο αριθμό λειτουργικών αντιγράφων του διαγονιδίου (β^A/β^0 σφαιρίνης) ενσωματωμένο στα αυτόλογα κύτταρα CD34⁺. Δεκαοκτώ ενήλικες και έφηβοι με TDT με γονότυπο μη β^0/β^0 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Zynteglo σε μελέτες Φάσης 3 (N = 15, HGB-207, N = 3, HGB-212) και τη μέση (ελάχιστη, μέγιστη) ήταν 15,92 (5,6, 26,3) μήνες. Όλοι οι ασθενείς παραμένουν ζωντανοί στην τελευταία παρακολούθηση.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ανεξαρτησία μετάγγισης (TI) κατά το 24^ο μήνα, ο οποίος ορίστηκε ως σταθμισμένος μέσος όρος $Hb \geq 9$ g/dL χωρίς μεταγγίσεις RBC για συνεχή περίοδο ≥ 12 μηνών ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης μετά την έγχυση του Zynteglo. Δέκα ασθενείς αξιολογούνται για την αξιολόγηση της TI. Από αυτά, τα 9/10 (90,0%, 95% CI 55,5-99,7%) πέτυχαν την τελευταία παρακολούθηση. Μεταξύ αυτών των 9 ασθενών, ο διάμεσος σταθμισμένος μέσος όρος (ελάχιστο, μέγιστο) Hb κατά τη διάρκεια της TI ήταν 12,22 (11,4, 12,8) g/dL (Πίνακας 5).

Όλοι οι ασθενείς που έχουν επιτύχει TI έχουν διατηρήσει TI με ελάχιστη, μέγιστη διάρκεια TI 12,1+, 24,3+ μηνών (N=9). Ο διάμεσος (min, max) χρόνος για διάρκεια μετάγγισης RBC ήταν 1,08 (0,5, 2,2) μήνες μετά την έγχυση του Zynteglo.

Για τον μόνο ασθενή που δεν πέτυχε TI παρατηρήθηκε μείωση 51,5% στις απαιτήσεις όγκου μετάγγισης και μείωση κατά 43,4% στη συχνότητα μετάγγισης από τον Μήνα 12 μέχρι τον Μήνα 24 σε σύγκριση με τα επίπεδα των μεταγγίσεων RBC πριν από τη μελέτη.

Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) ολική Hb στο 6^ο μήνα για ασθενείς που δεν είχαν λάβει μετάγγιση για τις προηγούμενες 60 ημέρες ήταν 11,85 (8,4, 13,3) g/dL (N = 18). Η συνολική Hb παρέμεινε σταθερή τον Μήνα 24 με διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο) 12,85 (12,5, 13,2) g/dL (N=2).

Μετά την έγχυση του Zynteglo, η χηλίωση σιδήρου πραγματοποιήθηκε με διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Από τους 18 ασθενείς μη- β^0/β^0 που έλαβαν θεραπεία στο HGB-207 και HGB-212 που ολοκλήρωσαν τον Μήνα 6, 5 ασθενείς (27,8%) ανέφεραν συνεχιζόμενη χρήση χηλικών στην

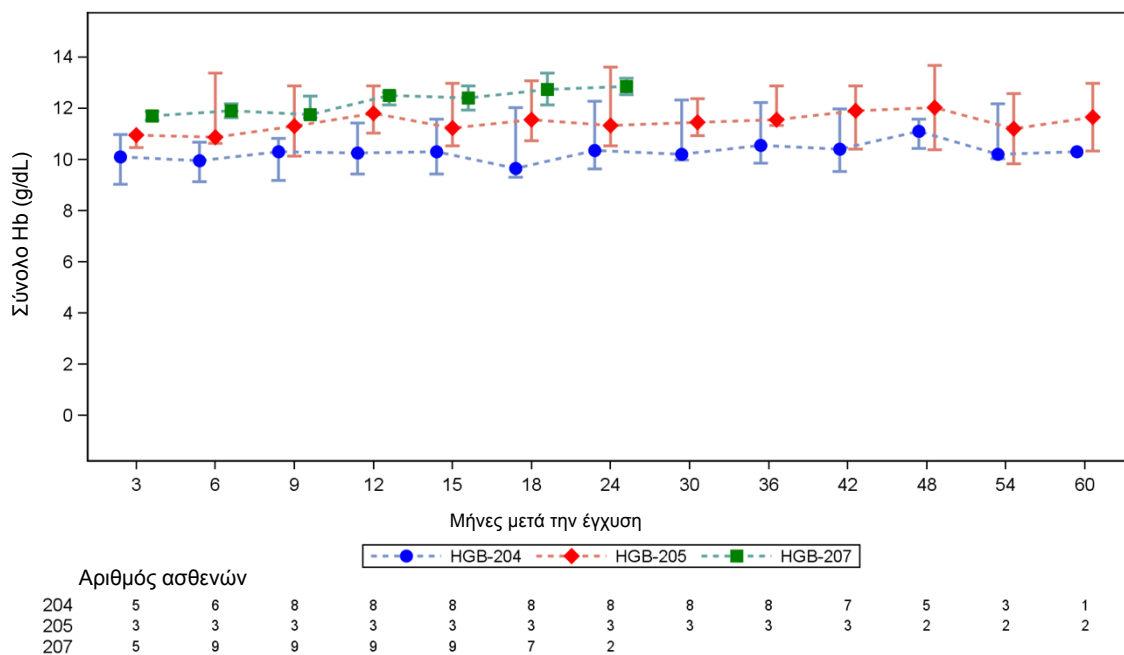
τελευταία παρακολούθηση. Οι υπόλοιποι 13 ασθενείς (72,2%) σταμάτησαν τη χηλίωση του σιδήρου, 9 ασθενείς (50,0%) από τους οποίους έχουν σταματήσει τη χηλίωση για τουλάχιστον 6 μήνες με διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο) χρόνο από τη διακοπή της χηλίωσης μέχρι την τελευταία παρακολούθηση της τάξης των 16,89 (6,9, 25,4) μηνών για αυτούς τους 9 ασθενείς.

Επιπροσθέτως, από τους 18 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 5 ασθενείς στο σκέλος HGB-207 (27,8%) έλαβαν φλεβοτομή για την απομάκρυνση σιδήρου. Για τους 9 ασθενείς που πέτυχαν TI, 6 ασθενείς (66,7%) σταμάτησαν την χηλίωση για τουλάχιστον 6 μήνες και 2 ασθενείς (22,2%) έλαβαν φλεβοτομή.

Διεξήχθησαν διερευνητικές αναλύσεις για να αξιολογηθεί η εξάλειψη της δυσερυθροποίησης, το θεμελιώδες παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό του TDT, στον μυελό των οστών. Οι βιοψίες μυελού των οστών που ελήφθησαν πριν από τη θεραπεία ήταν συνεπείς με μια διάγνωση TDT, συμπεριλαμβανομένης μιας χαμηλής αναλογίας μυελοειδών / ερυθροειδών (N = 15, HGB-207, N=3, HGB-212), αντανakλώντας την ερυθροειδή υπερπλασία. Για τους 9 ασθενείς που πέτυχαν TI και είχαν εκτίμηση του μυελού των οστών τον Μήνα 12, οι λόγοι μυελοειδούς / ερυθροειδούς αυξήθηκαν από έναν διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο) 0,2 (0,1 έως 0,7) στην αρχική τιμή σε έναν διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο) 0,83 (0,6 έως 1,9) τον Μήνα 12 μετά την έγχυση του Zynteglo, γεγονός που υποδηλώνει ότι το Zynteglo βελτιώνει την ερυθροποίηση σε ασθενείς με TDT.

Συνολικά αποτελέσματα

Εικόνα 1 Διάμεση συνολική αιμοσφαιρίνη με την πάροδο του χρόνου σε μη β⁰/β⁰ ασθενείς με TDT που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Zynteglo και έχουν επιτύχει ανεξαρτησία από τη μετάγγιση (μελέτες HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Οι γραμμές αντιπροσωπεύουν σειρές εντός τεταρτημορίων.

Η συνολική Hb αντικατοπτρίζει όσους είναι χωρίς οποιεσδήποτε οξείες ή χρόνιες μεταγγίσεις RBC εντός 60 ημερών πριν από την ημερομηνία μέτρησης.

Πίνακας 5 **Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε β⁰/β⁰ TDT που έλαβαν θεραπεία με Zynteglo (μελέτες HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)**

HbA^{T87Q} σε 6 μήνες (g/dL) n διάμεση τιμή (ελάχιστο, μέγιστο)	HbA^{T87Q} σε 24 μήνες (g/dL) n διάμεση τιμή (ελάχιστο, μέγιστο)	Hb σε 6 μήνες* (g/dL) n διάμεση τιμή (ελάχιστο, μέγιστο)	Hb σε 24 μήνες* (g/dL) n διάμεση τιμή (ελάχιστο, μέγιστο)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	WA Hb κατά την διάρκεια TI (g/dL) n διάμεση τιμή (ελάχιστο, μέγιστο)	Διάρκεια του TI (μήνες) n διάμεση τιμή (ελάχιστο, μέγιστο)
HGB-205						
4 7,543 (4,94, 9,59)	4 8,147 (6,72, 10,13)	4 10,73 (7,6, 13,4)	4 10,91 (8,8, 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4, 99,4]	3 11,35 (10,5, 13,0)	3 NR (38,2+, 57,6+)
HGB-204						
10 4,153 (1,03, 8,52)	10 5,418 (1,10, 9,60)	7 9,20 (7,7, 13,3)	8 10,35 (9,1, 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4, 97,5]	8 10,27 (9,3, 13,3)	8 NR (28,3+, 51,3+)
HGB-207						
13 9,324 (3,35, 10,60)	3 8,766 (0,89, 11,40)	15 11,80 (8,4, 13,3)	2 12,85 (12,5, 13,2)	9/10 (90,0%) [55,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NR (12,1+, 21,3+)
HGB-212						
3 10,094 (5,06, 10,33)	NA***	3 12,10 (8,5, 12,2)	NA***	NA***	NA***	NA***

* Ασθενείς που δεν έχουν λάβει μεταγίσεις κατά τις προηγούμενες 60 ημέρες.

** Ανεξαρτησία από μετάγγιση (TI): σταθμισμένος μέσος όρος Hb ≥ 9 g/dL χωρίς μεταγίσεις RBC για συνεχή περίοδο ≥ 12 μηνών ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης μετά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος.

*** Καθόλου ασθενείς δεν είναι αξιολογήσιμοι επί του παρόντος για αυτά τα τελικά σημεία.

Το N[^] αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των ασθενών που είναι αξιολογήσιμοι για την TI, που ορίζονται ως ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει τη γονική τους μελέτη (δηλαδή 24 μήνες παρακολούθησης) ή έχουν επιτύχει TI ή δεν θα επιτύχουν TI στη γονική τους μελέτη.

NR = Δεν έχει επιτευχθεί. NA = Δεν ισχύει. Hb = Σύνολο Hb. WA Hb = σταθμισμένος μέσος όρος Hb.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zynteglo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη β-θαλασσαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περαιτέρω αποδείξεις σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Zynteglo είναι ένα αυτόλογο φάρμακο γονιδιακής θεραπείας που αποτελείται από αυτόλογα κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά *ex vivo*. Η φύση και η προοριζόμενη κλινική χρήση του Zynteglo είναι τέτοιες ώστε να μην είναι εφικτή η εφαρμογή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και αποβολή).

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί συμβατικές μελέτες μεταλλαξιογένεσης, καρκινογένεσης και αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας.

Η φαρμακολογία, τοξικολογία και γονιδοτοξικότητα του BB305 LVV που χρησιμοποιήθηκε για μεταμόσχευση στην παρασκευή του Zynteglo αξιολογήθηκαν *in vitro* και *in vivo*. Μία εξέταση *in vitro* (IVIM) που διεξήχθη με BM305 μετασχηματισμένα με LVV κύτταρα μυελού των οστών ποντικού (BMCs) κατέδειξε ελάχιστο μεταλλαξιογόνο δυναμικό (Score Fitness $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Η ανάλυση σημείου εισαγωγής (ISA) μεταμοσχευμένων BMCs ποντικού και ανθρώπινων HSC CD34⁺ μετά τη μεταμόσχευση δεν κατέδειξε εμπλουτισμό για εισαγωγή σε ή κοντά σε γονίδια που σχετίζονται με καρκίνο. Διεξήχθη μελέτη φαρμακολογίας, βιοκατανομής, τοξικότητας και γονιδοτοξικότητας σε μοντέλο β-θαλασσαιμίας σε ποντικούς. Σε αυτήν τη μελέτη, δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικότητας, γονιδοτοξικότητας ή ογκογένεσης (ογκογονικότητα) που σχετίζονται με την εμφύτευση του BB305 LVV και καμία τοξικότητα που σχετίζεται με την παραγωγή γονιδίου β^{A-T87Q}-σφαιρίνη. Η ISA των BMC μετά τη μεταμόσχευση δεν κατέδειξε καμία προτιμώμενη ενσωμάτωση στην γειτονία ή εντός γονιδίων που συνδέονται κλινικά (για φορείς γ-ρετροϊού) είτε με κλωνική κυριαρχία είτε με λευχαιμία και δεν παρατηρήθηκε ουδεμία ένδειξη κλωνικής κυριαρχίας. Πρόσθετες μελέτες με ανθρώπινα HSC CD34⁺ που χορηγήθηκαν σε ανοσοανεπαρκή ποντίκια με μυελοαφαίρεση δεν κατέδειξαν τοξικότητα, ογκογονικότητα ή γονοτοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδοχών

Cryostor CS5
Νάτριο χλωριούχο

6.2. Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3. Διάρκεια ζωής

Κατεψυγμένο 1 έτος σε $\leq -140^\circ \text{C}$.
Μόλις αποψυχθεί: 4 ώρες κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C).

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε αέριας φάσης υγρό άζωτο στους $\leq -140^\circ \text{C}$ έως ότου είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση.

Κρατήστε τον/τους σάκο(ους) έγχυσης στην/στις μεταλλική(ές) κασέτα(ες).

Μην επαναψύχετε μετά την απόψυξη.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

20 ml σάκος(οι) έγχυσης φθοριοποιημένου αιθυλενο-προπυλενίου, κάθε ένας συσκευασμένος σε διαφανή θήκη μέσα σε μεταλλική κασέτα.

Το Zynteglo αποστέλλεται από την εγκατάσταση παρασκευής στην εγκατάσταση αποθήκευσης του κέντρου έγχυσης μέσα σε δοχείο αποστολής υπό ψύξη, το οποίο μπορεί να περιέχει πολλαπλές μεταλλικές κασέτες που προορίζονται για έναν ασθενή. Κάθε μεταλλική κασέτα περιέχει έναν σάκο έγχυσης με Zynteglo. Ένας ασθενής μπορεί να έχει πολλαπλούς σάκους έγχυσης.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ακτινοβολήση μπορεί να οδηγήσει σε απενεργοποίηση του προϊόντος.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικώς τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Zynteglo πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και προστασία των ματιών) για να αποφευχθεί πιθανή μετάδοση μολυσματικών ασθενειών

Προετοιμασία για την έγχυση

- Αφαιρέστε κάθε μεταλλική κασέτα από την αποθήκευση σε υγρό άζωτο και αφαιρέστε κάθε σάκο έγχυσης από την μεταλλική κασέτα.
- Βεβαιωθείτε ότι το Zynteglo είναι τυπωμένο στον σάκο έγχυσης.
- Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς ταιριάζει με τις μοναδικές πληροφορίες ταυτοποίησης ασθενούς που βρίσκονται στην τσάντα έγχυσης Zynteglo. Μην εγχύετε το Zynteglo εάν οι πληροφορίες που περιέχονται στην ετικέτα για τον ασθενή στον σάκο έγχυσης δεν ταιριάζουν με τον προοριζόμενο ασθενή.
- Υπολογίστε όλους τους σάκους έγχυσης και επιβεβαιώστε ότι κάθε σάκος έγχυσης είναι εντός της ημερομηνίας λήξης με το συνοδευτικό δελτίο πληροφοριών παρτίδας.
- Κάθε σάκος έγχυσης πρέπει να επιθεωρείται για οποιεσδήποτε παραβιάσεις της ακεραιότητας πριν από την απόψυξη και την έγχυση. Εάν διαταραχθεί ένας σάκος έγχυσης, ακολουθήστε τις τοπικές οδηγίες και επικαιρονήστε αμέσως με το Bluebird bio.

Ξεπάγωμα και χορήγηση

- Ξεπαγάστε το Zynteglo στους 37°C σε υδατόλουτρο ή ξηρό λουτρό. Η απόψυξη κάθε σάκου έγχυσης διαρκεί περίπου 2 έως 4 λεπτά. Μην ξεπερνάτε το φάρμακο. Μην αφήνετε το φαρμακευτικό προϊόν χωρίς επίβλεψη και μην βυθίζετε τις θύρες έγχυσης αν αποψυχθεί σε υδατόλουτρο.
- Μετά την απόψυξη, αναμίξτε το φάρμακο απαλά με το μασάζ του σάκου έγχυσης μέχρι όπου το περιεχόμενο είναι ομοιόμορφο. Εκθέστε την αποστειρωμένη θύρα στον σάκο έγχυσης τραβώντας το προστατευτικό κάλυμμα που καλύπτει τη θύρα.
- Πρόσβαση στον σάκο έγχυσης φαρμάκου και εγχύση σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες της θέσης χορήγησης για τη χορήγηση προϊόντων κυτταροθεραπείας. Μην χρησιμοποιείτε φίλτρο αίματος σε σειρά ή αντλία έγχυσης.
- Μην δοκιμάζετε, αλλάζετε ή ακτινοβολείτε το φαρμακευτικό προϊόν.
- Χρησιμοποιείτε κάθε σάκο έγχυσης του Zynteglo με ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα μικρότερο των 30 λεπτών. Εάν παρέχονται περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης, χορηγείτε τελειώς κάθε σάκο έγχυσης πριν προχωρήσετε στην απόψυξη και εγχύστε τον επόμενο σάκο.
- Εφαρμόστε το Zynteglo το συντομότερο δυνατόν και όχι περισσότερο από 4 ώρες μετά την απόψυξη. Ξεπλύνετε όλα τα Zynteglo που παραμένουν στον σάκο έγχυσης και σε οποιονδήποτε σχετικό σωλήνα με τουλάχιστον 50 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% για να εξασφαλίσετε ότι εισάγονται στον ασθενή όσο το δυνατόν περισσότερα κύτταρα.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για τη διάθεση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης για τα μη χρησιμοποιηθέντα φαρμακευτικά προϊόντα ή τα απόβλητα. Όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Zynteglo (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1367/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Μαΐου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Απρίλιος 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{HH μήνας EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. <και στον διαδικτυακό τόπο του {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)}>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική και περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Zynteglo σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού και ελεγχόμενου προγράμματος διανομής, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό και ελεγχόμενο πρόγραμμα διανομής έχει ως στόχο την παροχή πληροφοριών σχετικά με την ασφαλή χρήση του Zynteglo.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Zynteglo, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς / φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να χορηγήσουν ή / και να χρησιμοποιήσουν το Zynteglo έχουν πρόσβαση σε / έχουν εφοδιασθεί με το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο για διάδοση μέσω επαγγελματικών φορέων

- Εκπαιδευτικό υλικό γιατρού
- Πακέτο πληροφοριών για τους ασθενείς
- **Το εκπαιδευτικό υλικό του γιατρού** πρέπει να περιέχει:
 - ο Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
 - ο Οδηγό για επαγγελματίες υγείας
 - ο Οδηγό για τον χειρισμό και τον τρόπο χορήγησης.
- **Ο οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας** θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - ο Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις των παραγόντων κινητοποίησης και του παράγοντα μυελοαφαιρετικής προετοιμασίας.
 - ο Ο αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας μετά από μυελοαφαιρετική προετοιμασία πρέπει να αναφέρεται και να εξηγείται ρητά στον ασθενή.
 - ο Η θεραπεία με Zynteglo στις κλινικές δοκιμές συσχετίστηκε με καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης αιμορραγικών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΕ) και του χρόνου εμφύτευσης των αιμοπεταλίων. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις όσον αφορά τις αιμορραγικές συνέπειες της θρομβοκυταροπενίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων που δεν είναι εύκολα αναγνωρίσιμα, όπως η εσωτερική αιμορραγία.
 - ο Η θεραπεία με Zynteglo θεωρητικά σχετίζεται με τον κίνδυνο διεισδυτική μεταλλαξικότητα, ενδεχομένως οδηγώντας σε ανάπτυξη κακοήθειας. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για σημεία μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας και λεμφώματος και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση παρουσίας αυτών των σημείων.
 - ο Είναι απαραίτητη μια αρνητική ορολογική δοκιμασία για τον ιό HIV για να εξασφαλιστεί η αποδοχή υλικού αφαίρεσης για την παραγωγή του Zynteglo.
 - ο Ο δυνητικός κίνδυνος απώλειας ανταπόκρισης στη γονιδιακή θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ανεξαρτησίας της μετάγγισης ή να αυξήσει τις ανάγκες μετάγγισης σε ασθενείς που δεν έφθασαν στην ανεξαρτησία από τη μετάγγιση. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον ετήσια παρακολούθηση των τιμών των αιματολογικών παραμέτρων και των επιπέδων ολικής αιμοσφαιρίνης για παρακολούθηση της μυελοδυσπλασίας/λευχαιμίας/λεμφώματος και διατήρηση της αποτελεσματικότητας, αντίστοιχα.
 - ο Ο βραχυπρόθεσμος δυνητικός κίνδυνος θεραπείας με το Zynteglo αντιπροσωπεύει την αποτυχία της εμφύτευσης, η οποία πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση κυττάρων διάσωσης.
 - ο Την ανάγκη να εξηγηθεί και να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς κατανοούν:
 - τους πιθανούς κινδύνους θεραπείας με το Zynteglo
 - τα σημεία μυελοδυσπλασίας/λευχαιμίας/λεμφώματος και τι δράση θα πρέπει να αναληφθεί
 - το περιεχόμενο του οδηγού ασθενούς

- την ανάγκη προσκόμισης της κάρτας ειδοποίησης ασθενούς και της επίδειξής της σε κάθε επαγγελματία υγείας
 - την εγγραφή στο Μητρώο του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Το Αντικείμενο του Μητρώου και τον τρόπο εγγραφής των ασθενών.
- **Ο Οδηγός για τον χειρισμό και τον τρόπο χορήγησης για τους επαγγελματίες υγείας** θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Οδηγίες για τη λήψη και την φύλαξη του Zynteglo και τον τρόπο ελέγχου του Zynteglo πριν από τη χορήγηση
 - Οδηγίες για την απόψυξη του Zynteglo
 - Οδηγίες σχετικά με τον προστατευτικό εξοπλισμό και την επεξεργασία των διαρροών.
- **Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:
 - Φύλλο οδηγιών χρήσης
 - Οδηγό ασθενούς / φροντιστή
 - Κάρτα ειδοποίησης ασθενούς.
- **Ο οδηγός ασθενούς / φροντιστή** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Η θεραπεία με το Zynteglo θεωρητικά σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας. Σημεία μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας και λεμφώματος, και ανάγκη επείγουσας ιατρικής περίθαλψης σε περίπτωση παρουσίας αυτών των σημείων.
 - Κάρτα ειδοποίησης ασθενούς και την ανάγκη να τη φέρει μαζί του και να ενημερώνει οποιονδήποτε θεράποντα επαγγελματία υγείας ότι έχει υποβληθεί σε θεραπεία με το Zynteglo.
 - Ο δυνητικός κίνδυνος απώλειας ανταπόκρισης στη γονιδιακή θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ανεξαρτησίας από τη μετάγγιση ή να αυξήσει τις ανάγκες μετάγγισης σε ασθενείς που δεν έφθασαν στην ανεξαρτησία από τη μετάγγιση.
 - Τη σπουδαιότητα των ετήσιων ελέγχων τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο.
 - Η θεραπεία με Zynteglo σχετίζεται με τον κίνδυνο καθυστερημένης εμφύτευσης αιμοπεταλίων που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη τάση για αιμορραγία.
 - Σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και ανάγκη επικοινωνίας με τον γιατρό, εάν υπάρχουν συμπτώματα ασυνήθιστης ή παρατεταμένης αιμορραγίας ή οποιωνδήποτε άλλων σχετικών σημείων.
 - Εγγραφή στο Μητρώο φαρμακευτικών προϊόντων.
- **Η κάρτα ειδοποίησης ασθενούς** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καθυστερημένης εμφύτευσης αιμοπεταλίων, που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγίες, και θεωρητικούς κινδύνους.
 - Δήλωση ότι ο ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία με γονιδιακή θεραπεία και δεν έπρεπε να δωρίζει αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα.
 - Δήλωση ότι ο ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία με Zynteglo, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού παρτίδας (LOT) και της ημερομηνίας (ημερομηνιών) θεραπείας.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.
 - Πληροφορίες σχετικά με τη πιθανότητα ψευδούς θετικότητας ορισμένων εξετάσεων HIV που κυκλοφορούν στο εμπόριο λόγω του Zynteglo.
 - Στοιχεία επικοινωνίας όπου ένας επαγγελματίας υγείας μπορεί να λάβει περισσότερες πληροφορίες.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Zynteglo, υπάρχει ένα σύστημα που αποσκοπεί στον έλεγχο της διανομής στο Zynteglo πέραν του επιπέδου ελέγχου που διασφαλίζεται με τα συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Προτού συνταγογραφηθεί, κατασκευαστεί, διανεμηθεί και χρησιμοποιηθεί το προϊόν, πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες απαιτήσεις:

- Το Zynteglo θα είναι διαθέσιμο μόνο μέσω των εξειδικευμένων κέντρων θεραπείας της bluebird bio για τη διασφάλιση της ανιχνευσιμότητας των κυττάρων του ασθενούς και του παραγόμενου φαρμακευτικού προϊόντος μεταξύ του θεράποντος νοσοκομείου και της εγκατάστασης

παραγωγής. Η επιλογή των κέντρων θεραπείας θα πραγματοποιηθεί σε συνεργασία με τις εθνικές υγειονομικές αρχές, ανάλογα με την περίπτωση.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η καταλληλότητα των κριτηρίων αποδοχής, ο ΚΑΚ θα πρέπει να επανεκτιμήσει τα κριτήρια αποδοχής για χαρακτηριστικά που σχετίζονται με δοκιμές δραστηριότητας χρησιμοποιώντας δεδομένα αποδέσμευσης παρτίδων και κλινικά αποτελέσματα μετά από 6 μήνες παρακολούθησης 20 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εμπορικές παρτίδες.	Ενδιάμεση έκθεση: σε κάθε ετήσια ανανέωση Όταν 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παρακολούθηση 6 μηνών
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό και το πλαίσιο της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Zynteglo σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με εξαρτώμενη από τη μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) που δεν έχουν γονότυπο β ⁰ /β ⁰ , ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης βασισμένης σε δεδομένα από ένα μητρώο προϊόντων (REG-501) και να χρησιμοποιεί δεδομένα για ασθενείς με αλλογενή HSCT και συμβατότητα HLA από ένα καθιερωμένο ευρωπαϊκό μητρώο ως συγκριτική ομάδα.	Υποβολή πρωτοκόλλου: Δεκέμβριος 2020 Ενδιάμεσα αποτελέσματα: - σε κάθε ετήσια ανανέωση - Δεκέμβριος 2024 - Δεκέμβριος 2034 Τελικά αποτελέσματα: Q4 2039

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Zynteglo σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με εξαρτώμενη από τη μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) που δεν έχουν γονότυπο β ⁰ /β ⁰ , ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλλει ενδιάμεσα και τελικά δεδομένα για τη Μελέτη HGB-207	Ενδιάμεσα αποτελέσματα: σε κάθε ετήσια ανανέωση Τελικά αποτελέσματα: Δεκέμβριος 2021
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Zynteglo σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με εξαρτώμενη από τη μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) που δεν έχουν γονότυπο β ⁰ /β ⁰ , ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει ενδιάμεσα και τελικά δεδομένα από ασθενείς με σοβαρό μη β ⁰ /β ⁰ γονότυπο όπως IVS-I-110 που περιλαμβάνονται στη μελέτη HGB-212.	Ενδιάμεσα αποτελέσματα: σε κάθε ετήσια ανανέωση Τελικά αποτελέσματα: Δεκέμβριος 2021
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Zynteglo σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με εξαρτώμενη από τη μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) που δεν έχουν γονότυπο β ⁰ /β ⁰ , ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει ενδιάμεσα δεδομένα και τα αποτελέσματα παρακολούθησης 5ετίας για τη μελέτη LTF-303.	Ενδιάμεσα αποτελέσματα: σε κάθε ετήσια ανανέωση Τελικά αποτελέσματα: Δεκέμβριος 2024

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ – ΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΚΑΣΕΤΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
(betibeglogene autotemcel)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένας πληθυσμός εμπλουτισμένος σε αυτόλογα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα CD34⁺ που περιέχει αιματοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSC) που μετασχηματίζονται με φορέα λεντοϊού (LVV) που κωδικοποιεί το γονίδιο β^{A-T87Q}-σφαιρίνης με περιεκτικότητα 1,2-20 × 10⁶ κύτταρα/mL.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει Cryostor CS5 και νάτριο χλωριούχο

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

20 mL

Βλ. Φύλλο πληροφοριών παρτίδας για τον αριθμό των σάκων έγχυσης και τα CD34⁺ κύτταρα ανά kg για αυτόν τον ασθενή.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε φάση ατμού υγρού αζώτου στους $\leq -140^{\circ}\text{C}$ μέχρι να είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση. Κρατήστε τον/τους σάκο(ους) έγχυσης στην/στις μεταλλική(ές) κασέτα(ες). Μόλις αποψυχθεί μην επαναψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα. Το μη χρησιμοποιημένο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σε συμμόρφωση προς τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Ολλανδία
Τηλ.: +31 (0) 303 100 450
e-mail: medinfo@bluebirdbio.com

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1367/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικό ασθενούς:
COI ID:
Επώνυμο:
Όνομα:
Ημερομηνία γέννησης:
DIN:
Αρ. παρτίδας:
Αναγνωριστικό σάκου:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΣΑΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zynteglo 1.2-20 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
(betibeglogene autotemcel)
Για ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικό ασθενούς:
COI ID:
Επώνυμο:
Όνομα:
Ημερομηνία γέννησης:
DIN:
Αρ. παρτίδας:
Αναγνωριστικό σάκου:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Βλ. Φύλλο πληροφοριών παρτίδας για τον αριθμό των σάκων έγχυσης και τα CD34⁺ κύτταρα ανά kg
για αυτόν τον ασθενή.
20 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynteglo $1.2-20 \times 10^6$ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
(betibeglogene autotemcel)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το Zynteglo είναι ένας πληθυσμός εμπλουτισμένος σε γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα κύτταρα CD34⁺ που περιέχει αιματοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSC) που μετασχηματίζονται με φορέα λεντοϊού (LVV) που κωδικοποιεί το γονίδιο β^{A-T87Q}-σφαιρίνης.

3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Όνοματεπώνυμο (όνομα, επώνυμο):
Ημερομηνία γέννησης (ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ):
Βάρος στην πρώτη συλλογή (kg):
Αναγνωριστικό ασθενούς:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ/ΤΙΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗ(ΕΣ) ΠΑΡΤΙΔΑ(ΕΣ)

Η ακόλουθη παρτίδα κατασκευάστηκε και συμπεριλήφθηκε στη μεταφορά:

Αριθμός Παρτίδας / COI ID	DIN (Αναφέρετε όλες τις συλλογές)	Αριθμός σάκων έγχυσης	Αναγνωριστικό σάκου (Αναφέρετε κάθε σάκο έγχυσης)	Ισχύς ($\times 10^6$ κύτταρα/mL)	CD34 ⁺ κύτταρα ($\times 10^6$ CD34 ⁺ κύτταρα)	Ημερομηνία λήξης (ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ)

5. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Συνολικός αριθμός σάκων έγχυσης: ____
Δόση: {N,N} $\times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Zynteglo είναι 5.0×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg. Στις κλινικές μελέτες, έχουν χορηγηθεί δόσεις έως 20×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg.

6. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΦΥΛΑΞΤΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΤΕΙΤΕ ΝΑ ΤΟ ΕΧΕΤΕ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ ΤΟΥ ΖΥΝΤΕΓΛΟ.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για αυτόλογη χρήση μόνο.

7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φυλάσσετε σε αέριας φάσης υγρό άζωτο στους $\leq -140^{\circ}\text{C}$ έως ότου είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση. Διατηρείτε τον/τους σάκο(ους) έγχυσης στη/στις μεταλλική(ές) κασέτα(ες). Μόλις αποψυχθεί μην επαναψύχετε.

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Το μη χρησιμοποιημένο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σε συμμόρφωση προς τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

9. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΚΑΤΟΧΟΣ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Ολλανδία
e-mail: medinfo@bluebirdbio.com

10. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1367/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή ή τον φροντιστή
Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
betibeglogene autotemcel

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Θα σας δοθεί μία **Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς** η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε σχετικά με τη θεραπεία σας με το Zynteglo. Θα πρέπει να φέρετε την Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς μαζί σας ανά πάσα στιγμή και να την επιδεικνύετε στον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας όταν τους βλέπετε ή εάν εισαχθείτε στο νοσοκομείο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε οποιεσδήποτε περαιτέρω ερωτήσεις, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Διαβάστε την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zynteglo και ποια η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zynteglo
3. Πώς δίνεται το Zynteglo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zynteglo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zynteglo και ποια είναι η χρήση του

Το Zynteglo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρής γενετικής νόσου που ονομάζεται β-θαλασσαιμία (TDT) εξαρτώμενη από μεταγγιση, που περιλαμβάνει τη νόσο που είναι συχνά γνωστή ως μείζονα β-θαλασσαιμία σε άτομα ηλικίας 12 ετών και άνω. Οι άνθρωποι με αυτή την πάθηση δεν μπορούν να παράγουν αρκετή αιμοσφαιρίνη, μια πρωτεΐνη στο αίμα που μεταφέρει οξυγόνο. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με TDT δεν παράγουν αρκετό μέρος της αιμοσφαιρίνης που ονομάζεται βήτα-σφαιρίνη, εξαιτίας ενός γονιδιακού ελαττώματος. Λόγω αυτού του ελαττώματος, οι ασθενείς με TDT είναι αναιμικοί και χρειάζονται συχνές μεταγγίσεις αίματος για να επιβιώσουν.

Το Zynteglo είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται γονιδιακή θεραπεία. Είναι κατασκευασμένο ειδικά για κάθε ασθενή, χρησιμοποιώντας τα βλαστοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς (που λέγονται και αυτόλογα). Το Zynteglo λειτουργεί προσθέτοντας λειτουργικά αντίγραφα του γονιδίου βήτα-σφαιρίνης σε αυτά τα κύτταρα, έτσι ώστε ο ασθενής να μπορεί να παράγει αρκετή βήτα-σφαιρίνη για να αυξήσει την ολική αιμοσφαιρίνη, να βελτιώσει την αναιμία και να μεταφέρει περισσότερο οξυγόνο στον οργανισμό του. Αυτό μειώνει ή εξαλείφει την ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zynteglo

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zynteglo:

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν είστε έγκυος ή θηλάζετε

- έχετε προηγουμένως λάβει γονιδιακή θεραπεία με βλαστικά κύτταρα του αίματός σας
- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά των φαρμάκων που θα σας δοθούν για κινητοποίηση και χημειοθεραπεία (βλ. Παράγραφο 3).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Zynteglo.

Πριν από τη θεραπεία με το Zynteglo, θα σας χορηγηθούν φάρμακα που είναι γνωστά ως φάρμακο κινητοποίησης και φάρμακο χημειοθεραπείας (βλ. παραγράφους 3 και 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών).

Πριν από τη θεραπεία με το Zynteglo, ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι η καρδιά και το ήπαρ σας λειτουργούν σωστά, ώστε να μπορείτε να λάβετε με ασφάλεια θεραπεία με το Zynteglo.

Το Zynteglo παρασκευάζεται ειδικά για εσάς, χρησιμοποιώντας τα δικά σας βλαστοκύτταρα.

Αφού υποβληθείτε σε θεραπεία με Zynteglo, δεν θα είστε σε θέση να δωρίσετε αίμα, όργανα ή ιστούς στο μέλλον. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Zynteglo είναι φάρμακο γονιδιακής θεραπείας.

Η προσθήκη νέου γονιδίου στο DNA των βλαστικών κυττάρων του αίματός σας μπορεί θεωρητικά να προκαλέσει μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα, παρότι κανένας ασθενής δεν έχει αναπτύξει μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα σε κλινικές δοκιμές με Zynteglo. Μετά τη θεραπεία με Zynteglo, θα σας ζητηθεί να εγγραφείτε σε ένα μητρώο για τουλάχιστον 15 χρόνια ούτως ώστε να κατανοήσετε καλύτερα τις μακροχρόνιες δράσεις του Zynteglo. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τυχόν σημεία μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας ή λεμφώματος τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο.

Το Zynteglo παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας τμήματα του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) τα οποία έχουν τροποποιηθεί ώστε να μην μπορούν να προκαλέσουν μόλυνση από τον ιό HIV. Ο τροποποιημένος ιός χρησιμοποιείται για την εισαγωγή ενός λειτουργικού γονιδίου βήτα-σφαιρίνης στα βλαστικά κύτταρα του αίματός σας. Παρόλο που αυτό το φάρμακο δεν θα σας μεταδώσει λοίμωξη HIV, το να έχετε το Zynteglo στο αίμα σας μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα εξέτασης HIV με ορισμένες εμπορικές εργαστηριακές εξετάσεις που αναγνωρίζουν ένα κομμάτι HIV που χρησιμοποιείται για να παρασκευαστεί το Zynteglo. Εάν είστε θετικοί σε εξέταση για HIV μετά τη θεραπεία, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλεύτή σας.

Πριν από τη λήψη του Zynteglo θα σας χορηγηθεί χημειοθεραπεία, προκειμένου να αφαιρεθεί ο υφιστάμενος μυελός των οστών σας. Εάν το Zynteglo δεν μπορεί να χορηγηθεί έπειτα από χημειοθεραπεία ή αν τα τροποποιημένα βλαστοκύτταρα δεν παραμείνουν στον οργανισμό σας, ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει έγχυση των αρχικών βλαστικών κυττάρων αίματος που συλλέχθηκαν και αποθηκεύτηκαν πριν αρχίσει η θεραπεία (βλ. επίσης Παράγραφος 3, Πώς χορηγείται το Zynteglo).

Αφού λάβετε το Zynteglo, μπορεί να έχετε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Αυτό σημαίνει ότι το αίμα σας μπορεί να μην είναι σε θέση να πήξει τόσο καλά όπως το φυσιολογικό και μπορεί να είστε επιρρεπείς σε αιμορραγία. Πρέπει να λάβετε ιατρική βοήθεια εάν:

- χτυπήσετε το κεφάλι σας ή έχετε τραύμα στο κεφάλι
- έχετε συμπτώματα που μπορεί να οφείλονται σε εσωτερική αιμορραγία, όπως ασυνήθιστο στομαχικό πόνο ή πόνο στην πλάτη ή σοβαρή κεφαλαλγία
- έχετε μη φυσιολογικούς μώλωπες ή αιμορραγίες (όπως μώλωπες χωρίς τραυματισμό, αίμα στα ούρα σας, κόπρανα, έμετο ή βήχα).

Ο γιατρός σας θα σας πει πότε ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας θα επιστρέψει σε φυσιολογικά επίπεδα.

Άλλα φάρμακα και Zynteglo

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή ενδέχεται να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν πρέπει να λαμβάνετε υδροξυουρία (ένα φάρμακο για αιματολογικές διαταραχές) ή φάρμακα για HIV λοίμωξη τουλάχιστον ένα μήνα πριν υποβληθείτε σε κινητοποίηση έως τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση Zynteglo (βλέπε επίσης παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Zynteglo).

Θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε φάρμακα για να απομακρύνετε το σίδηρο από το σώμα σας (αποκαλούμενοι παράγοντες χηλώσης: δεφεροξαμίνη, δεφεριπρόνη ή/και δεφερασιρόζη) 7 ημέρες πριν ξεκινήσετε τη χημειοθεραπεία πριν από την έγχυση του Zynteglo (βλ. Παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Zynteglo). Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει εάν και πότε πρέπει να ξεκινήσετε τη λήψη αυτών των φαρμάκων μετά την έγχυση του Zynteglo.

Συζητήστε με το γιατρό σας εάν πρέπει να κάνετε εμβολιασμούς.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αν είστε γυναίκα, θα σας δοθεί ένα τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε την κινητοποίηση, πριν σας δοθεί χημειοθεραπεία και πριν από τη θεραπεία με το Zynteglo για να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος.

Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες και οι άνδρες που έχουν την ικανότητα να αποκτήσουν παιδί πρέπει να αρχίσουν να χρησιμοποιούν μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης πριν συλλεχθούν τα βλαστοκύτταρα του αίματος και να συνεχίσουν έως και τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη λήψη του Zynteglo. Στις αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης περιλαμβάνεται η ενδομήτριος συσκευή ή ένας συνδυασμός αντισυλληπτικών στόματος (γνωστά και ως το χάπι) και προφυλακτικά.

Το πρόσθετο γονίδιο από το Zynteglo δεν θα μεταφερθεί στα παιδιά σας. Τα παιδιά σας εξακολουθούν να κινδυνεύουν να κληρονομήσουν το αρχικό σας γονίδιο βήτα-σφαιρίνης.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zynteglo εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό αν τα συστατικά του Zynteglo μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Μπορεί να μην είναι πλέον δυνατόν να μείνετε έγκυος ή να γίνετε πατέρας μετά τη λήψη της χημειοθεραπείας. Εάν ανησυχείτε για το αν θα κάνετε παιδιά, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν από τη θεραπεία. Στις επιλογές μπορεί να περιλαμβάνεται η παροχή αναπαραγωγικού υλικού για αποθήκευση σε τράπεζα ιστών προς χρήση σε επόμενο χρόνο. Για τους άνδρες, αυτό μπορεί να είναι σπέρμα ή ορχικός ιστός. Για τις γυναίκες, μπορεί να είναι ωάρια (ωοκύτταρα) ή ωοθηλακικός ιστός.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zynteglo δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, τα φάρμακα που χορηγούνται για κινητοποίηση και χημειοθεραπεία ενδέχεται να προκαλέσουν ζάλη και κόπωση. Αποφύγετε την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων εάν αισθάνεσθε ζάλη, κόπωση ή αδιαθεσία.

Περιεχόμενο νατρίου

Αυτό το φάρμακο περιέχει 391-1564 mg νάτριο (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε δόση. Αυτό ισοδυναμεί με 20-78% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου από την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς δίνεται το Zynteglo

Το Zynteglo χορηγείται στάγδην (έγχυση) σε φλέβα. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε ειδικό νοσοκομείο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με TDT, χορηγώντας μοσχεύματα μυελού των οστών, και στη χρήση φαρμάκων γονιδιοθεραπείας.

Το Zynteglo μπορεί να παραχθεί μόνο εάν μπορεί να συλλεχθεί από το αίμα σας αρκετό από το σωστό είδος βλαστοκυττάρων αίματος (CD34⁺ βλαστοκύτταρα αίματος). Περίπου 2 μήνες πριν τη θεραπεία με Zynteglo, θα σας δοθεί ένα φάρμακο κινητοποίησης που θα μεταφέρει τα βλαστικά κύτταρα του αίματός σας από το μυελό των οστών σας στη ροή του αίματός σας. Τα βλαστικά κύτταρα αίματος μπορούν στη συνέχεια να συλλεχθούν από μια μηχανή που διαχωρίζει τα συστατικά του αίματος (μηχανή αφαίρεσης). Μπορεί να χρειαστεί περισσότερη από 1 ημέρα για τη συλλογή αρκετών βλαστοκυττάρων αίματος για να παρασκευαστεί το Zynteglo και να αποθηκευτούν ως κύτταρα αντικατάστασης αν το Zynteglo δεν μπορεί να χορηγηθεί ή δεν λειτουργεί.

Χρόνος	Τι γίνεται	Γιατί;
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Zynteglo	Δίδεται φάρμακο κινητοποίησης	Για να μετακινηθεί τα βλαστικά κύτταρα του αίματος από τον μυελό των οστών σας στη ροή του αίματός σας.
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Zynteglo	Συλλέγονται τα βλαστικά κύτταρα του αίματος	Για να κατασκευαστεί το Zynteglo και να λειτουργήσουν ως κύτταρα αντικατάστασης αν χρειαστεί.
Τουλάχιστον 6 ημέρες πριν από την έγχυση του Zynteglo	Ένα φάρμακο χημειοθεραπείας χορηγείται για 4 ημέρες σε ένα νοσοκομείο	Για να προετοιμάσει τον μυελό των οστών σας για θεραπεία με το Zynteglo.
Εκκίνηση της θεραπείας με Zynteglo	Το Zyntegol χορηγείται στάγδην (έγχυση) σε φλέβα. Αυτό θα γίνει σε νοσοκομείο και θα διαρκέσει λιγότερο από 30 λεπτά για κάθε σάκο έγχυσης. Ο αριθμός των σάκων θα διαφέρει ανά ασθενή.	Για να προστεθούν βλαστοκύτταρα αίματος που περιέχουν λειτουργικά αντίτυπα της βήτα-σφαιρίνης στον μυελό των οστών σας.
Μετά την έγχυση του Zynteglo	Θα παραμείνετε στο νοσοκομείο για περίπου 3-6 εβδομάδες	Όστε να αναρρώσετε και να σας παρακολουθήσουν έως ότου ο γιατρός σας να βεβαιωθεί ότι είναι ασφαλές να φύγετε από το νοσοκομείο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Zynteglo σχετίζονται με την κινητοποίηση και τη συλλογή βλαστοκυττάρων ή με το φάρμακο χημειοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε για την προετοιμασία του μυελού των οστών σας για θεραπεία με Zynteglo.

Θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας πιθανές παρενέργειες που οφείλονται στα φάρμακα για την κινητοποίηση και τη χημειοθεραπεία. Θα πρέπει επίσης να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών για αυτά τα φάρμακα.

Κινητοποίηση και συλλογή βλαστικών κυττάρων αίματος

Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες επέρχονται κατά τη διάρκεια ή εντός μερικών ημερών μετά την κινητοποίηση και τη συλλογή βλαστοκυττάρων αίματος αλλά μπορεί να επέλθουν αργότερα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν οι παρενέργειες γίνονται σοβαρές ή βαρείες.

Πολύ συχνές παρενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων, το οποίο μπορεί να μειώσει την ικανότητα του αίματος να πήζει
- οστικός πόνος
- μούδιασμα και πόνος στα χέρια και τα πόδια
- αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- κεφαλαλγία
- χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αιμορραγία
- χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- κοιλιακό άλγος
- οσφυαλγία
- οστικός ή μυϊκός πόνος
- θωρακικό άλγος ή δυσφορία
- άλλος πόνος
- διέγερση
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξέτασης αίματος (μείωση επιπέδων μαγνησίου και καλίου, υπερβολικό κιτρικό οξύ ή αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων)
- ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- μώλωπες, αιμορραγία ή πόνος στον καθετήρα ή το σημείο της ένεσης
- αντίδραση της θέσης ένεσης
- μώλωπες
- ζάλη, κόπωση
- δυσανεξία κεφαλής
- υπερβολική εφίδρωση
- γριπώδης συνδρομή
- οίδημα στα χείλη
- μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα των χεριών, των ποδιών ή των άκρων
- πυρετός
- εξάνθημα
- διάταση του σπλήνα, που μπορεί να οδηγήσει σε πόνο στο επάνω αριστερό τμήμα της κοιλιάς ή του αριστερού ώμου
- έμετος

Φάρμακα χημειοθεραπείας

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη λήψη χημειοθεραπείας. Συνήθως επέρχονται μέσα στις πρώτες ημέρες και αρκετές εβδομάδες μετά τη λήψη της χημειοθεραπείας, αλλά μπορούν να αναπτυχθούν επίσης πολύ αργότερα.

Πολύ συχνές (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πόνος στη δεξιά άνω κοιλιακή χώρα κάτω από τις πλευρές, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος, γρήγορη αύξηση του σωματικού βάρους, πρήξιμο των χεριών, των ποδιών και της κοιλιάς και δυσκολία στην αναπνοή. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής πάθησης του ήπατος που ονομάζεται νευροαποφρακτική νόσος.
- Παρατεταμένη αιμορραγία ή αιμορραγία χωρίς τραυματισμό, όπως ρινορραγίες, αιμορραγία από τα ούλα ή κοιλιακή αιμορραγία.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν οι παρενέργειες γίνονται σοβαρές ή βαρείες

Πολύ συχνές παρενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, ορισμένες φορές με πυρετό
- αύξηση ορισμένων ενζύμων στο αίμα που μπορεί να υποδείξει ένα πρόβλημα στο ήπαρ σας
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων, το οποίο μπορεί να μειώσει την ικανότητα του αίματος να πήζει
- ασυνήθιστη απώλεια ή αραίωση μαλλιών
- πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- πυρετός
- πόνος στο στόμα
- φλεγμονή στον λαιμό
- σκούρες κηλίδες στο δέρμα
- πόνος στο ορθό
- δυσκολία στον ύπνο
- μειωμένη όρεξη
- κεφαλαλγία
- κόπωση
- φαγούρα στο δέρμα
- πόνος και πρήξιμο του βλεννογόνου του πεπτικού σωλήνα από το στόμα ως τον πρωκτό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- απειλητική για τη ζωή φλεγμονώδης απόκριση σε λοίμωξη μαζί με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων
- καρδιακή ανεπάρκεια
- λοιμώξεις που μπορεί να σας κάνουν να νοιώθετε ότι ζεσταίνεστε, κρυώνετε ή ιδρώνετε
- μάζα στους πνεύμονες
- διάταση στην κοιλιακή χώρα
- διάταση στο ήπαρ
- δυσκολία στην αναπνοή
- κοιλιακό άλγος
- αιμορραγία και μωλωπισμός
- αίμα στα ούρα
- κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος
- μικρή σχισμή στον ιστό που περιβάλλει τον πρωκτό
- ζάλη ή αίσθημα έλλειψης ισορροπίας ή αίσθημα ότι ο χώρος περιστρέφεται
- προβλήματα μνήμης
- άγχος
- θετική δοκιμή για Aspergillus (πνευμονική νόσος που προκαλείται από μύκητες)
- αλλαγές και ανωμαλίες στον καρδιακό ρυθμό
- πόνος, που μπορεί να εκδηλώνεται στην πλάτη, τα οστά, το δέρμα, τα άκρα, τον πρωκτό ή τους μύες
- κοιλιακή λοίμωξη από ζυμομύκητες
- καούρα
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- χολόλιθοι
- βήχας
- διαταραγμένη αίσθηση γεύσης ή απώλεια γεύσης
- δυσκολία στην κατάποση
- οίδημα στο πρόσωπο
- αίσθηση κρύου
- υπερβολική ποσότητα νερού στον οργανισμό

- φλεγμονή ή μόλυνση των θυλάκων της τρίχας
- μείωση της ταχύτητας του αέρα που εξέρχεται από τους πνεύμονές σας
- δυσφορία στο στομάχι με ναυτία και έμετο
- φλεγμονή στο πεπτικό σύστημα
- ασθένεια των ούλων
- αιμορροΐδες
- λόξυγκας
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλή θερμοκρασία σώματος
- χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα
- πόνος στο στόμα, τον λαιμό ή τον λάρυγγα (φωνητικές χορδές)
- έλλειψη ενέργειας
- μη φυσιολογική εμμηνόρροια
- απώλεια της λειτουργίας ή μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών ή των όρχεων σας
- πρόωρη εμμηνόπαυση
- κηλίδες στο δέρμα λόγω αιμορραγίας κάτω από το δέρμα
- δέρμα που είναι αποχρωματισμένο, σκουρόχρωμο ή πιο σκούρο ή πιο ανοιχτό από το κανονικό
- υγρό μέσα ή γύρω από τον πνεύμονα
- εξάψεις
- αυξημένη συχνότητα ούρησης
- ξηρό δέρμα με κνησμό
- ξηρά χείλη
- εξάνθημα, μερικές φορές με αλλοιώσεις ή πύον
- δερματική φλεγμονή
- τριβή/γρατζουνιά στο δέρμα
- διαταραχή ιδρωτοποιών αδένων
- αντίδραση κατά τη μετάγγιση
- μείωση βάρους
- μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις
- αυξημένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα κύτταρα
- αλλαγές του μαγνησίου, του ασβεστίου, του καλίου, του φωσφορικού οξέος, της λευκοματίνης, των πρωτεϊνών, του νατρίου στο αίμα
- αλλαγή στην εξέταση αίματος για φλεγμονή
- περίσσεια οξέος στον οργανισμό που δεν αφαιρείται από τους νεφρούς
- αύξηση ή μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων
- χαμηλό αριθμό μη ώριμων (όχι πλήρως ανεπτυγμένων) ερυθρών αιμοσφαιρίων
- αύξηση των γυναικείων ορμονών
- μειωμένη τεστοστερόνη

Zynteglo

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή εντός μερικών ημερών μετά τη θεραπεία με το Zynteglo, αλλά μπορεί να συμβούν αργότερα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν οι παρενέργειες γίνονται σοβαρές ή βαρείες.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- στομαχόπονος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων, το οποίο μπορεί να μειώσει την ικανότητα του αίματος να πήζει
- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων
- δυσκολία στην αναπνοή
- θωρακικό άλγος που δεν οφείλεται σε καρδιακό πρόβλημα
- έξαψη (ερυθρότητα και αίσθημα ζέστης του δέρματος)
- πόνος στα πόδια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να αποθηκεύσετε το Zynteglo

Αυτές οι πληροφορίες προορίζονται μόνον για γιατρούς.

Καθώς αυτό το φάρμακο θα δοθεί από ειδικό γιατρό, το προσωπικό του νοσοκομείου είναι υπεύθυνο για την ορθή φύλαξη του φαρμάκου πριν και κατά τη διάρκεια της χρήσης του, καθώς και για την ορθή του απόρριψη.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην/στις επισήμανση(εις) του εξωτερικού περιέκτη και την/τις επισήμανση(εις) του σάκου έγχυσης.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία στους $\leq -140^{\circ}\text{C}$ για έως και ένα έτος. Μην αποψύξετε το προϊόν μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση. Μόλις αποψυχθεί φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C) και χρησιμοποιείτε εντός 4 ωρών.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Το μη χρησιμοποιημένο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σε συμμόρφωση προς τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zynteglo

- Η δραστική ουσία του Zynteglo αποτελείται από τα ίδια σας τα βλαστοκύτταρα που περιέχουν λειτουργικά αντίγραφα του γονιδίου βήτα-σφαιρίνης που μπορούν να μετρηθούν στο αίμα σας. Η συγκέντρωση είναι $1,2\text{-}20 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ (βλαστοκύτταρα αίματος) ανά χιλιοστόλιτρο.
- Τα άλλα συστατικά είναι ένα διάλυμα που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση κατεψυγμένων κυττάρων και νατρίου χλωριούχου. Βλ. παράγραφο 2, Περιεκτικότητα σε νάτριο.

Εμφάνιση του Zynteglo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zynteglo είναι μια διαυγής έως ελαφρά θολή, άχρωμη έως κίτρινη ή ροζ διασπορά κυττάρων που παρέχεται σε έναν ή περισσότερους διαφανείς σάκους έγχυσης, κάθε ένας συσκευασμένος σε διαφανή θήκη μέσα σε ένα κλειστό μεταλλικό δοχείο.

Το όνομα και η ημερομηνία γέννησής σας, καθώς και οι κωδικοποιημένες πληροφορίες που σας ταυτοποιούν ως ασθενή, τυπώνονται σε κάθε σάκο έγχυσης και σε κάθε μεταλλικό δοχείο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Ολλανδία

medinfo@bluebirdbio.com

Παρασκευαστής
Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH
Τηλ: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.
Τηλ: +39 029 475 9755 (800 728 026)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.
Τηλ: +30 21 0300 5938

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Τηλ: +31 (0) 303 100 450

France

bluebird bio (France) SAS
Tél: +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510)

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited
Τηλ: +44 (0) 207 660 0754
(0800-069-8046)

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél/Tel/Тел/Tlf/Simi/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> <και στο δικτυακό τόπο του {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)}>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Zynteglo αποστέλλεται από την εγκατάσταση παρασκευής στην εγκατάσταση αποθήκη του κέντρου έγχυσης σε περιέκτη μεταφοράς υπό ψύξη που μπορεί να περιέχει πολλαπλές μεταλλικές κασέτες που προορίζονται για έναν ασθενή. Κάθε μεταλλική κασέτα περιέχει έναν σάκο έγχυσης με Zynteglo. Ένας ασθενής μπορεί να έχει πολλαπλούς σάκους έγχυσης. Ο/οι σάκος(οι) έγχυσης πρέπει

να διατηρείται(ούνται) μέσα στη/στις μεταλλική(ές) κασέτα(ες) μέχρι να είναι έτοιμος(οι) να ξεπαγώσει(ουν) και να χρησιμοποιηθεί(ούν).

Βεβαιωθείτε ότι υπάρχει η ένδειξη Zynteglo τυπωμένη στον/στους σάκο(ους) έγχυσης. Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ασθενούς που βρίσκονται επάνω στον/στους σάκο(ους) έγχυσης και τη/τις μεταλλική(ές) κασέτα(ες) πριν από την έγχυση. Καταγράψτε όλους τους σάκους έγχυσης και επιβεβαιώστε ότι κάθε σάκος έγχυσης του Zynteglo βρίσκεται εντός της ημερομηνίας λήξης χρησιμοποιώντας το συνοδευτικό δελτίο πληροφοριών παρτίδας.

Επιθεωρήστε κάθε σάκο έγχυσης για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητάς του πριν από την απόψυξη και την έγχυση. Εάν διαταραχθεί ένας σάκος έγχυσης, ακολουθήστε τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης και να επικοινωνήσετε αμέσως με την Bluebird bio.

Το Zynteglo προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση.

Αφού αφαιρέσετε προσεκτικά την εξωτερική μεταλλική κασέτα, αποψύξτε κάθε σάκο έγχυσης στους 37°C σε υδατόλουτρο ή ξηρό λουτρό για περίπου 2-4 λεπτά. Μην αποψύχετε το φάρμακο υπερβολικά. Μην αφήνετε το φαρμακευτικό προϊόν χωρίς επίβλεψη και μην βυθίζετε σε υγρό τις θύρες έγχυσης εάν αποψυχθούν σε υδατόλουτρο. Μετά την απόψυξη, αναμίξτε απαλά το φαρμακευτικό προϊόν κάνοντας μαλάξεις στον σάκο έγχυσης έως ότου το περιεχόμενο να είναι ομοιόμορφο. Αποκαλύψτε την αποστειρωμένη θύρα στον σάκο έγχυσης τραβώντας το προστατευτικό κάλυμμα που καλύπτει τη θύρα. Βρείτε τον σάκο έγχυσης και κάντε την έγχυση σύμφωνα με τις συνήθειες διαδικασίες του κέντρου χορήγησης για τη χορήγηση προϊόντων κυτταροθεραπείας. Μην χρησιμοποιείτε φίλτρο αίματος σε γραμμή ή αντλία έγχυσης. Μην λαμβάνετε δείγμα, μεταβάλλετε ή ακτινοβολείτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Χορηγήστε κάθε σάκο έγχυσης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε χρονικό διάστημα μικρότερο από 30 λεπτά. Εάν παρέχονται περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης, χορηγήστε εξ ολοκλήρου κάθε σάκο έγχυσης πριν προχωρήσετε στην απόψυξη και έγχυση του επόμενου σάκου.

Το Zynteglo δεν πρέπει να επανακαταψυχθεί. Εγχύστε το συντομότερο δυνατό και όχι περισσότερο από 4 ώρες μετά την απόψυξη.

Ξεπλύνετε όλο το υπόλειμμα του Zynteglo που παραμένει στον σάκο έγχυσης και σε οποιονδήποτε σχετικό σωλήνα με τουλάχιστον 50 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% για να εξασφαλίσετε ότι εγχύονται στον ασθενή όσο το δυνατόν περισσότερα κύτταρα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα αίματος. Πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό και την απόρριψη υλικών ανθρώπινης προέλευσης που ισχύουν για αυτά τα υλικά.

Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που χειρίζονται το Zynteglo πρέπει να λαμβάνουν τις συνήθειες προφυλάξεις (χρήση γαντιών, προστατευτικού ρουχισμού και προστασίας των οφθαλμών) ώστε να αποφευχθεί η ενδεχόμενη μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων.

Οι επιφάνειες εργασίας και το υλικό που έχουν ενδεχομένως έρθει σε επαφή με το Zynteglo πρέπει να απολυμαίνονται με ένα απολυμαντικό τύπου ιοκτόνου σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.