

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1. Descripción general

Zynteglo (betibeglogén autotemcel) es una población enriquecida con células CD34⁺ autólogas genéticamente modificadas que contiene células progenitoras hematopoyéticas (CPH) transducidas con el vector lentiviral (LVV, por sus siglas en inglés) que codifica el gen de β^{A-T87Q}-globina.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

El producto terminado se compone de una o más bolsas de perfusión que contienen una dispersión de 1,2-20 × 10⁶ células/ml suspendida en una solución de crioprotector. Cada bolsa de perfusión contiene 20 ml de Zynteglo, aproximadamente.

La información cuantitativa relativa a la concentración, las células CD34⁺ y a la dosis del medicamento se proporciona en la etiqueta con la información del lote. La etiqueta con la información del lote se incluye en el interior de la tapa del recipiente criogénico para el transporte de Zynteglo.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada dosis contiene 391-1.564 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Una dispersión transparente a ligeramente turbia, de incolora a amarilla o rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zynteglo está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años y mayores con β-talasemia dependiente de transfusión (TDT) que no tienen un genotipo β⁰/β⁰, para quienes el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) es adecuado, pero no se dispone de un donante de CPH-antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) compatible emparentado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Zynteglo se debe administrar en un centro de tratamiento especializado, por un médico con experiencia en trasplante de CPH y en el tratamiento de pacientes con TDT.

Se espera que los pacientes se inscriban en un registro y se les hará un seguimiento en el registro para comprender mejor la seguridad y eficacia a largo plazo de Zynteglo.

Posología

La dosis mínima recomendada de Zynteglo es de $5,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg. En los estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 20×10^6 células CD34⁺/kg. La dosis mínima recomendada es la misma para los adultos y los adolescentes de 12 años y mayores.

Zynteglo está indicado para uso autólogo (ver sección 4.4) y solo se debe administrar una vez.

Movilización y aféresis

Los pacientes se deben someter a movilización de CPH, seguida de aféresis para obtener células madre CD34⁺ que se usarán para la fabricación del medicamento (ver sección 5.1, donde se describe la pauta de movilización utilizada en los estudios clínicos).

El número objetivo mínimo de células CD34⁺ que se recogerán es de 12×10^6 células CD34⁺/kg. Si la dosis mínima de Zynteglo de $5,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg no se alcanza después de la fabricación inicial del medicamento, el paciente se puede someter a uno o más ciclos adicionales de movilización y aféresis, separados por al menos 14 días, para obtener más células para una fabricación adicional.

Se requiere una reserva de células madre CD34⁺ de $\geq 1,5 \times 10^6$ células CD34⁺/kg (si se recogen por aféresis) o $> 1,0 \times 10^8$ NTC/kg (si se recolectan de la médula ósea). Estas células se deben obtener del paciente y criopreservarse antes del acondicionamiento mieloablativo y la perfusión de Zynteglo. La reserva podría ser necesaria para el tratamiento de rescate en caso de: 1) deterioro de Zynteglo después del inicio del acondicionamiento mieloablativo y antes de la perfusión de Zynteglo, 2) fallo de injerto primario, o 3) pérdida del injerto después de la perfusión de Zynteglo (ver sección 4.4).

Acondicionamiento anterior al tratamiento

El médico responsable del tratamiento debe confirmar que el trasplante de CPH es adecuado para el paciente antes de iniciar el acondicionamiento mieloablativo (ver sección 4.4).

Se debe administrar un acondicionamiento mieloablativo completo antes de la perfusión de Zynteglo (ver sección 5.1 para una descripción de la pauta mieloablativa utilizada en los estudios clínicos). Se recomienda que los pacientes mantengan un nivel de hemoglobina (Hb) ≥ 11 g/dl durante al menos 30 días previos a la movilización y durante el acondicionamiento mieloablativo. La quelación de hierro se debe detener al menos 7 días antes del acondicionamiento mieloablativo. Se recomienda la profilaxis para la enfermedad veno-oclusiva (EVO) hepática. Se debe considerar la administración de profilaxis para convulsiones (ver sección 5.1 para una descripción de la pauta profiláctica utilizada en los estudios clínicos).

El acondicionamiento mieloablativo no debe comenzar hasta que se haya recibido y almacenado el conjunto completo de bolsas de perfusión que conforman la dosis de Zynteglo en el centro de administración, y se haya confirmado la disponibilidad de la reserva.

Administración de Zynteglo

Para más información sobre la administración y manipulación de Zynteglo, ver forma de administración, a continuación, y la sección 6.6.

Tras la administración de Zynteglo

Se debe irradiar cualquier hemoderivado que se requiera durante los primeros 3 meses tras la perfusión de Zynteglo.

Tras la perfusión de Zynteglo puede ser necesario reiniciar la quelación de hierro y se debe basar en la práctica clínica (ver las secciones 4.5 y 5.1). La flebotomía se puede utilizar en lugar de la quelación de hierro, cuando sea adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Zynteglo no se ha estudiado en pacientes > 65 años de edad. El trasplante de CPH debe ser adecuado para un paciente con TDT que va a ser tratado con Zynteglo (ver sección 4.4). No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Zynteglo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Se debe evaluar si los pacientes presentan insuficiencia renal, definida como un aclaramiento de creatinina ≤ 70 ml/min/1,73 m², para asegurarse que el trasplante de CPH es adecuado. No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Zynteglo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe evaluar si los pacientes presentan insuficiencia hepática para asegurarse de que el trasplante de CPH es adecuado (ver sección 4.4.). No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zynteglo en niños < 12 años.

Pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV, por sus siglas en inglés)

No se ha estudiado Zynteglo en pacientes con VIH-1, VIH-2, HTLV-1 o HTLV-2. Es necesario que las pruebas serológicas para el VIH sean negativas con el fin de garantizar la aceptación del material de aféresis para la fabricación de Zynteglo. No se admitirá para la fabricación de Zynteglo material de aféresis de pacientes cuyas pruebas del VIH sean positivas.

Forma de administración

Zynteglo es solo para uso por vía intravenosa (ver sección 6.6, para obtener información detallada sobre la forma de administración).

Tras completar el ciclo de 4 días de acondicionamiento mieloablativo, debe haber un mínimo de 48 horas antes de la perfusión de Zynteglo.

Antes de la perfusión, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información única del paciente que aparece en la(s) bolsa(s) de perfusión de Zynteglo. El número total de bolsas de perfusión que se administrarán también se debe confirmar con la etiqueta con la información del lote (ver sección 4.4.).

La perfusión de Zynteglo se debe completar tan pronto como sea posible y no más de 4 horas después de la descongelación. Cada bolsa de perfusión se debe administrarse en menos de 30 minutos. En el caso de que se proporcione más de una bolsa de perfusión, se deben administrar todas las bolsas de perfusión. Se debe perfundir el volumen completo de cada bolsa de perfusión.

Se deben seguir los procedimientos habituales para el tratamiento de los pacientes después de un trasplante de CPH tras la perfusión con Zynteglo.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Tratamiento previo con terapia génica con CPH.

Se deben considerar las contraindicaciones para los fármacos de movilización y el fármaco para el acondicionamiento mieloablativo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Para garantizar la trazabilidad, el nombre del producto, el número de lote y el nombre del paciente tratado deben conservarse durante un periodo de 30 años.

Generales

Se deben considerar las advertencias y precauciones de los fármacos de movilización y el fármaco para el acondicionamiento mieloablativo.

Los pacientes tratados con Zynteglo no deben donar sangre, órganos, tejidos o células para trasplante en ningún momento en el futuro. Esta información se proporciona en la tarjeta de información para el paciente que se debe proporcionar al paciente después del tratamiento.

Zynteglo está destinado exclusivamente a uso autólogo y no debe administrarse a otros pacientes. Confirme que la identidad del paciente coincide con la información identificativa única individual que figura en la(s) bolsa(s) de perfusión y el/los cartucho(s) de metal de Zynteglo. No perfunda Zynteglo si la información de la etiqueta específica del paciente de la(s) bolsa(s) de perfusión o el/los cartucho(s) de metal no coincide con el paciente en cuestión.

Riesgos asociados con la TDT y la sobrecarga de hierro

Los pacientes con TDT experimentan sobrecarga de hierro debido a transfusiones crónicas de glóbulos rojos (GR) que pueden provocar daño terminal en un órgano. El trasplante de CPH con acondicionamiento mieloablativo no es adecuado para pacientes con TDT que tengan indicios de niveles muy elevados de hierro en el corazón, es decir, los pacientes con T2* cardíaca de < 10 ms en la imagen por resonancia magnética (IRM). Se debe realizar una IRM del hígado en todos los pacientes antes del acondicionamiento mieloablativo. Se recomienda que los pacientes con los resultados de la IRM que revelen un contenido de hierro en el hígado ≥ 15 mg/g se sometan a una biopsia de hígado para una evaluación adicional. Si la biopsia hepática demuestra fibrosis en puente, cirrosis o hepatitis activa, el trasplante de CPH con acondicionamiento mieloablativo no es adecuado.

Riesgo de la oncogénesis por inserción

En ensayos clínicos con Zynteglo no se han notificado casos de mielodisplasia, leucemia o linfoma en pacientes con TDT. No hay informes de mutagénesis por inserción mediada por el LVV que provocaran oncogénesis después del tratamiento con Zynteglo. No obstante, existe un riesgo teórico de mielodisplasia, leucemia o linfoma después del tratamiento con Zynteglo.

Para detectar indicios de mielodisplasia, leucemia o linfoma, se debe controlar a los pacientes al menos de forma anual (incluido hemograma completo) durante los 15 años posteriores al tratamiento con Zynteglo. Si se detecta mielodisplasia, leucemia o linfoma en pacientes que recibieron Zynteglo, se deben recoger muestras de sangre para análisis del sitio de integración.

Pruebas serológicas

Todos los pacientes deben ser sometidos a pruebas para detectar el VIH-1/2 antes de la movilización y aféresis para garantizar la aceptación del material de aféresis para la fabricación de Zynteglo (ver sección 4.2).

Interferencia en las pruebas del VIH

Es importante tener en cuenta que es probable que los pacientes que han recibido Zynteglo den positivo en los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el VIH debido a la inserción del provirus del LVV, lo que resulta en un falso positivo para el VIH. Por lo tanto, los pacientes que han recibido Zynteglo no se deben someter al cribado de infección por VIH usando un análisis basado en RCP.

Fallo del injerto medido por el prendimiento de neutrófilos

El tratamiento con Zynteglo implica la perfusión y el injerto de CPH CD34⁺ que se han modificado genéticamente *ex vivo* con LVV. En ensayos clínicos, ningún paciente presentó fallo del injerto de médula ósea, medido por el prendimiento de neutrófilos (N = 45). La mediana (mín., máx.) del prendimiento de neutrófilos se produjo en el día 21,0 (13, 38) tras la perfusión del medicamento. El fallo del prendimiento de neutrófilos es un riesgo a corto plazo, pero potencialmente grave, definido como la no consecución de 3 recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) consecutivos de ≥ 500 células/ μ l obtenidos en diferentes días hasta el día 43 después de la perfusión de Zynteglo. Los pacientes que experimenten un fallo del prendimiento de neutrófilos deben recibir tratamiento de rescate con las muestras de reserva (ver sección 4.2).

Retraso en el prendimiento de plaquetas

El prendimiento de plaquetas se define como 3 valores consecutivos de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ obtenidos en diferentes días después de la perfusión de Zynteglo, sin transfusiones de plaquetas administradas durante los 7 días inmediatamente anteriores al periodo de evaluación y durante este. Los pacientes con TDT tratados con Zynteglo que lograron el prendimiento de plaquetas tuvieron una mediana (mín., máx.) de prendimiento de plaquetas el día 42,0 (19, 191) en ensayos clínicos (N = 45). No se observó ninguna correlación entre la incidencia de hemorragia y el retraso en el prendimiento de plaquetas. Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de hemorragia hasta que se haya alcanzado la recuperación plaquetaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar indicios de trombocitopenia y hemorragia de acuerdo con las directrices habituales. Según criterio médico, se harán recuentos de plaquetas hasta alcanzar el prendimiento de plaquetas y la recuperación plaquetaria. Siempre que surjan síntomas clínicos indicativos de hemorragia se debe considerar de inmediato realizar un recuento de células sanguíneas y otros análisis pertinentes.

Uso de antirretrovirales e hidroxiurea

Los pacientes no deben tomar medicamentos antirretrovirales o hidroxiurea desde al menos un mes antes de la movilización hasta que hayan transcurrido al menos 7 días después de la perfusión de Zynteglo (ver sección 4.5). Si un paciente requiere antirretrovirales para la profilaxis del VIH, el inicio del tratamiento con Zynteglo, incluida la movilización y aféresis de células CD34⁺ mediante perfusión de Zynteglo, se debe retrasar hasta que haya podido descartarse adecuadamente una infección por el VIH conforme a las guías locales sobre pruebas de detección del VIH.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 391-1.564 mg de sodio por dosis, que equivalen al 20 %-78 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los pacientes no deben tomar medicamentos antirretrovirales o hidroxiurea desde al menos un mes antes de la movilización hasta que hayan transcurrido al menos 7 días después de la perfusión de Zynteglo (ver sección 4.4).

Se deben tener en cuenta las interacciones medicamentosas entre los quelantes de hierro y el fármaco de acondicionamiento mieloablativo. La administración de quelantes de hierro se debe interrumpir 7 días antes del inicio del acondicionamiento. Se debe consultar el Resumen de las Características del Producto (RCP) para el quelante de hierro y el fármaco de acondicionamiento mieloablativo para conocer las recomendaciones sobre la administración conjunta con sustratos CYP3A.

Algunos quelantes de hierro son mielosupresores. Después de la perfusión de Zynteglo, evite el uso de estos quelantes de hierro durante 6 meses. Si se requiere la quelación de hierro, considere la administración de quelantes de hierro no mielosupresores (ver las secciones 4.2 y 5.1).

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas. No se espera que Zynteglo interactúe con la familia de enzimas del citocromo P-450 hepático o los transportadores de fármaco.

No existe experiencia clínica con el uso de estimulantes de la eritropoyesis en pacientes tratados con Zynteglo.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con Zynteglo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay suficientes datos de exposición para proporcionar una recomendación precisa sobre la duración de la anticoncepción después del tratamiento con Zynteglo. Las mujeres en edad fértil y los hombres capaces de concebir un hijo deben utilizar un método anticonceptivo fiable (dispositivo intrauterino o combinación de anticonceptivos hormonales y de barrera) desde el inicio de la movilización hasta al menos 6 meses después de la administración de Zynteglo. Consulte el RCP del fármaco de acondicionamiento mieloablativo para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo efectivo en pacientes que se someten a acondicionamiento.

Embarazo

Antes del inicio de la movilización, se debe confirmar una prueba de embarazo en suero negativa y volver a confirmarse antes de los procedimientos de acondicionamiento y antes de la administración del medicamento.

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos.

No se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con Zynteglo. Zynteglo no debe utilizarse durante el embarazo debido al acondicionamiento mieloablativo (ver sección 4.3). Se desconoce si las células transducidas de Zynteglo tienen el potencial de transferirse en el útero al feto.

No existe la posibilidad de transmisión de la línea germinal del gen de la β^{A-T87Q} -globina después del tratamiento con Zynteglo, por lo tanto, la probabilidad de que la descendencia tenga una expresión somática general del gen de la β^{A-T87Q} -globina se considera insignificante.

Lactancia

Se desconoce si Zynteglo se excreta en la leche materna. No se ha estudiado el efecto de la administración de Zynteglo a madres en los bebés lactantes.

Zynteglo no se debe administrar a mujeres que están en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Zynteglo en la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina no se han evaluado en estudios con animales.

Se dispone de datos sobre el riesgo de infertilidad con el acondicionamiento mieloablativo. Por lo tanto, se recomienda, si es posible, crioconservar semen u óvulos antes del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zynteglo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Se debe tener en cuenta el efecto de los fármacos de movilización y el fármaco de acondicionamiento mieloablativo en la capacidad de conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Zynteglo se evaluó en 45 pacientes con TDT. La única reacción adversa grave atribuida a Zynteglo fue trombocitopenia (2, 2 %). Debido a la pequeña población de pacientes y el reducido tamaño de las cohortes, las reacciones adversas en la tabla a continuación no proporcionan una perspectiva completa sobre la naturaleza y la frecuencia de estos acontecimientos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la convención de frecuencia. Las frecuencias se define como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las Tablas 1, 2 y 3 son listas de las reacciones adversas atribuidas a la movilización/aféresis, el acondicionamiento mieloablativo y Zynteglo, respectivamente, experimentadas por pacientes con TDT en los ensayos clínicos con Zynteglo.

Tabla 1 Reacciones adversas atribuidas a la movilización/aféresis

Clasificación de órganos del sistema (System Organ Class, SOC)	Muy frecuentes (≥10 %)	Frecuentes (≥1 % - <10 %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Esplenomegalia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia	Hipopotasemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos		Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, neuropatía sensorial periférica	Mareos, molestias en la cabeza, parestesia
Trastornos cardiacos		Aleteo cardiaco
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipoxia, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, hinchazón de labios, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, parestesia bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo	Dolor de espalda, molestias musculoesqueléticas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, enfermedad de tipo gripal, molestias en el pecho, dolor en el pecho, reacción en el zona de inyección, hemorragia en la localización del catéter, cardenal en la localización del catéter, cardenal en la zona de la inyección, fatiga, dolor torácico no cardiaco, dolor en la localización del catéter, dolor en la zona de inyección, dolor en la zona de punción, dolor
Exploraciones complementarias		Magnesio en sangre disminuido
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Toxicidad por citrato, contusión, dolor asociado a procedimiento terapéutico

Tabla 2 Reacciones adversas atribuidas al acondicionamiento mieloablativo

SOC	Muy frecuentes (≥10 %)	Frecuentes (≥1 % - <10 %)
Infecciones e infestaciones		Sepsis neutropénica, infección sistémica, infección estafilocócica, neumonía, infección de las vías

SOC	Muy frecuentes (≥10 %)	Frecuentes (≥1 % - <10 %)
		respiratorias inferiores, infección de las vías urinarias, infección de la mucosa, celulitis, infección vaginal, erupción pustular, foliculitis, gingivitis, candidiasis vulvovaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia	Linfopenia, leucocitosis, recuento de monocitos disminuido, neutrofilia, concentración de hemoglobina media aumentada
Trastornos endocrinos		Hipogonadismo primario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipocalcemia, hipopotasemia, acidosis metabólica, sobrecarga de líquidos, retención de líquidos, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperfosfatemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, letargo, disgeusia, ageusia, deterioro de la memoria
Trastornos oculares		Hemorragia conjuntival
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipotensión, hematoma, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis, inflamación de la faringe	Hipoxia, masa pulmonar, disnea, derrame pleural, estertores, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, tos, dolor de laringe, hipo, dolor bucofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, vómitos, náuseas, diarrea, hemorragia gingival, estreñimiento, dolor abdominal, inflamación anal	Hemorragia anal, gastritis, inflamación gastrointestinal, distensión abdominal, en la zona superior del abdomen, fisura anal, dispepsia, disfagia, esofagitis, hemorroides, proctalgia, labios secos
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada	Colecistitis, colelitiasis, hepatomegalia, ictericia, transaminasas elevada, gamma-glutamilttransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, prurito, hiperpigmentación de la piel	Petequias, equimosis, dolor en la piel, púrpura palpable, trastorno de la pigmentación, prurito generalizado, púrpura, trastorno de las glándulas

SOC	Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Frecuentes ($\geq 1\% - < 10\%$)
		sudoríparas, urticaria, piel seca, exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor óseo, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		Hematuria, polaciuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia vaginal	Insuficiencia ovárica, menstruación irregular, menopausia prematura, aumento de la hormona foliculoestimulante, testosterona en sangre disminuida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, fatiga, inflamación de la mucosa	Edema facial, hipotermia, sensación de frío, dolor, xerosis
Exploraciones complementarias		Proteína C reactiva elevada, prueba de Aspergillus positiva, potasio en sangre disminuido, pérdida de peso, fosfatasa alcalina en sangre disminuida, magnesio en sangre disminuido, flujo espiratorio forzado disminuido, proteína total disminuida, albúmina en sangre disminuida, recuento de reticulocitos disminuido, porcentaje de reticulocitos disminuido
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción transfusional, abrasión cutánea

Tabla 3 Reacciones adversas atribuidas a Zynteglo

SOC	Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Frecuentes ($\geq 1\% - < 10\%$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia
Trastornos vasculares		Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico no cardíaco

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia

La hemorragia es una posible complicación de la trombocitopenia subsiguiente al acondicionamiento mieloablativo y al tratamiento con Zynteglo. La mayoría de todos los acontecimientos hemorrágicos

fueron no graves. Existe riesgo de hemorragia antes del prendimiento de plaquetas, y puede continuar después de este en los pacientes que presenten trombocitopenia continua.

Después del prendimiento de plaquetas, todos los pacientes mantuvieron niveles de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$. La mediana (mín., máx.) de los tiempos transcurridos hasta obtener recuentos plaquetarios sin ayuda $\geq 50 \times 10^9/l$ y $\geq 100 \times 10^9/l$ fueron de 51 (20, 268) días (N = 45) y 63,5 (20, 1231) días (N = 42), respectivamente (ver sección 4.4, donde figuran indicaciones para la vigilancia y el control de las plaquetas).

Enfermedad veno-oclusiva hepática

Se produjeron acontecimientos graves de EVO en el 11,1 % de los pacientes después del acondicionamiento mieloablativo; el 80 % de ellos no habían recibido profilaxis para la EVO. Todos los pacientes que experimentaron EVO recibieron tratamiento con defibrotida y se recuperaron. Los pacientes con TDT pueden tener un riesgo elevado de EVO después del acondicionamiento mieloablativo, comparado con otras poblaciones de pacientes.

Reacciones relacionadas con la perfusión de Zynteglo

Las reacciones relacionadas con la perfusión se trataron de forma previa según criterio del médico. Se observaron reacciones relacionadas con la perfusión de Zynteglo en el 13,3 % de los pacientes, y se produjeron en el día de la infusión de Zynteglo. Todas las reacciones se resolvieron y la mayoría fueron leves. Los acontecimientos incluyeron dolor abdominal, disnea, sofocos y dolor torácico no cardíaco en el 11,1 %, 22 %, 2,2 % y 2,2 % de los pacientes, respectivamente.

Población pediátrica

Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes de 12-17 años de edad son similares a las de los adultos, con la excepción de que la EVO y la pirexia se produjeron con más frecuencia en los adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos de estudios clínicos de sobredosis de Zynteglo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, código ATC: B06AX02

Mecanismo de acción

Zynteglo añade copias funcionales de un gen modificado de la β -globina en las CPH de los pacientes a través de la transducción de células CD34⁺ autólogas con BB305 LVV, abordando así la causa genética subyacente de la enfermedad. Después de la perfusión de Zynteglo, las CPH CD34⁺ transducidas se implantan en la médula ósea y se diferencian para producir ERI que contienen β^{A-T87Q} -globina biológicamente activa (una proteína β -globina modificada) que se combinarán con la α -globina para producir Hb funcional con β^{A-T87Q} -globina (HbA^{T87Q}). La β^{A-T87Q} -globina se puede

cuantificar con respecto a otras especies de globinas en sangre periférica con cromatografía líquida de alto rendimiento. La expresión de la β^{A-T87Q} -globina está diseñada para corregir el desequilibrio β/α -globina en las células eritroides de pacientes con TDT y tiene el potencial de aumentar la Hb total hasta niveles normales y eliminar la dependencia de transfusiones crónicas de ERI. Tras el éxito del injerto y de lograr la independencia de transfusión, se prevé que los efectos del producto sean de por vida.

Efectos farmacodinámicos

Todos los pacientes con TDT con un genotipo no- β^0/β^0 que recibieron Zynteglo con al menos 3 meses de seguimiento produjeron HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212). En los pacientes con al menos 6 meses de seguimiento, en general la HbA^{T87Q} aumentó de forma constante después de la perfusión de Zynteglo y de manera aproximada, se estabilizó, en el mes 6. Los pacientes presentaron una mediana (mín., máx.) de HbA^{T87Q} a los 6 meses de 4,901 (1,03, 9,59) g/dl en los estudios en fase I/II (N = 14, HGB-204 y HGB-205) y 9,409 (3,35, 10,60) g/dl en los estudios en fase III en curso (N = 16, HGB-207 y HGB-212).

Por lo general, la HbA^{T87Q} se mantuvo estable hasta el mes 24 con una mediana (mín., máx.) de 6,444 (1,10, 10,13) g/dl en los estudios en fase I/II finalizados (N = 14, HGB-204 y HGB-205) y 8,766 (0,89, 11,40) g/dl en los estudios en curso en fase III (N = 3, HGB-207). El HbA^{T87Q} siguió estable en el último seguimiento en el mes 60, demostrando una integración estable del gen de la β^{A-T87Q} -globina en las CPH a largo plazo y una expresión estable del gen de la β^{A-T87Q} -globina en las células de linaje eritroide.

Eficacia clínica

La eficacia se basó en 32 pacientes adultos y adolescentes con TDT y un genotipo no- β^0/β^0 tratados con Zynteglo (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (ver Tabla 4). En los estudios clínicos se incluyó a unos pocos pacientes con genotipos caracterizados por producción baja de β -globina endógena fenotípicamente similar a los pacientes con genotipo β^0/β^0 , como los pacientes homocigóticos para IVS-I-110 o IVS-I-5.

Tabla 4 Características al inicio de pacientes no β^0/β^0 con TDT ≥ 12 años de edad tratados con Zynteglo (estudios HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212 y LTF-303)

Estudio	Número total de pacientes (adultos jóvenes/adolescentes)	Edad, (años) mediana (mín., máx.)	Volúmenes de transfusión preinclusión (ml/kg/año), mediana (mín., máx.)	Frecuencia de las transfusiones preinclusión (número/año) mediana (mín., máx.)
HGB-205	4 (2)	adultos jóvenes/adolescentes*	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)	adultos/adolescentes*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

*No se proporciona el intervalo de edad para proteger la identidad de los pacientes.

β -talasemia dependiente de transfusión (TDT)

Se consideró que los pacientes presentaban dependencia de transfusión si tenían antecedentes de transfusiones de al menos 100 ml/kg/año de ERI o con ≥ 8 transfusiones de ERI por año en los 2 años anteriores a la inclusión. En ensayos clínicos, los pacientes recibieron una mediana (mín., máx.) del

volumen de transfusión de ERI de 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg/año y una mediana (mín., máx.) del número de transfusiones de ERI de 14,75 (10,0 39,5) por año.

Los adolescentes fueron excluidos de los estudios en fase III si tenían disponible un donante emparentado de CPH-HLA compatible. La mediana (mín., máx.) de la edad en los estudios fue de 19,0 (12, 34) años, el 56,3 % eran mujeres, el 59,4 % eran asiáticos y el 40,6 % eran de raza blanca/caucásica. Todos los pacientes tuvieron una puntuación funcional de Karnofsky/Lansky ≥ 80 y la mayoría (18/32, 56,3 %) tuvo una puntuación funcional de 100 al inicio. La T2* cardiaca al inicio fue de > 20 ms. La mediana (mín., máx.) de ferritina en suero al inicio fue de 3.778,7 (784, 22.517) pmol/l y la mediana (mín., máx.) de la concentración hepática de hierro fue de 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212).

Movilización y aféresis

A todos los pacientes se les administró G-CSF y plerixafor para movilizar las células madre antes del procedimiento de aféresis. La dosis prevista de G-CSF era de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en pacientes con bazo, y de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en pacientes sin bazo, administrada los días 1 a 5 de movilización, por la mañana. La dosis prevista de plerixafor era de 0,24 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$, administrada los días 4 y 5 de movilización, por la noche. Si se requería un tercer día de recogida, la administración de plerixafor y G-CSF se ampliaba hasta el día 6. La dosis de G-CSF se redujo a la mitad si el recuento de leucocitos (LEU) era $>100 \times 10^9/\text{l}$ antes del día de la aféresis. En la mayoría de los pacientes se obtuvo el número mínimo de células CD34⁺ para la fabricación de Zynteglo con 1 ciclo de movilización y aféresis.

Acondicionamiento previo al tratamiento

Se realizó a todos los pacientes un acondicionamiento mieloablativo con busulfano antes del tratamiento con Zynteglo. La dosis prevista de busulfano era de 3,2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ para pacientes ≥ 18 años como una perfusión i.v. diaria de 3 horas durante 4 días con un AUC_{0-24h} objetivo recomendado de 3.800-4.500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. La dosis prevista de busulfano era de 0,8 mg/kg para pacientes de 12-17 años de edad como una perfusión i.v. de 2 horas cada 6 horas durante un total de 16 dosis con un AUC_{0-6h} objetivo recomendado de 950-1.125 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Se utilizó el RCP del busulfano para obtener información sobre el método adecuado para la determinación de la administración de la dosis basada en el peso del paciente. Se realizaron ajustes en la dosis de busulfano en caso necesario según la monitorización farmacocinética.

La mediana (mín., máx.) de la dosis de busulfano fue de 3,50 (2,5, 5,0) $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (N = 32). El AUC_{0-24h} se midió durante el día 1 y se utilizó para determinar la dosis para el día 3; la mediana (mín., máx.) del área bajo la curva (area under the curve, AUC) diaria estimada fue de 4.394,5 (3.030, 9.087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N = 32). Todos los pacientes con genotipos no- β^0/β^0 recibieron profilaxis anticonvulsiva con agentes distintos de fenitoína antes de iniciar el busulfano. No se utilizó fenitoína como profilaxis anticonvulsiva, ya que se conoce bien su acción inductora de la glutatión-S-transferasa y del citocromo P450, con el consiguiente incremento de la aclaramiento del busulfano, además de por la amplia disponibilidad de anticonvulsivos eficaces que no afectan al metabolismo del busulfano.

En HGB-207 y HGB-212 la profilaxis para la EVO/síndrome de obstrucción sinusoidal hepático fue necesaria según la práctica hospitalaria con ácido ursodexosicólico o defibrotida.

Administración de Zynteglo

A todos los pacientes se les administró Zynteglo con una mediana (mín., máx.) de dosis de $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) células CD34⁺/kg como perfusión intravenosa (N = 32).

Después de la administración de Zynteglo

Un total del 31,1 % de los pacientes (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) recibieron G-CSF en los 21 días posteriores a la perfusión de Zynteglo. Sin embargo, no se recomendó el uso de G-CSF durante los 21 días posteriores a la perfusión de Zynteglo en los estudios de fase III.

Estudios HGB-204 y HGB-205

HGB-204 y HGB-205 fueron estudios de fase I/II abiertos, de un solo grupo y de 24 meses de duración que incluyeron a 22 pacientes con TDT tratados con Zynteglo (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), de los cuales 14 tenían un genotipo no- β^0/β^0 (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) y 8 tenían un genotipo β^0/β^0 en HGB-204. Todos los pacientes completaron HGB-204 y HGB-205 y se inscribieron para el seguimiento a largo plazo en el estudio LTF-303. La mediana (mín., máx.) de la duración del seguimiento de los pacientes con un genotipo no- β^0/β^0 fue de 44,63 (35,8, 61,3 meses). Todos los pacientes seguían vivos en el último seguimiento.

La variable principal fue la independencia de transfusión (IT) en el mes 24, definida como un promedio ponderado de Hb ≥ 9 g/dl sin transfusiones de ERI durante un periodo continuado de ≥ 12 meses en cualquier momento durante el estudio después de la perfusión de Zynteglo. De los pacientes con un genotipo no- β^0/β^0 , 11/14 (78,6 %, intervalo de confianza [IC] del 95 %, 49,2 %-95,3 %) lograron IT en el mes 24 (Tabla 5). Entre estos 11 pacientes, la mediana (mín., máx.) ponderada del promedio de Hb durante la IT fue de 10,51 (9,3, 13,2) g/dl (Tabla 5).

Todos los pacientes que han alcanzado IT en algún momento han mantenido la IT en el mes 36, con una duración mín., máx. de la IT de 28,3+, 57,6+ meses (N = 11). La mediana (mín., máx.) de tiempo hasta la última transfusión de ERI fue de 0,46 (0,2, 5,8) meses después de la perfusión de Zynteglo.

En los 3 pacientes que no lograron IT, se observaron reducciones del 100 %, 86,9 % y 26,8 % en la necesidad de volumen de transfusión y del 100 %, 85,3 % y 20,7 % en la frecuencia de transfusiones entre la visita del mes 6 y la del mes 24 comparado con sus niveles de transfusiones de ERI anteriores al estudio. Las reducciones del volumen y la frecuencia se mantuvieron en el último seguimiento en LTF-303.

La mediana (mín., máx.) de Hb total en el mes 6 para los pacientes que no habían recibido una transfusión durante los 60 días previos fue de 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N = 11). La Hb total se mantuvo estable en el mes 24 con una mediana (mín., máx.) de 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N = 12) y en el mes 36 con una mediana (mín., máx.) de 10,60 (7,8, 13,5) g/dl (N = 13).

Después de la perfusión de Zynteglo, la quelación de hierro del paciente se trató según criterio médico. De los 14 pacientes no- β^0/β^0 tratados en HGB-204 y HGB-205 que completaron el mes 6, 9 pacientes (64,3 %) refirieron que seguían usando quelación en el último seguimiento. Los 5 pacientes restantes (35,7 %) habían interrumpido la quelación de hierro; 4 de estos pacientes (28,6 %) habían interrumpido la quelación durante al menos 6 meses, y la mediana (mín., máx.) del tiempo desde la interrupción de la quelación hasta el último seguimiento de estos 4 pacientes se situaba en 26,40 (11,5, 42,2) meses. Además, de los 14 pacientes tratados, 3 pacientes de HGB-205 (21,4 %) recibieron flebotomía para eliminar el hierro. De los 11 pacientes que lograron IT, 4 pacientes (36,4 %) interrumpieron la quelación durante al menos 6 meses y 3 pacientes (27,3 %) recibieron flebotomía.

Al cabo de 48 meses después de la perfusión de Zynteglo para los pacientes que lograron IT, la mediana (mín., máx.) de descenso desde el inicio en los niveles de ferritina sérica fue del 70,00 % (39,2, 84,8) (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205). La mediana de descenso desde el inicio del contenido hepático de hierro fue del 62,50%, y osciló desde una reducción del 83,3 % hasta un incremento del 269,2 % (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205).

Estudios HGB-207 y HGB-212

HGB-207 y HGB-212 son estudios en curso en fase-III, abiertos, de un solo grupo y de 24 meses de duración que tienen previsto incluir a aproximadamente 39 adultos, adolescentes y niños con TDT (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), de los cuales 29 tienen un genotipo no- β^0/β^0 (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) y 10 tienen un genotipo β^0/β^0 en HGB-212. Estos estudios se llevan a cabo con una mejora de la transducción comparado con los estudios en fase-I/II, lo que resulta en un mayor número promedio de copias funcionales del transgén (β^{A-T87Q} -globina) integradas en las células CD34⁺ autólogas. Dieciocho adultos y adolescentes con TDT con un genotipo no- β^0/β^0 han sido tratados con Zynteglo en estudios en fase III (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) y la mediana (mín., máx.) de la duración del seguimiento fue de 15,92 (5,6, 26,3) meses. Todos los pacientes seguían vivos en el último seguimiento.

La variable principal fue la independencia de transfusión (IT) en el mes 24, definida como un promedio ponderado de Hb ≥ 9 g/dl sin transfusiones de ERI durante un periodo continuado de ≥ 12 meses en cualquier momento durante el estudio después de la perfusión de Zynteglo. Diez pacientes son evaluables para la evaluación de IT. De estos, 9/10 (90,0 %, IC del 95 %, 55,5-99,7 %) lograron IT en el último seguimiento. Entre estos 9 pacientes, la mediana (mín., máx.) ponderada del promedio de Hb durante la IT fue de 12,22 (11,4, 12,8) g/dl (Tabla 5).

Todos los pacientes que han alcanzado IT la han mantenido, con una duración de IT mín., máx. de 12,1+, 21,3+ meses (N = 9). La mediana (mín., máx.) del tiempo hasta la última transfusión de ERI fue de 1,08 (0,5, 2,2) meses después de la perfusión de Zynteglo.

Para el único paciente que no consiguió IT, se observó una reducción del 51,5 % en la necesidad de volumen de transfusión y una reducción del 43,4 % en la frecuencia de transfusiones entre el mes 12 y el mes 24 comparado con sus niveles de transfusiones de ERI anteriores al estudio.

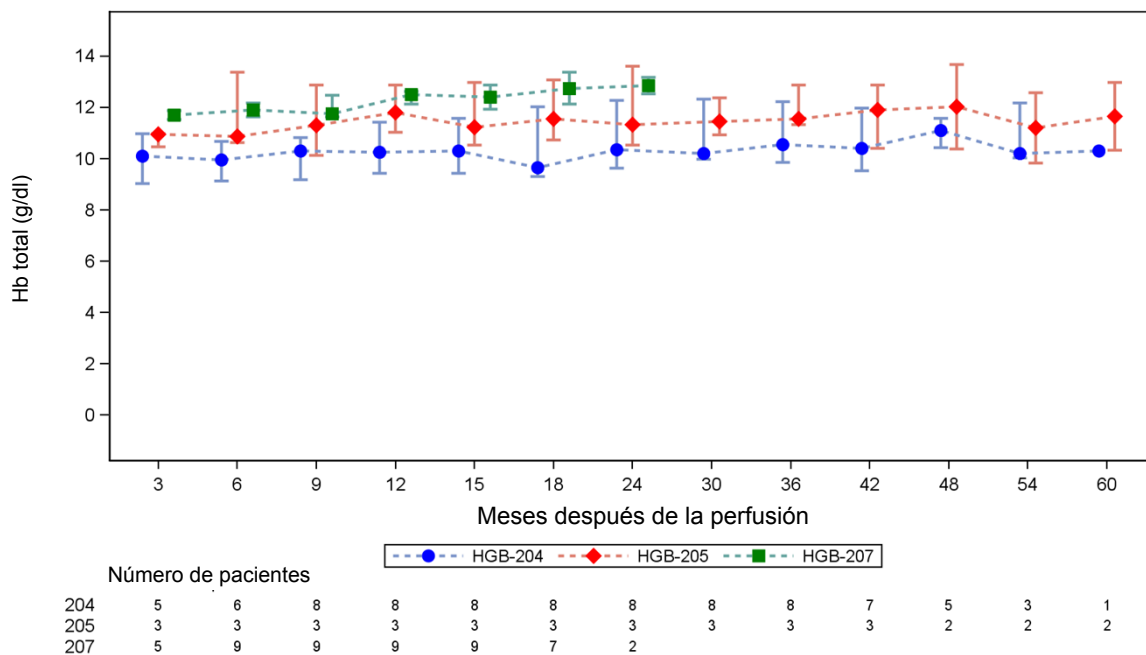
La mediana (mín., máx.) de Hb total en el mes 6 para los pacientes que no habían recibido una transfusión durante los 60 días previos fue de 11,85 (8,4, 13,3) g/dl (N = 18). La Hb total permaneció estable en el mes 24 con una mediana (mín., máx.) de 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (N = 2).

Después de la perfusión de Zynteglo, la quelación de hierro del paciente trato a según criterio médico. De los 18 pacientes no- β^0/β^0 tratados en HGB-207 y HGB-212 que completaron el mes 6, 5 pacientes (27,8 %) refirieron que seguían usando quelación en el último seguimiento. Los 13 pacientes restantes (72,2 %) habían interrumpido la quelación de hierro, de los cuales 9 pacientes (50,0 %) habían interrumpido la quelación durante al menos 6 meses, con una mediana (mín., máx.) del tiempo desde la interrupción de la quelación hasta el último seguimiento de 16,89 (6,9, 25,4) meses en estos 9 pacientes. Además, de los 18 pacientes tratados, 5 pacientes de HGB-207 (27,8 %) recibieron flebotomía para eliminar el hierro. De los 9 pacientes que lograron IT, 6 pacientes (66,7 %) interrumpieron la quelación durante al menos 6 meses y 2 pacientes (22,2 %) recibieron flebotomía.

Se llevaron a cabo análisis exploratorios para evaluar la resolución de la diseritropoyesis, principal característica fisiopatológica de la TDT, en la médula ósea. Las biopsias de médula ósea obtenidas antes del tratamiento eran compatibles con un diagnóstico de TDT, lo que incluía una proporción de mieloides/eritroides baja (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212), dato indicativo de hiperplasia eritroide. En 9 pacientes que lograron IT y se sometieron a una evaluación de la médula ósea en el mes 12, las proporciones mieloides/eritroides aumentaron desde una mediana (mín., máx.) de 0,2 (0,1 a 0,7) al inicio hasta una mediana (mín., máx.) de 0,83 (0,6 a 1,9) en el mes 12 después de la perfusión de Zynteglo, lo que indica que este fármaco mejora la eritropoyesis en pacientes con TDT.

Resultados generales

Figura 1 Mediana de la hemoglobina total a lo largo del tiempo en pacientes con TDT no- β^0/β^0 tratados con Zynteglo que han logrado independencia de transfusión (estudios HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Las barras representan rangos intercuartílicos.

La Hb total representa a los pacientes sin transfusiones agudas o crónicas de ERI en los 60 días previos a la fecha de la medición.

Tabla 5 Resultados de la eficacia para pacientes con TDT no- β^0/β^0 tratados con Zynteglo (estudios HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} a los 6 meses (g/dl) n mediana (mín., máx.)	HbA ^{T87Q} a los 24 meses (g/dl) n mediana (mín., máx.)	Hb a los 6 meses* (g/dl) n mediana (mín., máx.)	Hb a los 24 meses* (g/dl) n mediana (mín., máx.)	IT** n/N^ (%) [IC del 95 %]	PP de Hb durante IT (g/dl) n mediana (mín., máx.)	Duración de IT (meses) n mediana (mín., máx.)
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 NA (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 NA (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 %) [45,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NA (12,1+, 21,3+)

HbA^{T87Q} a los 6 meses (g/dl) n mediana (mín., máx.)	HbA^{T87Q} a los 24 meses (g/dl) n mediana (mín., máx.)	Hb a los 6 meses* (g/dl) n mediana (mín., máx.)	Hb a los 24 meses* (g/dl) n mediana (mín., máx.)	IT** n/N [^] (%) [IC del 95 %]	PP de Hb durante IT (g/dl) n mediana (mín., máx.)	Duración de IT (meses) n mediana (mín., máx.)
HGB-212						
3 10,094 (5,06, 10,33)	NP***	3 12,10 (8,5, 12,2)	NP***	NP***	NP***	NP***

*Pacientes que no han recibido transfusiones en los 60 días anteriores.

**Independencia de transfusión (IT): un promedio ponderado de Hb \geq 9 g/dl sin transfusiones de ERI durante un periodo continuado de \geq 12 meses en cualquier momento durante el estudio después de la perfusión del medicamento.

***Actualmente no hay ningún paciente evaluable para estas variables.

N[^] representa el número total de pacientes evaluables para IT, definidos como los pacientes que han completado su estudio original (es decir, 24 meses de seguimiento) o han logrado IT, o no lograrán IT en su estudio original.

NA = no alcanzado. NP = no procede. Hb = Hb total. PP de Hb = promedio ponderado de Hb.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zynteglo en uno o más grupos de la población pediátrica en la β -talasemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Zynteglo es un medicamento de terapia génica autóloga de células autólogas que se han modificado genéticamente *ex vivo*. La naturaleza de Zynteglo es tal que los estudios convencionales de farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación no son aplicables.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios convencionales de mutagenicidad, carcinogénesis y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

La farmacología, toxicología y genotoxicidad del LVV BB305 utilizado para la transducción en la fabricación de Zynteglo se evaluaron *in vitro* e *in vivo*. Un ensayo de inmortalización *in vitro* (IVIM, por sus siglas en inglés) realizado con células de médula ósea (CMO) de ratón transducidas con el LVV BB305 mostró un potencial mutagénico mínimo (puntuación de idoneidad $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Los análisis del sitio de inserción (ISA, por sus siglas en inglés) de CMO de ratón y CPH CD34⁺ humanas transducidas antes del trasplante no mostraron ningún enriquecimiento para la inserción en o cerca de los genes relacionados con el cáncer. Se realizó un estudio de farmacología, biodistribución, toxicidad y genotoxicidad en un modelo murino de β -talasemia. En este estudio, no hubo indicios de toxicidad, genotoxicidad u oncogénesis (tumorigenicidad) relacionados con la integración del LVV BB305, ni toxicidad relacionada con la producción de β^{A-T87Q} -globina. Los ISA de las CMO posteriores al trasplante no demostraron ninguna integración preferente en la proximidad de o en los genes asociados

clínicamente (para vectores retrovirales gamma) con dominancia clonal o leucemia, y no se observó ningún indicio de dominancia clonal. Estudios adicionales con CPH CD34⁺ humanas administradas a ratones inmunodeficientes sometidos a mieloablación no demostraron toxicidad, tumorigenicidad ni genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cryostor CS5
Cloruro de sodio

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Congelado: 1 año a ≤ -140 °C.

Una vez descongelado: un máximo de 4 horas a temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en fase de vapor de nitrógeno líquido a ≤ -140 °C hasta que esté listo para su descongelación y administración.

Mantener la(s) bolsa(s) de perfusión en el cartucho de metal.

No volver a congelar después de la descongelación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsa(s) de perfusión de 20 ml de etileno propileno fluorado, cada una envasada en una bolsa transparente dentro de un cartucho de metal.

Zynteglo se traslada desde la planta de fabricación hasta las instalaciones de almacenamiento del centro de perfusión en un recipiente criogénico, que puede contener varios cartuchos de metal destinados para un solo paciente. Cada cartucho de metal contiene una bolsa de perfusión con Zynteglo. Un paciente puede tener varias bolsas de perfusión.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La irradiación podría dar lugar a la inactivación del producto.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

- Este medicamento contiene células sanguíneas humanas genéticamente modificadas. Los profesionales sanitarios que manipulen Zynteglo deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa protectora y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación de la perfusión

- Saque cada cartucho de metal del almacenamiento en nitrógeno líquido y cada bolsa de perfusión del cartucho de metal.
- Confirme que Zynteglo está impreso en la(s) bolsa(s) de perfusión.

- Confirme que la identidad del paciente coincide con la información única de identificación del paciente ubicada en la(s) bolsa(s) de perfusión de Zynteglo. No perfunda Zynteglo si la información que aparece en la etiqueta específica del paciente en la bolsa de perfusión no coincide con el paciente en cuestión.
- Haga un recuento de todas las bolsas de perfusión y confirme que cada bolsa de perfusión está dentro de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de información del lote adjunta.
- Se debe inspeccionar cada bolsa de perfusión para detectar cualquier pérdida de integridad antes de la descongelación y la perfusión. Si una bolsa de perfusión está afectada, siga las pautas locales y póngase en contacto con bluebird bio inmediatamente.

Descongelación y administración

- Descongele Zynteglo a 37 °C en un baño de agua o un baño seco. Cada bolsa de perfusión tarda en descongelarse de 2 a 4 minutos, aproximadamente. No descongele en exceso el medicamento. No deje el medicamento sin vigilancia y no sumerja los tubos de perfusión si se descongela en un baño de agua.
- Después de la descongelación, mezcle el medicamento masajeando suavemente la bolsa de perfusión hasta que todo el contenido esté uniforme. Exponga el tubo estéril de la bolsa de perfusión retirando el envoltorio protector que cubre el tubo.
- Acceda a la bolsa de perfusión del medicamento y perfunda según los procedimientos habituales del centro para la administración de productos para terapias celulares. No utilice un filtro en línea de sangre ni una bomba de perfusión.
- No muestree, altere ni irradie el medicamento.
- Administre cada bolsa de perfusión de Zynteglo mediante perfusión intravenosa durante un periodo de menos de 30 minutos. Si se proporciona más de una bolsa de perfusión, administre cada bolsa de perfusión por completo antes de proceder a la perfusión y descongelación de la siguiente bolsa.
- Perfunda Zynteglo tan pronto como sea posible y no más de 4 horas después de la descongelación. Enjuague todo el Zynteglo que quede en la bolsa de perfusión y los tubos asociados con al menos 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % para asegurarse de que se perfunden al paciente todas las células posibles.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento contiene células genéticamente modificadas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto se realizará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano. Todos los materiales que hayan estado en contacto con Zynteglo (desechos sólidos y líquidos) se deben manipular y eliminar como desechos potencialmente infecciosos de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1367/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29 Mayo 2019

Fecha de la última renovación: 28 Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{DD/mes/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALEMANIA

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Previo al lanzamiento de Zynteglo en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa informativo y de distribución controlada, incluidos los medios de comunicación, los medios de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El programa informativo y de distribución controlada pretende proporcionar información sobre el uso seguro de Zynteglo.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice Zynteglo, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que esté previsto que receten, dispensen o utilicen Zynteglo tengan acceso o reciban, para su difusión a través de canales profesionales, el paquete informativo siguiente:

- Material informativo para el médico
- Material informativo para el paciente
- **El material informativo para el médico** debe incluir:
 - Ficha técnica o Resumen de las características del producto
 - Guía para profesionales sanitarios
 - Guía de manipulación y método de administración
- **La Guía para profesionales sanitarios** contendrá los elementos claves siguientes:
 - Se deben contemplar las advertencias y precauciones de los agentes de movilización y del agente de acondicionamiento mieloablatoivo.
 - Al paciente se le debe mencionar explícitamente y explicar el riesgo elevado de neoplasia tras el acondicionamiento mieloablatoivo.
 - El tratamiento con Zynteglo en ensayos clínicos se asoció a un retraso en el prendimiento plaquetario. No se observó ninguna correlación entre la incidencia de acontecimientos adversos (AA) hemorrágicos y el tiempo hasta el prendimiento plaquetario. Es preciso adoptar precauciones sobre las consecuencias hemorrágicas de la trombocitopenia. Los pacientes deben ser conscientes del riesgo de acontecimientos hemorrágicos que no son detectables fácilmente, como la hemorragia interna.
 - El tratamiento con Zynteglo se asocia, en teoría, al riesgo de mutagénesis por inserción, lo que puede dar lugar al desarrollo de neoplasia maligna. A todos los pacientes se les debe informar sobre los signos de mielodisplasia, leucemia y linfoma y de la necesidad de obtener atención médica urgente si estos signos están presentes.
 - Es necesaria una prueba serológica para VIH negativa con el fin de garantizar la aceptación del material de aféresis para la fabricación de Zynteglo.
 - El riesgo potencial de pérdida de respuesta a la terapia génica puede dar lugar a la pérdida de independencia de transfusión o incrementar las necesidades de transfusión de los pacientes que no hayan logrado la independencia de transfusión.
 - A todos los pacientes se les deben realizar al menos controles anuales de recuentos sanguíneos completos y de niveles de hemoglobina total, para controlar la mielodisplasia, leucemia/linfoma y el mantenimiento de la eficacia, respectivamente.
 - El riesgo potencial a corto plazo del tratamiento con Zynteglo representa un fallo del injerto, que se tratará mediante la administración de células de rescate.
 - La necesidad de explicar y de asegurarse de que el paciente comprenda:
 - los posibles riesgos del tratamiento con Zynteglo
 - los signos de mielodisplasia, leucemia/linfoma y qué medidas adoptar
 - el contenido de la guía del paciente
 - la necesidad de llevar consigo la tarjeta de información para el paciente y de mostrársela a todos los profesionales sanitarios
 - la inscripción en el Registro del medicamento
 - El alcance del Registro y cómo incluir a los pacientes

- **La Guía de manipulación y método de administración para los profesionales sanitarios** debe contener los puntos claves siguientes:
 - Instrucciones sobre la recepción y conservación de Zynteglo y cómo comprobar este antes de la administración
 - Instrucciones sobre la descongelación de Zynteglo
 - Instrucciones sobre el equipo protector y el tratamiento de los derrames

- **El paquete de información para el paciente** debe contener:
 - Prospecto
 - Una guía para el paciente/cuidador
 - Una tarjeta de información para el paciente

- **La guía para el paciente/cuidador** deberá contener los mensajes claves siguientes:
 - El tratamiento con Zynteglo se asocia en teoría al riesgo de desarrollo de neoplasia maligna. Signos de mielodisplasia, leucemia y linfoma y la necesidad de obtener atención médica urgente si estos signos están presentes.
 - Tarjeta de información para el paciente y la necesidad de que la lleve consigo y de que indique a cualquier profesional sanitario que le atienda que está recibiendo tratamiento con Zynteglo.
 - El posible riesgo de pérdida de respuesta a la terapia génica puede dar lugar a una pérdida de la independencia de transfusión o a un aumento de las necesidades de transfusión para los pacientes que no hayan logrado dicha independencia de transfusión.
 - La importancia de las revisiones anuales al menos una vez al año.
 - El tratamiento con Zynteglo se asocia al riesgo de retraso en el prendimiento plaquetario que puede dar lugar a una mayor tendencia a las hemorragias.
 - Signos y síntomas de las hemorragias y la necesidad de ponerse en contacto con el médico en caso de que aparezca algún signo de hemorragias inusuales o prolongadas o cualquier otro signo relevante.
 - Inscripción en el Registro del medicamento.

- **La tarjeta de información para el paciente** debe contener los mensajes claves siguientes:
 - Información del riesgo de retraso del prendimiento plaquetario, lo que puede dar lugar a hemorragias, y los riesgos teóricos.
 - Información de que el paciente ha recibido tratamiento con terapia génica y que no debe donar sangre, órganos, tejidos ni células.
 - Información de que el paciente ha recibido tratamiento con Zynteglo, incluyendo el número de LOTE y las fechas de tratamiento.
 - Detalles sobre la notificación de efectos adversos.
 - Información de que debido a Zynteglo existe la posibilidad de falsos positivos en ciertas pruebas de VIH comerciales.
 - Datos de contacto que permitan a un profesional sanitario recibir información adicional.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice Zynteglo haya un sistema dirigido a controlar la distribución de Zynteglo más allá del nivel de control que garanticen las medidas rutinarias de minimización de los riesgos. Será necesario reunir los requisitos siguientes para poder recetar, fabricar, dispensar y utilizar el producto:

- Zynteglo solo estará disponible a través de los centros de tratamiento cualificados de bluebird bio para garantizar la rastreabilidad de las células del paciente y del medicamento fabricado entre el hospital del tratamiento y el centro de fabricación. La selección de los centros de tratamiento se llevará a cabo en colaboración con las autoridades sanitarias nacionales según corresponda.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Con el fin de confirmar mejor la idoneidad de los criterios de aceptación, el TAC debe reevaluar dichos criterios para los atributos relacionados con las pruebas de potencia utilizando los datos de la liberación de los lotes y los resultados clínicos después de un seguimiento de 6 meses en 20 pacientes tratados con lotes comerciales.</p>	<p>Informe provisional: en cada renovación anual</p> <p>Cuando se haya tratado a 20 pacientes con un seguimiento de 6 meses</p>
<p>Estudio observacional posautorización de seguridad (PASS, por sus siglas en inglés): con el fin de caracterizar y contextualizar mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Zynteglo en pacientes de 12 años y mayores con β-talasemia dependiente de transfusión (TDT) que no tengan el genotipo β^0/β^0, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio basado en datos de un registro del producto (REG-501) y utilizar los datos sobre los pacientes tratados con alotrasplantes de TCPH-HLA compatibles de un registro europeo establecido como grupo comparativo.</p>	<p>Presentación del protocolo: diciembre de 2020</p> <p>Resultados provisionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cada renovación anual - Dic. 2024 - Dic. 2034 <p>Resultados finales: 4T 2039</p>

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y la seguridad de Zynteglo en pacientes a partir de 12 años con β -talasemia con dependencia transfusional (TDT) que no tengan el genotipo β^0/β^0 , el TAC debe presentar datos provisionales y finales sobre el Estudio HGB-207.	Resultados provisionales: en cada renovación anual Resultados finales: diciembre de 2021
Para confirmar la eficacia y la seguridad de Zynteglo en pacientes a partir de 12 años con β -talasemia dependiente de transfusión (TDT) que no tengan el genotipo β^0/β^0 , el TAC debe presentar datos provisionales y finales de pacientes con genotipo grave no- β^0/β^0 , como el IVS-I-110 incluido en el Estudio HGB-212.	Resultados provisionales: en cada renovación anual Resultados finales: diciembre de 2021
Para confirmar la eficacia y la seguridad de Zynteglo en pacientes a partir de 12 años con β -talasemia dependiente de transfusión (TDT) que no tengan el genotipo β^0/β^0 , el TAC debe presentar datos provisionales y los resultados del seguimiento a los 5 años del Estudio LTF-303.	Resultados provisionales: en cada renovación anual Resultados finales: diciembre de 2024

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTUCHO DE METAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ células/ml dispersión para perfusión
(betibeglogén autotemcel)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Población enriquecida con células CD34⁺ autólogas genéticamente modificadas que contiene células progenitoras hematopoyéticas transducidas con un vector lentiviral que codifica el gen de la β^{A-T87Q} -globina con una concentración de $1,2-20 \times 10^6$ células/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene Cryostor CS5 y cloruro de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

20 ml

Para número de bolsas de perfusión y células CD34⁺ por kg para este paciente, consultar la etiqueta con la información del lote.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en fase de vapor de nitrógeno líquido a ≤ -140 °C hasta que esté listo para su descongelación y administración. Mantener la(s) bolsa(s) de perfusión en el cartucho de metal. Una vez descongelado, no volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas. El medicamento que no se utilice se eliminará de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Países Bajos
Tel.: +31 (0) 303 100 450
Correo electrónico: medinfo@bluebirdbio.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1367/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Código del paciente:
Código COI:
Apellidos:
Nombre:
Fecha de nacimiento:
DIN (número de identificación del medicamento):
Lote:
Código de la bolsa:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

BOLSA DE PERFUSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión
(betibeglogén autotemcel)
Para vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Código del paciente:
Código COI:
Apellidos:
Nombre:
Fecha de nacimiento:
DIN:
Lote:
Código de la bolsa:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Para número de bolsas de perfusión y células CD34⁺ por kg para este paciente, consultar la etiqueta con la información del lote.
20 ml

6. OTROS

Sólo para uso autólogo.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA ETIQUETA CON LA INFORMACIÓN DEL LOTE INCLUIDA CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ células/ml dispersión para perfusión
(betibeglogén autotemcel)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Zynteglo es una población enriquecida con células CD34⁺ autólogas genéticamente modificadas que contiene células progenitoras hematopoyéticas transducidas con un vector lentiviral que codifica el gen de la β^{A-T87Q} -globina.

3. CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Nombre (apellidos, nombre):
Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA):
Peso en la primera recogida (kg):
Código del paciente:

4. NÚMERO DE LOTE, CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES, Y FECHA DE CADUCIDAD

INFORMACIÓN SOBRE EL/LOS LOTE(S) SUMINISTRADO(S)

El/Los siguiente(s) lote(s) se fabricó/fabricaron y se incluyó/incluyeron en el envío:

Número de lote/ Código COI	DIN (Enumerar todas las recogidas)	Número de bolsas de perfusión	Código de la bolsa (Enumerar cada bolsa de perfusión)	Concen- tración ($\times 10^6$ células/ml)	Células CD34 ⁺ ($\times 10^6$ células CD34 ⁺)	Fecha de caducidad (DD/MM/ AAAA)

5. DOSIS DEL MEDICAMENTO

Número total de bolsas de perfusión: ___
Dosis: $\{N,N\} \times 10^6$ células CD34⁺/kg

La dosis mínima recomendada de Zynteglo es de $5,0 \times 10^6$ células CD34⁺/kg. En los estudios clínicos se han administrado dosis de hasta 20×10^6 células CD34⁺/kg.

6. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO Y TÉNGALO A MANO EN EL MOMENTO DE LA PERFUSIÓN DE ZYNTEGLO.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Sólo para uso autólogo.

7. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

INSTRUCCIONES DE CONSERVACIÓN Y USO

Conservar en fase de vapor de nitrógeno líquido a ≤ -140 °C o inferior hasta que esté listo para su descongelación y administración. Mantener la(s) bolsa(s) de perfusión en el cartucho de metal. Una vez descongelado, no volver a congelar.

8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas. El medicamento que no se utilice debe eliminar de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano.

9. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TITULAR Y NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Países Bajos
Correo electrónico: medinfo@bluebirdbio.com

10. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1367/001

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente o cuidador
Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión
betibeglogén autotemcel

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Se le entregará una **tarjeta de información para el paciente** que contiene información de seguridad importante que necesita conocer sobre su tratamiento con Zynteglo. Debe llevar consigo la tarjeta de información para el paciente con usted, en todo momento, y mostrársela a su médico o enfermera cuando los vea o si lo ingresan en el hospital.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Lea la tarjeta de información para el paciente atentamente y siga las instrucciones que contiene.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zynteglo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Zynteglo
3. Cómo se administra Zynteglo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zynteglo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zynteglo y para qué se utiliza

Zynteglo se utiliza para tratar una grave enfermedad genética llamada beta-talasemia dependiente de transfusión (TDT), que incluye la enfermedad que se suele conocer como beta-talasemia mayor, en personas de 12 años y mayores. Las personas con esta afección no pueden producir suficiente cantidad de hemoglobina, una proteína de la sangre que transporta el oxígeno. De manera más específica, las personas con TDT no producen la cantidad suficiente de una parte de la hemoglobina llamada beta-globina, a causa de un defecto genético. Debido a este defecto, las personas con TDT son anemia y necesitan transfusiones de sangre frecuentes para sobrevivir.

Zynteglo es un tipo de medicamento denominado terapia génica. Está fabricado de forma específica para cada paciente, utilizando las células madre sanguíneas del propio paciente (también denominadas células autólogas). Zynteglo funciona mediante la adición de copias funcionales del gen beta-globina en estas células, de manera que el paciente pueda producir suficiente beta-globina para aumentar la hemoglobina total, mejorar la anemia y llevar más oxígeno a su cuerpo. Esto reduce o elimina la necesidad de transfusiones de sangre.

2. Qué necesita saber antes de recibir Zynteglo

No se le debe administrar Zynteglo si usted:

- es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- está embarazada o en periodo de lactancia.;
- ha recibido previamente terapia génica con sus células madre sanguíneas
- es alérgico a alguno de los componentes de los medicamentos que se le administrarán durante la movilización y la quimioterapia (ver sección 3).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que se le administre Zynteglo.

Antes del tratamiento con Zynteglo se le darán unas medicinas conocidas como medicamento de movilización y medicamentos de quimioterapia (ver las secciones 3 y 4, donde encontrará más información sobre estos medicamentos y sus posibles efectos adversos).

Antes del tratamiento con Zynteglo, su médico le hará pruebas para asegurarse de que su corazón e hígado funcionan de manera adecuada y puede tratarse de forma segura con Zynteglo.

Zynteglo está hecho específicamente para usted, usando sus propias células madre sanguíneas.

Después de haber sido tratado con Zynteglo, no podrá donar sangre, órganos ni tejidos en el futuro. Esto se debe a que Zynteglo es un medicamento de terapia génica.

La adición de un gen nuevo al ADN de sus células madre sanguíneas podría teóricamente causar mielodisplasia, leucemia o linfoma, aunque ningún paciente haya desarrollado mielodisplasia, leucemia o linfoma en los ensayos clínicos con Zynteglo. Después del tratamiento con Zynteglo se le pedirá que se inscriba en un registro durante al menos 15 años para conocer mejor los efectos a largo plazo de Zynteglo. Durante el seguimiento a largo plazo, su médico le controlará para detectar cualquier signo de mielodisplasia, leucemia o linfoma al menos una vez al año.

Zynteglo se prepara usando partes del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que han sido modificadas para que no puedan causar infección por el VIH. El virus modificado se utiliza para insertar un gen beta-globina funcional en las células madre sanguíneas. Aunque este medicamento no le causará una infección por el VIH, tener Zynteglo en la sangre puede provocar un resultado falso positivo de la prueba del VIH con algunas pruebas comerciales que reconocen un fragmento del VIH utilizado para producir Zynteglo. Si usted da positivo para el VIH tras el tratamiento, póngase en contacto con su médico o enfermero.

Antes de recibir Zynteglo se le administrará quimioterapia para eliminar su médula ósea existente. Si Zynteglo no se puede administrar después de la quimioterapia o si las células madre modificadas no se prenden (injertan) en su organismo, el médico podría darle una perfusión de sus propias células madre sanguíneas originales que se recogieron y almacenaron antes del inicio del tratamiento (ver también la sección 3, Cómo se administra Zynteglo).

Después de recibir Zynteglo, puede que tenga un número bajo de plaquetas en la sangre. Esto significa que la sangre podría no ser capaz de coagular como de costumbre y usted podría ser propenso a sufrir hemorragias. Debe buscar atención médica si:

- se golpea la cabeza o tiene una lesión en la cabeza
- tiene síntomas que podrían variar desde una hemorragia interna, como un dolor de estómago o espalda inusuales, hasta una cefalea intensa
- tiene cardenales o hemorragias anormales (tales como cardenales sin lesión, sangre en orina, heces, vómitos o tos con sangre)

Su médico le dirá cuándo el recuento de plaquetas se ha recuperado hasta niveles normales.

Otros medicamentos y Zynteglo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No debe tomar hidroxiurea (un medicamento para los trastornos de la sangre) ni ningún medicamento para la infección por el VIH desde al menos un mes antes de someterse a la movilización hasta al menos 7 días después de la perfusión de Zynteglo (ver también sección 3, Cómo se administra Zynteglo).

Debe dejar de tomar medicamentos para eliminar el hierro de su cuerpo (denominados agentes quelantes: deferoxamina, deferiprona y/o deferasirox) 7 días antes de comenzar la quimioterapia antes

de la perfusión de Zynteglo (ver sección 3, Cómo se administra Zynteglo). Su médico le indicará si y cuándo debe comenzar a tomar estos medicamentos después de la perfusión de Zynteglo.

Consulte a su médico si tiene que ponerse alguna vacuna.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, informe a su médico antes de recibir este medicamento.

Si es usted mujer, se le hará una prueba de embarazo antes de empezar la movilización, antes de administrarle la quimioterapia y antes del tratamiento con Zynteglo para confirmar que no está embarazada.

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas y los hombres capaces de tener un hijo deben empezar a usar un método anticonceptivo fiable desde antes de la recogida de sus células madre sanguíneas y continuar hasta al menos 6 meses después de recibir Zynteglo. Entre los métodos anticonceptivos fiables se encuentran el dispositivo intrauterino o una combinación de anticonceptivos orales (también conocidos como la píldora) y preservativos.

El gen añadido procedente de Zynteglo no se transferirá a sus hijos. Sus hijos siguen estando en riesgo de heredar su gen de beta-globina original.

No deben administrarle Zynteglo si está en periodo de lactancia. Se desconoce si los componentes de Zynteglo pueden pasar a la leche materna.

Es posible que no consiga quedarse embarazada o tener hijos después de recibir medicamentos de quimioterapia. Si le preocupa la posibilidad de tener hijos, debe hablar de ello con su médico antes del tratamiento. Existe la opción de conservar material reproductivo en un banco de tejidos con el fin de utilizarlo posteriormente. En hombres, semen o tejido testicular. En mujeres, óvulos (ovocitos) o de tejido ovárico.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Zynteglo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. No obstante, los medicamentos de movilización y de quimioterapia pueden causar mareos y fatiga. Evite conducir o manejar máquinas si se siente mareado, cansado o indispuesto.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 391-1.564 mg de sodio (componente principal de la sal común) en cada dosis. Esto equivale al 20-78 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Zynteglo

Zynteglo se administra mediante un gotero (perfusión) en una vena. Solamente se puede administrar en un hospital especializado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con TDT, que administren trasplantes de médula ósea y que utilicen medicamentos de terapia génica.

Zynteglo solo se puede fabricar si se puede recoger la cantidad correcta de células madre sanguíneas de su sangre (células madre sanguíneas CD34⁺). De manera aproximada, 2 meses antes del tratamiento con Zynteglo, se le administrará un medicamento de movilización que movilizará sus células madre sanguíneas desde la médula ósea al torrente sanguíneo. Las células madre sanguíneas podrán entonces ser recogidas por una máquina que separa los componentes sanguíneos (máquina de aféresis). Es posible que se requiera más de 1 día para que se puedan obtener suficientes células madre sanguíneas para fabricar Zynteglo y para almacenarlas como células de reserva si Zynteglo no se puede administrar o no funciona.

Momento	Qué sucede	Por qué
De manera aproximada 2 meses antes de la perfusión de Zynteglo	Se administra el medicamento de movilización	Para movilizar las células madre sanguíneas desde la médula ósea al torrente sanguíneo.
De manera aproximada 2 meses antes de la perfusión de Zynteglo	Se recogerán las células madre sanguíneas	Para fabricar Zynteglo y que sirvan como células de reserva si es necesario.
Al menos 6 días antes de la perfusión de Zynteglo	Se administrará un medicamento de quimioterapia durante 4 días en un hospital	Para preparar su médula ósea para el tratamiento con Zynteglo.
Comienzo del tratamiento con Zynteglo	Zynteglo se administra por goteo (perfusión) en una vena. Esto se llevará a cabo en un hospital y tardará menos de 30 minutos para cada bolsa de perfusión. El número de bolsas variará en función del paciente.	Para añadir células madre sanguíneas con copias funcionales de la beta globina a su médula ósea.
Después de la perfusión de Zynteglo	Usted permanecerá en el hospital durante 3-6 semanas, aproximadamente	Para recuperarse y que le supervisen hasta que el médico considere que es seguro para usted dejar el hospital.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos observados en estudios clínicos con Zynteglo están relacionados con la movilización y la recogida de las células madre sanguíneas o el medicamento de quimioterapia utilizado para preparar su médula ósea para el tratamiento con Zynteglo.

Debe comentar los posibles efectos adversos debidos a los medicamentos utilizados para la movilización y la quimioterapia con su médico. Además, debe leer el prospecto de estos medicamentos.

Movilización y recogida de células madre sanguíneas

La mayoría de estos efectos adversos se producen durante o al cabo de unos días después de la movilización y recogida de las células madre sanguíneas, pero pueden producir más tarde. Informe a su médico de inmediato si los efectos adversos se vuelven graves o intensos.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- un nivel bajo de plaquetas, que puede reducir la capacidad de coagulación de la sangre
- dolor óseo
- entumecimiento y dolor en las manos y los pies
- malestar general (náuseas)
- cefalea
- niveles bajos de calcio en la sangre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- hemorragia
- nivel bajo de oxígeno en la sangre
- tensión arterial baja
- dolor abdominal
- dolor de espalda

- dolor óseo o muscular
- dolor o molestias en el pecho
- otros dolores
- agitación
- resultados anormales en los análisis de sangre (disminución de los niveles de magnesio y potasio demasiado citrato o aumento de los niveles de glóbulos blancos)
- ritmo cardíaco anormal
- cardenal, hemorragia o dolor en la zona de localización del catéter o la inyección
- reacción en la zona de la inyección
- cardenal
- mareos, cansancio
- molestias en la cabeza
- sudoración excesiva
- enfermedad de tipo gripal
- hinchazón de los labios
- hormigueo o adormecimiento de las manos, los pies o la boca
- fiebre
- erupción
- bazo agrandado, lo que puede producirle dolor en la parte superior izquierda del vientre o en el hombro izquierdo
- vómitos

Medicamento de quimioterapia

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos después de recibir el medicamento de quimioterapia. Por lo general, se producen entre los primeros días y varias semanas después de recibir medicamentos de quimioterapia, pero también pueden desarrollarse mucho más tarde.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- Dolor en la parte superior derecha del abdomen debajo de las costillas, coloración amarillenta de los ojos o la piel, rápido aumento de peso, hinchazón de los brazos, las piernas y el abdomen, y dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de una enfermedad hepática grave denominada enfermedad veno-oclusiva.
- Hemorragia prolongada o hemorragia sin lesión como, por ejemplo, hemorragias nasales, sangrado de encías o hemorragia vaginal.

Otros posibles efectos adversos

Informe a su médico de inmediato si los efectos adversos se vuelven graves o intensos.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- niveles bajos de glóbulos rojos y blancos, a veces con fiebre
- aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre, lo que puede indicar un problema de hígado
- un nivel bajo de plaquetas, que puede reducir la capacidad de coagulación de la sangre
- pérdida inusual del cabello o pérdida de volumen del cabello
- dolor de estómago, estreñimiento, diarrea
- ganas de vomitar (náuseas) y vomitar (vómitos)
- fiebre
- inflamación de la boca
- inflamación de la garganta
- manchas oscuras en la piel
- dolor en la zona del recto
- problemas para dormir
- disminución del apetito

- cefalea
- cansancio
- picazón en la piel
- dolor e inflamación del revestimiento del tracto digestivo que se extiende desde la boca hasta el ano

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- una respuesta inflamatoria potencialmente mortal a una infección junto con un recuento bajo de glóbulos blancos
- insuficiencia cardíaca
- infecciones que podrían provocarle sensación de calor, de frío o sudor
- masa en los pulmones
- distensión abdominal
- agrandamiento del hígado
- dificultad para respirar
- dolor abdominal
- hemorragia o hematomas
- sangre en la orina
- coloración amarillenta de los ojos o la piel
- pequeño desgarro en el tejido que recubre el ano
- mareos, o sensación de pérdida del equilibrio o de que la habitación da vueltas
- problemas de memoria
- ansiedad
- prueba positiva para Aspergillus (enfermedad pulmonar causada por un hongo)
- cambios y anomalías en el ritmo cardíaco
- dolor, incluido en la espalda, los huesos, la piel, las extremidades, el ano o los músculos
- candidiasis vaginal
- acidez
- inflamación de la vesícula biliar
- cálculos biliares
- tos
- sentido del gusto anormal o pérdida del gusto
- dificultad para tragar
- hinchazón de la cara
- sensación de frío
- exceso de agua en el cuerpo
- inflamación o infección de los folículos capilares
- disminución de la velocidad del aire que sale de los pulmones
- malestar estomacal con náuseas y vómitos
- inflamación en el tracto digestivo
- enfermedad de las encías
- hemorroides
- hipo
- tensión arterial baja
- temperatura corporal baja
- nivel bajo de oxígeno en la sangre
- dolor en la boca, la garganta o la laringe
- falta de energía
- menstruación irregular
- pérdida o disminución de la función de los ovarios o los testículos
- menopausia prematura
- manchas en la piel debidas a hemorragia debajo de la piel
- piel que presenta decoloración, manchas o un color más claro o más oscuro de lo normal
- líquido en o alrededor de los pulmones

- sofocos
- aumento de la frecuencia de la micción
- sequedad y picazón en la piel
- labios secos
- erupción cutánea, en ocasiones con lesiones o pus
- lesiones cutáneas inflamadas
- abrasión/rasguño de la piel
- trastorno de la glándula sudorípara
- reacción a la transfusión
- pérdida de peso
- valores anormales en las pruebas hepáticas
- aumento de la concentración de hemoglobina en las células
- alteración de los niveles de magnesio, calcio, potasio, fosfato, albúmina, proteína, sodio en sangre
- elevación de los niveles de inflamación en el análisis de sangre
- exceso de ácido en el cuerpo no eliminado por los riñones
- aumento o disminución de los niveles de glóbulos blancos
- recuento bajo de glóbulos rojos inmaduros (no están completamente desarrollados)
- aumento de las hormonas femeninas
- disminución de la testosterona

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de estómago

Zynteglo

La mayoría de los efectos adversos se producen durante o al cabo de unos días después del tratamiento con Zynteglo, pero pueden producir más tarde. Informe a su médico de inmediato si los efectos adversos se vuelven graves o intensos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- nivel bajo de plaquetas, que puede reducir la capacidad de coagulación de la sangre
- nivel bajo de glóbulos blancos
- falta de aliento
- dolor de pecho no debido a un problema cardíaco
- rubefacción (enrojecimiento y calor de la piel)
- dolor en las piernas

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zynteglo

Esta información está dirigida solo a los médicos.

Dado que este medicamento lo administrará un médico cualificado, este será responsable de la correcta conservación del medicamento antes y durante su uso, así como de su correcta eliminación.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la(s) etiqueta(s) del envase exterior y la(s) etiqueta(s) de la bolsa de perfusión.

Conservar a ≤ -140 °C durante un máximo de un año. No descongelar el medicamento hasta que esté listo para utilizarse. Una vez descongelado, conservar a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) y usar en un plazo de 4 horas.

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas. El medicamento que no se utilice se debe eliminar de acuerdo con la normativa local para la manipulación de material de origen humano.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zynteglo

- El principio activo de Zynteglo son sus propias células madre sanguíneas que contienen copias funcionales del gen beta-globina que se pueden medir en su sangre. La concentración es de $1,2-20 \times 10^6$ células CD34⁺ (células madre sanguíneas) por mililitro.
- Los otros componentes son una solución que se utiliza para conservar las células congeladas y cloruro de sodio. Ver sección 2, Contenido de sodio.

Aspecto de Zynteglo y contenido del envase

Zynteglo es una dispersión de células transparente a ligeramente turbia, de incolora a amarilla o rosa que se presenta en una o más bolsas de perfusión transparentes, cada una embalada en una bolsa transparente dentro de un recipiente de metal cerrado.

Su nombre y la fecha de nacimiento, así como la información codificada que le identifica como paciente, están impresos en cada bolsa de perfusión y cada recipiente de metal.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Países Bajos
medinfo@bluebirdbio.com

Responsable de la fabricación

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Deutschland

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

Ελλάδα/ Κύπρος

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

France

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

Italia

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

Nederland

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

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited
Tel: +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/Тlf/Сími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Zynteglo se envía desde la planta de fabricación hasta las instalaciones del centro de perfusión donde se conserva en un recipiente criogénico, que puede contener varios cartuchos de metal destinados para un solo paciente. Cada cartucho de metal contiene una bolsa de perfusión con Zynteglo. Un paciente puede tener varias bolsas de perfusión. La(s) bolsa(s) de perfusión se deben conservar dentro del/de los cartucho(s) de metal hasta que esté(n) lista(s) para su descongelación y uso.

Confirme que Zynteglo está impreso en la(s) bolsa(s) de perfusión. Compruebe que la identidad del paciente coincide con la información única del paciente que aparece en la(s) bolsa(s) de perfusión de Zynteglo y en el/los cartuchos de metal antes de la perfusión. Haga un recuento de todas las bolsas de perfusión y confirme que cada bolsa de perfusión de Zynteglo está dentro de la fecha de caducidad según la etiqueta con información del lote adjunta.

Inspeccione cada bolsa de perfusión para detectar cualquier pérdida de integridad antes de la descongelación y la perfusión. Si una bolsa de perfusión está afectada, siga las pautas locales para la manipulación de material de origen humano y póngase en contacto con bluebird bio inmediatamente.

Zynteglo está indicado exclusivamente para uso autólogo.

Después de retirar con cuidado el recipiente exterior de metal, descongele cada bolsa de perfusión a 37 °C en un baño de agua o un baño seco durante 2-4 minutos, aproximadamente. No descongele en exceso el medicamento. No deje el medicamento sin vigilancia y no sumerja los tubos de perfusión si se descongela en un baño de agua. Después de la descongelación, mezcle el medicamento masajeando suavemente la bolsa de perfusión hasta que todo el contenido esté uniforme. Exponga el tubo estéril en la bolsa de perfusión retirando el envoltorio protector que cubre el puerto. Acceda a la bolsa de perfusión y perfunda según los procedimientos habituales del centro para la administración de

productos para terapias celulares. No utilice un filtro en línea de sangre ni una bomba de perfusión. No muestree, altere ni irradie el medicamento.

Administre cada bolsa de perfusión mediante perfusión intravenosa durante un periodo de menos de 30 minutos. Si se proporciona más de una bolsa de perfusión, administre cada bolsa de perfusión por completo antes de proceder a la perfusión y descongelación de la siguiente bolsa.

Zynteglo no se debe volver a congelar. Perfundir tan pronto como sea posible y no más de 4 horas después de la descongelación.

Enjuague todo el Zynteglo que quede en la bolsa de perfusión y los tubos asociados con al menos 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % para asegurarse de que se perfunden al paciente todas las células posibles.

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas. Se debe seguir las directrices locales para la manipulación de material de origen humano aplicables a estos productos.

Los profesionales sanitarios que manipulen Zynteglo deben tomar las precauciones habituales (usar guantes, ropa protectora y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Las superficies de trabajo y aquellos materiales que potencialmente hayan estado en contacto con Zynteglo se deben descontaminar con un desinfectante viricida, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.