

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1. Descriere generală

O populație concentrată de celule CD34⁺ autologe modificate genetic, care conține celule stem hematopoietice (HSC) transduse cu vector lentiviral (VLV), ce codifică gena β^{A-T87Q}-globinei.

2.2. Compoziția calitativă și cantitativă

Medicamentul finit este compus dintr-una sau mai multe pungi de perfuzie care conțin o dispersie de 1,2-20 × 10⁶ celule/ml suspendate în soluție de crioconservare. Fiecare pungă de perfuzie conține aproximativ 20 ml de Zynteglo.

Informațiile cantitative referitoare la concentrație, celulele CD34⁺ și doza de medicament este furnizată în Fișa informativă a lotului. Fișa informativă a lotului este inclusă în capacul ambalajului criogen folosit pentru transportarea Zynteglo.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare doză conține sodiu 391-1564 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

O dispersie limpede până la ușor tulbure, incoloră până la galben sau roz.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Zynteglo este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu β-talasemie dependentă de transfuzie (TDT), care nu prezintă genotip β⁰/β⁰, pentru care transplantul celulelor stem hematopoietice (HSC) este adecvat, dar nu este disponibil un donator potrivit de HSC cu același antigen leucocitar uman (HLA) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2. Doze și mod de administrare

Zynteglo trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, de către un medic sau medici cu experiență în transplantul HSC și în tratamentul pacienților cu TDT.

Se preconizează ca pacienții să fie înscrși într-un registru și urmăriți pe termen lung în acel registru pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea pe termen lung a Zynteglo.

Doze

Doza minimă recomandată de Zynteglo este de $5,0-140 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg. În studiile clinice s-au administrat doze de până la 20×10^6 celule CD34⁺/kg. Doza minimă recomandată este aceeași pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Zynteglo este destinat utilizării autologe (vezi pct. 4.4) și trebuie administrat o singură dată.

Mobilizare și afereză

Pacienților li se cere să urmeze procedura de mobilizare a HSC, urmată de afereză, pentru a obține celulele stem CD34⁺ necesare pentru fabricarea medicamentelor (vezi pct. 5.1 pentru o descriere a schemei de mobilizare utilizate în studiile clinice).

Numărul țintă minim de celule CD34⁺ care trebuie recoltate este 12×10^6 celule CD34⁺/kg. Dacă doza minimă de Zynteglo de $5,0 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg nu este atinsă după fabricarea inițială a medicamentului, pacientul poate efectua unul sau mai multe cicluri suplimentare de mobilizare și afereză, separate de cel puțin 14 zile, pentru a obține mai multe celule în vederea suplimentării producției.

O recoltare de rezervă de celule stem CD34⁺ de cel puțin $1,5 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg (dacă se recoltează prin afereză) sau $>1,0 \times 10^8$ TNC/kg (dacă se colectează prin recoltare de măduvă osoasă) este necesară. Aceste celule trebuie recoltate de la pacient și trebuie crioconservate înainte de condiționarea mieloablativă și perfuzarea Zynteglo. Colectarea de rezervă poate fi necesară pentru tratamentul de salvare dacă se înregistrează: 1) compromiterea Zynteglo după inițierea condiționării mieloablative și înainte de perfuzia cu Zynteglo, 2) insuficiență primară a grefei sau 3) pierderea grefei după perfuzia cu Zynteglo (vezi pct. 4.4).

Condiționarea pre-tratament

Medicul curant trebuie să confirme că transplantul HSC este adecvat pentru pacient înainte de inițierea condiționării mieloablative (vezi pct. 4.4).

Condiționarea mieloablativă completă trebuie administrată înainte de perfuzia cu Zynteglo (vezi pct. 5.1 pentru o descriere a schemei mieloablative utilizate în studiile clinice). Se recomandă ca pacienții să aibă o valoare a hemoglobina (Hb) ≥ 11 g/dl menținută timp de 30 de zile înainte de condiționarea mieloablativă. Chelarea fierului trebuie oprită cu cel puțin 7 zile înainte de condiționarea mieloablativă. Se recomandă profilaxia bolii veno-ocluzive hepatice (VOD). În funcție de agentul de condiționare ablativă administrat, trebuie luată în considerare profilaxia pentru convulsii (vezi pct. 5.1 pentru o descriere a schemei profilactice utilizate în studiile clinice.)

Condiționarea mieloablativă trebuie să înceapă doar atunci când setul complet de pungi de perfuzie care constituie doza de Zynteglo a fost primit și păstrat la locul administrării, iar disponibilitatea recoltării de rezervă este confirmată.

Administrarea Zynteglo

Vezi punctul Mod de administrare de mai jos și pct. 6.6 pentru detalii privind administrarea și manipularea Zynteglo.

După administrarea Zynteglo

Orice produse de sânge necesare în primele 3 luni după perfuzia cu Zynteglo trebuie iradiate.

Reluarea chelării fierului după perfuzia cu Zynteglo poate fi necesară și trebuie să se bazeze pe practica clinică (vezi pct. 4.5 și 5.1). Flebotomia poate fi utilizată în locul chelării fierului, atunci când este cazul.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Zynteglo nu a fost studiat la pacienți cu vârsta >65 de ani. Transplantul HSC trebuie să fie adecvat unui pacient cu TDT pentru a fi tratat cu Zynteglo (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Zynteglo nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență renală definită drept clearance-ul creatininei ≤ 70 ml/min/1,73 m² pentru a se asigura că transplantul HSC este adecvat. Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Zynteglo nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență hepatică pentru a se asigura că transplantul HSC este adecvat (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zynteglo la copii cu vârsta <12 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți cu rezultat pozitiv la testul pentru virusul imunodeficienței umane (HIV) sau virusul T limfotropic uman (HTLV)

Zynteglo nu a fost studiat la pacienții cu HIV-1, HIV-2, HTLV-1 sau HTLV-2. Este necesar un rezultat negativ la testul de serologie pentru HIV pentru a asigura acceptarea materialului de afereză pentru producerea Zynteglo. Materialul de afereză de la pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru HIV nu va fi acceptat la producerea Zynteglo.

Mod de administrare

Zynteglo este doar pentru administrare intravenoasă (vezi pct. 6.6 pentru detaliile complete privind procesul de administrare).

După finalizarea schemei de 4 zile de condiționare mieloablativă, trebuie să se asigure minimum 48 de ore de eliminare înainte de perfuzia cu Zynteglo.

Înainte de perfuzie, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice ale pacientului de pe pungă(ile) de perfuzie Zynteglo. Numărul total de pungile de perfuzie de administrat trebuie, de asemenea, să corespundă cu Fișa informativă a lotului (vezi pct. 4.4).

Perfuzia cu Zynteglo trebuie administrată cât mai curând posibil și nu la mai mult de 4 ore după dezghețare. Fiecare pungă de perfuzie trebuie administrată în mai puțin de 30 de minute. În cazul în care se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, trebuie administrate toate pungile de perfuzie. Trebuie perfuzat întregul volum al fiecărei pungi de perfuzie.

Trebuie urmate procedurile standard pentru abordarea terapeutică a pacienților după efectuarea transplantului HSC, după perfuzia cu Zynteglo.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Tratamentul anterior cu terapie genetică HSC.

Trebuie luate în considerare contraindicațiile agenților de mobilizare și ale agentului de condiționare mieloablativă.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie să se aplice cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapie celulară avansată.

Aspecte generale

Trebuie luate în considerare avertismentele și precauțiile agenților de mobilizare și ale agentului de condiționare mieloablativă.

Pacienții tratați cu Zynteglo nu mai pot să doneze niciodată sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant. Aceste informații sunt specificate în Cardul de avertizare a pacientului, care trebuie furnizat pacientului după tratament.

Riscuri asociate cu TDT și supraîncărcarea cu fier

Pacienții cu TDT prezintă o supraîncărcare cu fier determinată de transfuziile cronice cu globule roșii (RBC), care poate duce la deteriorarea organelor. Transplantarea HSC cu condiționare mieloablativă nu este adecvată pentru pacienții cu TDT care prezintă dovezi că există concentrații foarte mari de fier la nivel cardiac, adică pacienți cu T2* cardiac < 10 msec, evidențiat prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). IRM-ul hepatic trebuie efectuat la toți pacienții înainte de condiționarea mieloablativă. Se recomandă ca pacienții cu rezultate IRM care atestă o concentrație de fier la nivel hepatic ≥ 15 mg/g să efectueze o biopsie hepatică pentru o evaluare ulterioară. Dacă biopsia hepatică demonstrează fibroză în punte, ciroză sau hepatită activă, transplantul HSC cu condiționare mieloablativă nu este adecvat.

Risc de oncogenă inserțională

Nu s-au raportat cazuri de leucemie sau limfom în studiile clinice cu Zynteglo la pacienții cu TDT. Nu există rapoarte privind mutageneza inserțională mediată de vectorul lentiviral (VLV) care să conducă la oncogenă. Cu toate acestea, există un risc teoretic de leucemie sau limfom după tratamentul cu Zynteglo.

Pacienții trebuie monitorizați anual pentru leucemie sau limfom (inclusiv cu o hemoleucogramă completă) timp de 15 ani după tratamentul cu Zynteglo. Dacă se detectează leucemie sau limfom la orice pacient tratat cu Zynteglo, trebuie recoltate probe de sânge pentru analiza locului de integrare.

Teste serologice

Toți pacienții trebuie testați pentru depistarea HIV-1/2 și HTLV-1/2 înainte de mobilizare și afereză, pentru a se asigura acceptarea materialului de afereză pentru producerea Zynteglo (vezi pct. 4.2).

Interferența cu testarea HIV

Este important de reținut că pacienții cărora li s-a administrat Zynteglo sunt susceptibili să prezinte rezultate pozitive la testele pentru HIV efectuate prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) din cauza inserției provirusului VLV, ceea ce conduce la un rezultat fals pozitiv la testarea HIV. Prin urmare, pacienții tratați cu Zynteglo nu trebuie să fie evaluați pentru infecția HIV folosind un test bazat pe PCR.

Eșec de creștere a grefei, măsurată prin gradul de grefare a neutrofilelor

Tratamentul cu Zynteglo presupune perfuzia și grefarea HSC de tip CD34⁺ care au fost modificate genetic *ex vivo* cu un VLV. În studiile clinice, toți pacienții au acceptat grefa de măduvă osoasă, conform măsurării gradului de grefare a neutrofilelor (N=42). Grefarea neutrofilelor a avut loc la un moment median (min, max) reprezentat de ziua 19,5 (13, 38) după perfuzia de medicament. Eșecul grefării neutrofilelor este un risc pe termen scurt, dar potențial grav, definit ca neobținerea de 3 valori consecutive ale numărului absolut de neutrofile (NAN) ≥ 500 celule/ μ l, în zile diferite, până în ziua 43 după perfuzia cu Zynteglo. La pacienții care prezintă eșec al grefării neutrofilelor trebuie să se administreze tratament de salvare din recoltarea de rezervă (vezi pct. 4.2).

Grefarea întârziată a trombocitelor

Grefarea trombocitelor este definită ca 3 valori consecutive ale numărului trombocitelor $\geq 20 \times 10^9/l$, obținute în zile diferite după perfuzia cu Zynteglo, fără transfuzii de trombocite administrate timp de 7 zile imediat premergătoare și în decursul perioadei de evaluare. Pacienții cu TDT tratați cu Zynteglo care au obținut grefarea trombocitelor au avut o creștere mediană (min, max) a trombocitelor în ziua 41,0 (19, 191) în cadrul studiilor clinice (N=39). Nu s-a observat nicio corelație între incidența hemoragiei și grefarea întârziată a trombocitelor. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de hemoragie până la restabilirea numărului de trombocite. Pacienții trebuie monitorizați pentru trombocitopenie și hemoragie conform liniilor directe standard. Trebuie monitorizat numărul de trombocite, conform opiniei medicale, până când se obține grefarea trombocitelor și restabilirea numărului trombocitelor. Determinarea numărului de celule sanguine și alte teste adecvate trebuie luată în considerare cu promptitudine ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează hemoragia.

Utilizarea antiretroviralelor și a hidroxiureei

Pacienții nu trebuie să utilizeze medicamente antiretrovirale sau hidroxiuree cel puțin cu o lună înainte de mobilizare și timp de cel puțin 7 zile după perfuzia cu Zynteglo (vezi pct. 4.5). Dacă un pacient necesită tratament cu antiretrovirale în urma expunerii la HIV/HTLV, inițierea tratamentului cu Zynteglo trebuie amânată până când se efectuează o testare Western blot pentru HIV și încărcătura virală la 6 luni după expunere.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu 391-1564 mg per doză, echivalentul a 20 - 78% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pacienții nu trebuie să utilizeze medicamente antiretrovirale sau hidroxiuree cu cel puțin o lună înainte de mobilizare și cel puțin 7 zile după perfuzia cu Zynteglo (vezi pct. 4.4).

Trebuie luate în considerare interacțiunile medicamentoase între chelatorii de fier și agentul de condiționare mieloablativă. Administrarea de chelatori de fier trebuie întreruptă cu 7 zile înainte de inițierea condiționării. Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) pentru chelatorul de fier și agentul de condiționare mieloablativă trebuie consultate pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu substraturile CYP3A.

Unii chelatori de fier au efect mielosupresor. Timp de 6 luni după perfuzia cu Zynteglo, trebuie evitată utilizarea acestor chelatori de fier. Dacă este necesară chelarea fierului, se va lua în considerare administrarea chelatorilor de fier fără acțiune mielosupresoare (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nu s-au efectuat studii clinice formale privind interacțiunile medicamentoase. Nu se preconizează ca Zynteglo să interacționeze cu izoenzimele citocromului hepatic P-450 și cu proteinele transportatoare ale medicamentelor.

Nu există experiență clinică privind utilizarea agenților de stimulare a eritropoiezei la pacienții tratați cu Zynteglo.

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul sau după tratamentul cu Zynteglo nu a fost studiată.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei la vârsta fertilă/Contracepție la bărbați și femei

Nu există date suficiente privind expunerea pentru a furniza o recomandare exactă cu privire la durata contracepției după tratamentul cu Zynteglo. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații capabili să devină tați trebuie să utilizeze o metodă de contracepție fiabilă (dispozitiv intrauterin sau combinație de contracepție hormonală și contracepție de tip barieră) de la începerea mobilizării și până la cel puțin 6 luni după administrarea Zynteglo. Consultați RCP aferent agentului de condiționare mieloablative pentru informații privind necesitatea contracepției eficiente la pacienții care efectuează condiționare.

Sarcina

Înainte de începerea mobilizării trebuie confirmat rezultatul negativ al unui test seric de sarcină, cu reconfirmare înainte de procedurile de condiționare și înainte de administrarea medicamentului.

Nu sunt disponibile date clinice privind sarcinile expuse.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării cu Zynteglo. Zynteglo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii din cauza condiționării mieloablative (vezi pct. 4.3). Nu se cunoaște dacă celulele transduse cu Zynteglo au potențialul de a fi transferate în uter la un făt.

Nu există nicio oportunitate pentru transmiterea liniei germinale a genei β^{A-T87Q} -globinei după tratamentul cu Zynteglo, prin urmare, probabilitatea ca un copil să aibă o expresie somatică generală a genei β^{A-T87Q} -globinei este considerată neglijabilă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Zynteglo se excretă în laptele uman. Efectul asupra sugarilor în cazul administrării Zynteglo la mame nu a fost studiat.

Zynteglo nu trebuie să fie administrat femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele Zynteglo asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studiile la animale.

Sunt disponibile date cu privire la riscul de infertilitate în cazul condiționării mieloablative. Prin urmare, se recomandă crioconservarea spermei sau ovulelor înainte de tratament, dacă este posibil.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zynteglo nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Zynteglo a fost evaluată la 42 de pacienți cu TDT. Cea mai gravă reacție adversă atribuită Zynteglo a fost trombocitopenia (2,4%). Având în vedere populația redusă de pacienți și dimensiunea

redușă a cohortelor, reacțiile adverse din tabelul de mai jos nu oferă o perspectivă completă asupra naturii și frecvenței acestor evenimente.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelele 1, 2 și 3 sunt liste de reacții adverse atribuite mobilizării/aferezei, condiționării mieloablative și respectiv administrării Zynteglo, manifestate de pacienți cu TDT în studiile clinice cu Zynteglo.

Tabelul 1 Reacții adverse atribuite mobilizării/aferezei

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente ($\geq 10\%$)	Frecvente ($\geq 1\% - < 10\%$)
Tulburări hematologice și limfatic	Trombocitopenie	Splenomegalie, leucocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipocalcemie	Hipokaliemie, hipomagneziemie
Tulburări psihice		Agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, neuropatie senzorială periferică	Amețeală, disconfort la nivelul capului, parestezie
Tulburări cardiace		Flutter cardiac
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hipoxie, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături, umflare a buzelor, durere abdominală, durere abdominală superioară, parestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul oaselor	Dureri de spate, disconfort musculo-scheletic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie, boală pseudo-gripală, disconfort toracic, durere toracică, reacție la locul injectării, hemoragie la locul cateterului, echimoză la locul cateterului, echimoză la locul injectării, oboseală, durere toracică fără cauză cardiacă, durere la locul cateterului, durere la locul injectării, durere la locul puncționării, durere
Investigații diagnostice		Valori scăzute ale magneziului în sânge
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Toxicitate determinată de citrat, contuzie, durere asociată procedurii

Tabelul 2 Reacții adverse atribuite condiționării mieloablative

ASO	Foarte frecvente (≥10%)	Frecvente (≥1% - <10%)
Infecții și infestări		Sepsis neutropenic, infecție sistemică, infecție stafilococică, pneumonie, infecție la nivelul tractului respirator inferior, infecție de tract urinar, infecție la nivelul mucoaselor, celulită, infecție vaginală, erupție cutanată pustulară, foliculită, gingivită
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, anemie	Limfopenie, leucocitoză, număr de monocite scăzut, neutrofilie, concentrație medie crescută a hemoglobinei celulare
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Hipocalcemie, hipokaliemie, acidoză metabolică, supraîncărcare cu lichide, retenție de lichide, hipomagneziemie, hiponatremie, hipofosfatemie
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală, letargie, disgeuzie
Tulburări oculare		Hemoragie conjunctivală
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij
Tulburări cardiace		Fibrilație atrială
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hematom
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis, inflamație faringiană	Hipoxie, dispnee, revărsat pleural, raluri, sindrom de tuse la nivelul căilor respiratorii superioare, tuse, durere laringiană, sughit
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită, vărsături, greață, diaree, sângerare gingivală, constipație, durere abdominală, inflamație anală	Hemoragie anală, gastrită, inflamație gastro-intestinală, distensie abdominală, durere în partea superioară a abdomenului, fisură anală, dispepsie, disfagie, esofagită, hemoroizi, proctalgie, xeroză la nivelul buzelor

ASO	Foarte frecvente ($\geq 10\%$)	Frecvente ($\geq 1\% - < 10\%$)
Tulburări hepatobiliare	Boală hepatică veno-ocluzivă, valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei, valori crescute ale bilirubinei în sânge	Colecistită, colelitiază, hepatomegalie, icter, valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale gama-glutamilttransferazei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie, prurit, hiperpigmentare a pielii	Peteșii, echimoză, durere cutanată, purpură palpabilă, prurit generalizat, purpură, afecțiune a glandelor sudoripare, urticarie, xerodermie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere la nivelul oaselor, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Hemoragie vaginală	Insuficiență ovariană, menstruație neregulată, menopauză prematură, valori crescute ale hormonului de stimulare foliculară în sânge, valori scăzute ale testosteronului în sânge
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie, oboseală	Inflamație a mucoaselor, edem facial, hipotermie, senzație de frig, durere, xeroză
Investigații diagnostice		Valori crescute ale proteinei C reactive, test pozitiv pentru <i>Aspergillus</i> , valori scăzute ale potasiului în sânge, scădere în greutate, valori scăzute ale fosfatazei alcaline în sânge, valori scăzute ale magneziului în sânge, debit expirator forțat scăzut, valori scăzute ale proteinelor totale, valori scăzute ale albuminei în sânge, număr scăzut de reticulocite, procent scăzut de reticulocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție la transfuzie, abraziune cutanată

Tabelul 3 Reacții adverse atribuite Zynteglo

ASO	Foarte frecvente (≥10%)	Frecvente (≥1% - <10%)
Tulburări hematologice și limfatic		Trombocitopenie
Tulburări vasculare		Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere toracică fără cauză cardiacă

Descrierea reacțiilor adverse selectate*Sângerare*

Sângerarea este o complicație potențială a trombocitopeniei, ulterioară condiționării mieloablative și tratamentului cu Zynteglo. La un pacient a avut loc un eveniment grav de hipotensiune arterială determinat de epistaxis, cu debut la 11 zile de la tratamentul cu Zynteglo. Toate celelalte evenimente de sângerare nu au fost grave. Există un risc de sângerare înainte de grefarea trombocitelor, care poate continua după grefarea trombocitelor la pacienții cu trombocitopenie continuată.

După grefarea trombocitelor, la toți pacienții s-au menținut valori ale numărului de trombocite de $\geq 20 \times 10^9/l$, în absența transfuziilor cu trombocite. Timpii mediani (min, max) până la valori nesustținute ale numărului de trombocite de $\geq 50 \times 10^9/l$ și $\geq 100 \times 10^9/l$ au fost de 52 (20, 268) de zile și, respectiv, 63 (20, 1231) de zile. (vezi pct. 4.4 pentru informații orientative privind monitorizarea și abordarea terapeutică legate de trombocite).

Boală hepatică veno-ocluzivă

La 11,9% dintre pacienți au apărut evenimente hepatice grave de VOD în urma condiționării mieloablative; la 80% dintre acești pacienți nu s-a administrat tratament profilactic pentru VOD. Tuturor pacienților care au prezentat VOD li s-a administrat tratament cu defibrotidă, înregistrându-se remisia. Pacienții cărora nu li s-a administrat tratament profilactic pentru VOD au părut să prezinte un risc crescut de apariție a VOD. Pacienții cu TDT pot prezenta un risc crescut de VOD după condiționarea mieloablativă, în comparație cu alte grupe de pacienți.

Reacții asociate perfuziei cu Zynteglo

Premedicația pentru reacții asociate perfuziei a fost permisă conform deciziei medicului. S-au observat reacții asociate perfuziei cu Zynteglo la 11,9% dintre pacienți, iar acestea au apărut în ziua perfuziei cu Zynteglo. Toate reacțiile s-au remis. Evenimentele au fost ușoare și au inclus durere abdominală, bufeuri, dispnee și durere toracică fără cauză cardiacă la 9,5%, 2,4%, 2,4% și respectiv 2,4% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Conform datelor disponibile, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani sunt similare celor observate la adulți, cu excepția VOD și pirexiei, care au apărut mai frecvent la adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9. Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice cu privire la supradozajul Zynteglo.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți hematologici, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Zynteglo adaugă copii funcționale ale unei gene β -globine modificate în HSC ale pacienților prin transducerea celulelor autologe CD34⁺ cu BB305 LVV, procedură care vizează cauza genetică preexistentă a bolii. După perfuzia cu Zynteglo, HSC de tip CD34⁺ transduse se grefează în măduva osoasă și se diferențiază pentru a produce globule roșii care conțin β^{A-T87Q} -globină activă biologic (o proteină β -globină modificată), care se va combina cu α -globină pentru a produce Hb funcțională care conține β^{A-T87Q} -globină (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globina poate fi cuantificată în raport cu alte specii de globină din sângele periferic, utilizând cromatografie lichidă de înaltă performanță. Expresia β^{A-T87Q} -globinei este concepută pentru a corecta dezechilibrul β/α -globină în celulele eritroide ale pacienților cu TDT și are potențialul de a crește Hb totală la valori normale și de a elimina dependența cronică de transfuzii de eritrocite. După grefarea cu succes și realizarea independenței de transfuzii, se așteaptă ca efectele medicamentului să fie pe toată durata vieții.

Efecte farmacodinamice

Toți pacienții cu TDT cu un genotip non- β^0/β^0 cărora li s-a administrat Zynteglo, monitorizați timp de cel puțin 3 luni, au produs HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=14, HGB-207; N=1, HGB-212). La pacienții monitorizați timp de cel puțin 6 luni, HbA^{T87Q} a crescut în general constant după perfuzia cu Zynteglo și s-a stabilizat aproximativ în lunile 6 - 9 după perfuzie. Pacienții au avut o valoare mediană (min, max) în luna 6 a HbA^{T87Q} de 4,90 (1,0, 9,6) g/dl în studiile de fază 1/2 (N=14, HGB-204 și HGB-205) și de 9,49 (3,4, 10,6) g/dl în studiul de fază 3 în curs (N=11, HGB-207).

HbA^{T87Q} a rămas în general stabilă până în luna 24, cu o valoare mediană (min, max) de 6,44 (1,1, 10,1) g/dl (N=14, HGB-204 și HGB-205) și în cadrul studiului de urmărire pe termen lung LTF-303, demonstrând o integrare stabilă a genei β^{A-T87Q} -globinei în HSC pe termen lung și expresia stabilă a genei β^{A-T87Q} -globinei în celulele liniei eritroide.

Eficacitate clinică

Eficacitatea s-a bazat pe date obținute de la 32 de pacienți adulți și adolescenți cu TDT și genotip non- β^0/β^0 tratați cu Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (vezi Tabelul 4). În studiile clinice au fost incluși puțini pacienți cu genotipuri caracterizate prin producere endogenă scăzută de β -globină, similari din punct de vedere fenotipic cu pacienții cu genotip β^0/β^0 , cum sunt pacienții homozigotici pentru IVS-I-110 sau IVS-I-5.

Tabelul 4 Caracteristici la intrarea în studiu pentru pacienții non- β^0/β^0 cu TDT cu vârsta ≥ 12 ani tratați cu Zynteglo (Studiile HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studiu	Pacienți non- β^0/β^0			
	Număr total (adolescenți)	Vârsta mediană (min, max)	Volume de transfuzie înainte de tratament (ml/kg/an) mediană (min, max)	Transfuzii înainte de tratament pe an mediană (min, max)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16, 19)	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)	21,0 (17, 33)	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,50, 39,5)

β -talasemie dependentă de transfuzie (TDT)

Pacienții erau considerați dependenți de transfuzie dacă aveau antecedente de transfuzii de RBC de cel puțin 100 ml/kg/an sau cu ≥ 8 transfuzii de RBC pe an în cei 2 ani care au precedat înrolarea. În studiile clinice, pacienților li s-a administrat un volum median de transfuzii de RBC (min, max) de 175,7 (139, 251) ml/kg/an și un număr median (min, max) de 14,8 (10, 40) transfuzii de RBC pe an.

Adolescenții au fost excluși din studiile de fază 3 dacă au avut un donator disponibil și potrivit de HSC cu același HLA. Vârsta mediană (min, max) în cadrul studiilor a fost de 19,0 (12, 34) de ani, 56,3% au fost femei, 59,4% au fost asiatici și 40,6% albi/caucazieni. Toți pacienții au avut un scor de performanță Karnofsky ≥ 80 și majoritatea au obținut un scor de performanță de 100 la intrarea în studiu. T2* cardiac la intrarea în studiu a fost >20 msec. Feritina serică mediană (min, max) la intrarea în studiu a fost 3778,7 (784, 22517) pmol/l, iar concentrația mediană (min, max) de fier la nivel hepatic a fost 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).

Mobilizare și afereză

Tuturor pacienților li s-a administrat G-CSF și plerixafor pentru mobilizarea celulelor stem înainte de afereză. Doza planificată de G-CSF a fost de 10 $\mu\text{g/kg/zi}$ la pacienții cu splină și de 5 $\mu\text{g/kg/zi}$ la pacienții fără splină, administrată dimineața în zilele de mobilizare 1 până la 5. Doza planificată de plerixafor a fost de 0,24 mg/kg/zi, administrată seara în zilele de mobilizare 4 și 5. Dacă a fost necesară o a treia zi de recoltare, administrarea de plerixafor și G-CSF a fost prelungită până în ziua 6. Doza de G-CSF trebuie redusă la jumătate dacă numărul globulelor albe (WBC) este $>100 \times 10^9/l$ înainte de ziua aferezei. Pentru majoritatea pacienților s-a recoltat numărul minim de celule CD34⁺ pentru fabricarea Zynteglo cu 1 ciclu de mobilizare și afereză.

Condiționarea pre-tratament

Înainte de tratamentul cu Zynteglo tuturor pacienților li s-a efectuat o condiționare mieloablativă completă cu busulfan. Doza planificată de busulfan a fost de 3,2 mg/kg/zi pentru pacienții ≥ 18 ani, administrată sub formă de perfuzie i.v. cu durata de 3 ore, zilnic, timp de 4 zile, cu o valoare țintă a ASC recomandată_{0-24 ore} de 3800-4500 $\mu\text{m}^3 \cdot \text{min}$. Doza planificată de busulfan a fost de 0,8 mg/kg pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani, administrată sub formă de perfuzie i.v. cu durata de 2 ore, la interval de 6 ore, cu un total de 16 doze, cu o valoare țintă recomandată a ASC_{0-6 ore} de 950-1125 $\mu\text{m}^3 \cdot \text{min}$. RCP aferent busulfan a fost utilizat pentru informații privind metoda adecvată de determinare a dozei pe baza greutății pacientului. S-au efectuat ajustări ale dozei de busulfan după cum a fost necesar, pe baza monitorizării farmacocinetice.

Doza mediană (min, max.) de busulfan a fost de 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/zi (N=32).

ASC_{0-24 ore} a fost măsurată în ziua 1 și au fost oferite informații pentru doza de utilizat în ziua 3; ASC zilnică estimată medie (min, max) a fost de 4417,0 (3030, 9087) μM*min (N=31). Înainte de inițierea terapiei cu busulfan, la toți pacienții cu genotipuri non-β⁰/β⁰ s-au administrat profilactic anti-convulsivante, altele decât fenitoină. Nu s-a utilizat fenitoină pentru profilaxia împotriva convulsiilor, din cauza acțiunii bine cunoscute a fenitoinii de inducere a glutatation-S-transferazei și a citocromului P450, ceea ce determină un clearance crescut al busulfanului și deoarece există o disponibilitate largă a medicamentelor eficiente împotriva convulsiilor, care nu influențează metabolizarea busulfanului.

În HGB-207 și HGB-212 a fost necesară profilaxia pentru VOD/sindrom sinusoidal obstructiv cu acid ursodeoxicolic sau defibrotid, conform practicii instituționale.

Administrarea Zynteglo

Tuturor pacienților li s-a administrat Zynteglo cu o doză mediană (min, max) de $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) celule CD34⁺/kg, sub formă de perfuzie intravenoasă (N=32).

După administrarea Zynteglo

La un total de 28,6% dintre pacienți (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) s-a administrat G-CSF în decurs de 21 de zile de la perfuzia cu Zynteglo. Cu toate acestea, utilizarea de G-CSF nu a fost recomandată timp de 21 de zile după perfuzia cu Zynteglo în studiile de fază 3.

Studiile HGB-204 și HGB-205

HGB-204 și HGB-205 au fost studii cu durata de 24 de luni, de fază ½, în regim deschis, cu un singur braț, care au inclus 22 de pacienți cu TDT tratați cu Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), 14 dintre aceștia având genotip non-β⁰/β⁰ (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) și 8 cu genotipul β⁰/β⁰ în HGB-204. Toți pacienții au finalizat HGB-204 și HGB-205 și s-au înrolat pentru urmărirea pe termen lung în studiul LTF-303. Durata mediană (min, max) a urmăririi a fost de 40,48 (29,3, 58,6) luni. Toți pacienții erau în viață la ultima monitorizare.

Criteriul final principal de evaluare a fost independența de transfuzie (IT) până în luna 24, definită ca o medie ponderată a valorii Hb ≥ 9 g/dl, fără nicio transfuzie RBC, pentru o perioadă continuă de ≥ 12 luni, în orice moment după perfuzia cu Zynteglo. Dintre pacienții cu genotipul non-β⁰/β⁰, 11/14 (78,6%, 95% Î 49,2%-95,3%) au atins IT până în luna 24 (Tabelul 5). La acești 11 pacienți, valoarea mediană (min, max) a Hb medii ponderate în timpul IT a fost de 10,51 (9,3, 13,2) g/dl (Tabelul 5).

Toți pacienții care au obținut IT în orice moment au menținut IT în luna 30 cu o valoare min., max. a duratei IT de 21,2+, 56,3+ luni (N=11). Durata mediană (min, max) până la ultima transfuzie de eritrocite a fost de 0,46 (0,2, 5,8) luni după perfuzia cu Zynteglo.

La cei 3 pacienți care nu au atins IT, reducerile de 100%, 86,9% și 26,8% în cerințele privind volumul de transfuzii și de 100%, 85,3% și 20,7% în frecvența transfuziilor au fost observate între vizita din luna 6 și cea din luna 24, comparativ cu necesarul de transfuzii RBC anterior studiului.

Valoarea mediană (min, max) a Hb totală în luna 6 la pacienții la care nu s-a administrat o transfuzie în decursul ultimelor 60 de zile a fost de 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N=11). Valoarea Hb totală a rămas stabilă în luna 24, cu o valoare mediană (min, max) de 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N=12) și în luna 36 cu o valoare mediană (min., max.) de 11,30 (7,8, 13,5) g/dL (N=11).

După perfuzarea Zynteglo, chelarea fierului la pacienți a fost permisă conform deciziei medicului. Toți pacienții din HGB-204 au reînceput chelarea fierului și continuă utilizarea chelatorilor de fier. Un pacient din HGB-205 a reînceput chelarea fierului și continuă utilizarea chelatorilor de fier. La trei pacienți din HGB-205 s-a inițiat flebotomia.

La 48 de luni de la perfuzia cu Zynteglo pentru pacienții care au atins IT, reducerea mediană (min, max) a valorilor serice de feritină, față de intrarea în studiu, a fost de 75,02% (39,2, 84,8) (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205). Reducerea mediană a concentrației hepatice de fier, față de intrarea în studiu, a fost de 67,14%, variind între o reducere de 83,3% și o creștere de 269,2% (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205).

Studiile HGB-207 și HGB-212

HGB-207 și HGB-212 sunt studii cu o durată de 24 de luni, de fază 3, în curs de desfășurare, în regim deschis, cu un singur braț, care sunt planificate să includă aproximativ 39 de adulți, adolescenți și copii cu TDT (N=23, HGB-207); N=16, HGB-212), dintre care 29 au un genotip non- β^0/β^0 (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) și 10 au genotipul β^0/β^0 în HGB-212. Aceste studii sunt efectuate cu transducere îmbunătățită, în comparație cu studiile de fază 1/2, ceea ce duce la creșterea numărului mediu de copii funcționale ale transgenei (β^{A-T87Q} -globinei) integrate în celule autologe CD34⁺. Optsprezece adulți și adolescenți cu TDT, cu genotip non- β^0/β^0 au fost tratați cu Zynteglo în studii de fază 3 (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) iar durata mediană (min, max) a urmăririi a fost de 10,0 (1,3, 22,2) luni. Toți pacienții erau în viață la ultima urmărire.

Criteriul final principal de evaluare a fost independența de transfuzie (IT) până în luna 24, definită ca o medie ponderată a valorii Hb ≥ 9 g/dl, fără nicio transfuzie RBC, pentru o perioadă continuă de ≥ 12 luni, în orice moment după perfuzia Zynteglo. Cinci pacienți sunt evaluabili pentru evaluarea IT. Dintre aceștia, 4/5 (80,0%, IÎ 95% 28,4-99,5%) au atins IT la ultima urmărire. La acești 4 pacienți, valoarea mediană (min, max) a Hb medii ponderate în timpul IT a fost de 12,42 (11,5, 12,6) g/dl (Tabelul 5).

Toți pacienții care au atins IT au menținut IT cu o valoare min., max. a duratei IT de 12,0+, 18,2+ luni (N=4). Durata mediană (min, max) până la ultima transfuzie RBC a fost de 0,95 (0,5, 1,1) luni după perfuzia Zynteglo.

Pentru singurul pacient care nu a atins IT, o reducere de 75,8% în cerințele privind volumul de transfuzii și o reducere de 74,9% în frecvența transfuziilor au fost observate între externarea din spital și ultima vizită de studiu, în comparație cu necesarul de transfuzii RBC anterior studiului.

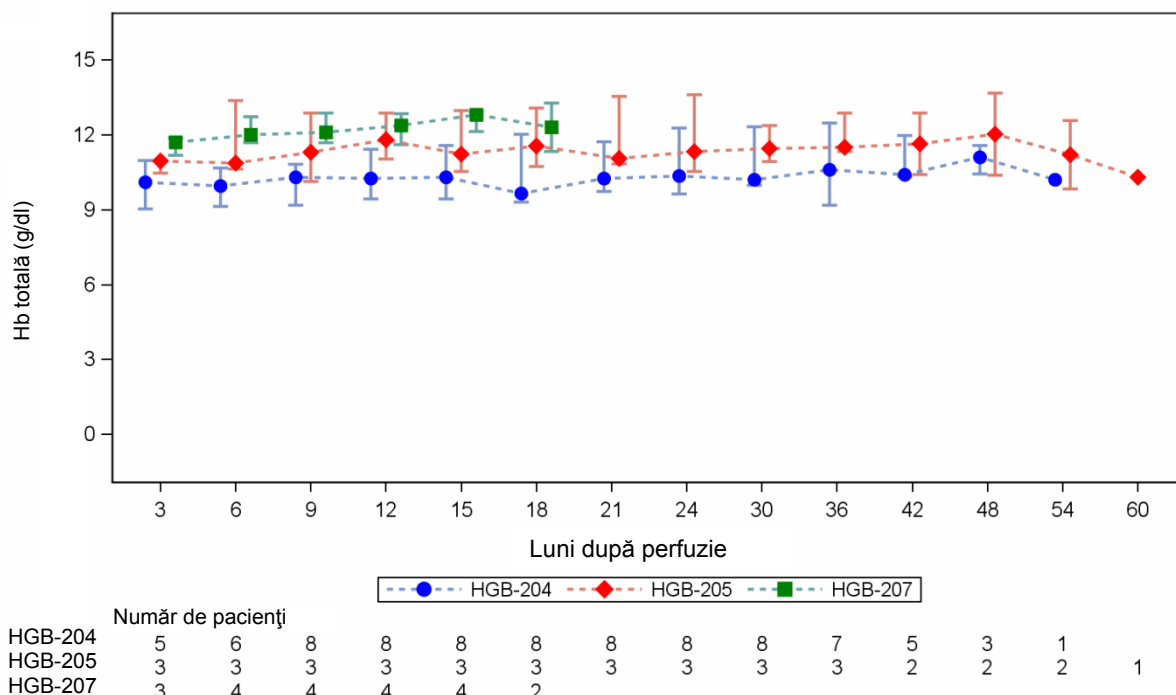
Valoarea mediană (min, max) a Hb totală în luna 6 la pacienții la care nu s-a administrat o transfuzie în decursul ultimelor 60 de zile a fost de 11,90 (8,4, 13,3) g/dl (N=11).

După perfuzarea Zynteglo, chelarea fierului la pacienți a fost permisă conform deciziei medicului. Dintre cei 11 pacienți urmăriți timp de cel puțin 6 luni după perfuzia cu Zynteglo, 6 pacienți nu au reînceput chelarea fierului sau flebotomia, 3 pacienți au reînceput chelarea fierului și 2 pacienți au efectuat flebotomie pentru a reduce concentrațiile de fier.

S-au efectuat analize exploratorii pentru a confirma remisia diserieitropoiezei, caracteristica fiziologică fundamentală a TDT la nivelul măduvei osoase. Biopsiile măduvei osoase efectuate înainte de tratament au fost consecvente cu un diagnostic de TDT, incluzând un raport mieloide/eritroide scăzut (N=15, HGB-207), ceea ce reflectă hiperplazia eritroidă. Pentru 8 pacienți cu o perioadă de urmărire suficientă în timpul studiului, necesară pentru a obține o evaluare a măduvei osoase la 12 luni, raporturile mieloide/eritroide pentru 7 pacienți au crescut de la un interval de 0,1 până la 0,5 la momentul intrării în studiu, până la un interval de 0,6 până la 1,9 la aproximativ 12 luni după perfuzia Zynteglo, ceea ce sugerează că Zynteglo îmbunătățește eritropoieza la pacienții cu TDT.

Rezultate generale

Figura 1 Valoarea mediană a hemoglobinei totale în timp la pacienții cu TDT cu genotip non- β^0/β^0 tratați cu Zynteglo care au atins independența de transfuzii (studiile HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Barele reprezintă intervale intercvartile.

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea pentru pacienții cu TDT cu genotip non- β^0/β^0 tratați cu Zynteglo (studiile HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)

HbA ^{T87Q} (g/dl) la 6 luni n mediană (min, max)	HbA ^{T87Q} (g/dl) la 24 luni n mediană (min, max)	Hb (g/dl) la 6 luni* n mediană (min, max)	Hb (g/dl) la 24 luni* n mediană (min, max)	IT** n/N^ (%) [IÎ 95%]	WA Hb în timpul IT (g/dl) n mediană (min, max)	Durata IT (luni)n mediană (min, max)
Studiul 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 11,30 (10,5, 13,0)	3 NR (34,9+, 56,3+)
Studiul 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, 13,2)	8 NR (21,2+, 45,3+)
Studiul HGB-207						
11 9,494 (3,35, 10,60)	NA***	11 11,90 (8,4, 13,3)	NA***	4/5 (80,0%) [28,4, 99,5]	4 12,42 (11,5, 12,6)	4 NA (12,0+, 18,2+)

*Pacienți cărora nu li s-au administrat transfuzii în intervalul anterior de 60 de zile.

**Independența de transfuzii (IT): medie ponderată a valorii Hb ≥ 9 g/dl, fără nicio transfuzie RBC, pentru o perioadă continuă de ≥ 12 luni, în orice moment al studiului după perfuzarea medicamentului.

***Pentru aceste criterii finale nu există pacienți evaluabili.

^N reprezintă numărul total de pacienți evaluabili pentru IT, definiți ca pacienți care au finalizat studiul principal (adică 24 de luni de urmărire) sau au atins IT sau nu vor atinge IT în studiul principal. NR= nu s-a atins. NA = nu este cazul. Hb = Hb totală. WA Hb = Hb medie ponderată.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zynteglo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu β -talasemie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Zynteglo este un medicament pentru terapia genică autologă, care constă din administrarea de celule autologe modificate genetic *ex vivo*. Zynteglo este de așa natură încât studiile convenționale privind farmacocinetica, absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nu sunt aplicabile.

5.3. Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii privind mutagenicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

S-au evaluat farmacologia, toxicologia și genotoxicitatea BB305 LVV utilizat pentru transducere la fabricarea Zynteglo *in vitro* și *in vivo*. O analiză a imortalizării *in vitro* (IVIM) efectuată cu celule de măduvă osoasă (BMC) de șoarece, transduse cu BB305 LVV, a demonstrat un potențial mutagen minim (scor de fitness $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Analiza locului de inserție (ALI) a BMC de la șoarece, transduse anterior transplantării și a HSC CD34⁺ umane nu a indicat nicio dezvoltare pentru inserția în sau în apropierea genelor legate de cancer. S-a efectuat un studiu de farmacologie, biodistribuție, toxicitate și genotoxicitate al β -talasemiei la un model de șoarece. În acest studiu, nu s-a înregistrat nicio dovadă de toxicitate, genotoxicitate sau oncogeneză (tumorigenicitate) asociată cu integrarea BB305 LVV și nicio dovadă de toxicitate asociată cu producerea de β^{A-T87Q} -globină. ALI pentru BMC post-transplant nu a demonstrat o integrare preferată în proximitatea sau în cadrul genelor asociate clinic (pentru vectorii gama retrovirali) fie cu dominanță clonală, fie cu leucemie și nu s-a observat nicio dovadă de dominanță clonală. Studii suplimentare cu HSC CD34⁺ umane administrate la șoareci mieloablați, cu imunodeficiență au demonstrat că nu există toxicitate, tumorigenicitate sau genotoxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Cryostor CS5
Clorură de sodiu

6.2. Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3. Perioada de valabilitate

Congelat: 1 an la ≤ -140 °C.

După dezghețare: maxim 4 ore la temperatura camerei (20 °C-25 °C).

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în mediu de stocare cu vapori de azot lichid la ≤ -140 °C până când este pregătit pentru decongelare și administrare.

A se păstra punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalică(e).

A nu se recongela după dezghețare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Pungă(i) de perfuzie de 20 ml din FEP, fiecare ambalată într-o pungă transparentă într-o casetă metalică.

Zynteglo este expediat de la unitatea de producție la unitatea de depozitare a centrului de perfuzare într-o ladă frigorifică, care poate conține mai multe casete metalice destinate unui singur pacient. Fiecare casetă metalică conține o pungă de perfuzie cu Zynteglo. Un pacient poate avea mai multe pungi de perfuzie.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Iradieră poate duce la inactivarea medicamentului.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Zynteglo trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea mănușilor, îmbrăcăminte de protecție și protecția ochilor) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Pregătirea perfuziei

- Scoateți fiecare casetă metalică din mediul de stocare cu azot lichid și scoateți fiecare pungă de perfuzie din caseta metalică.
- Confirmați că pe punga(ile) de perfuzie este inscripționat Zynteglo.
- Confirmați că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice de identificare ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzie Zynteglo. Nu perfuzați Zynteglo dacă informațiile de pe eticheta specifică pentru pacient de pe punga de perfuzie nu se potrivesc cu pacientul vizat.
- Numărați pungile de perfuzie și confirmați că niciuna din pungile de perfuzie nu a expirat, utilizând Fișa informativă care însoțește lotul.
- Fiecare pungă de perfuzie trebuie inspectată pentru orice deteriorare a integrității înainte de dezghețare și perfuzie. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați instrucțiunile locale și contactați imediat bluebird bio.

Dezghețare și administrare

- Dezghețați Zynteglo la 37 °C în baie de apă sau baie uscată. Dezghețarea fiecărei pungi de perfuzie durează aproximativ 2 până la 4 minute. Nu dezghețați prea mult medicamentul. Nu lăsați medicamentul nesupravegheat și nu scufundați porturile de perfuzare dacă a fost dezghețat în baie de apă.
- După dezghețare, amestecați ușor produsul medical masând punga de perfuzie până când tot conținutul este uniform. Expuneți portul steril al pungi de perfuzie rupând învelișul protector care acoperă portul.
- Accesați punga de perfuzie a medicamentului și perfuzați conform procedurilor standard de la locul administrării pentru administrarea produselor de terapie celulară. Nu utilizați un filtru de sânge încorporat sau o pompă de perfuzie.
- Nu recoltați probe din medicament, nu modificați și nu iradiați medicamentul.

- Administrați fiecare pungă de perfuzie cu Zynteglo prin perfuzie intravenoasă, într-o perioadă de mai puțin de 30 de minute. Dacă se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, administrați complet fiecare pungă de perfuzie înainte de a începe dezghețarea și perfuzarea pungii următoare.
- Perfuzia cu Zynteglo trebuie administrată cât mai curând posibil și în cel mult 4 ore după dezghețare. Clătiți întreaga cantitate de Zynteglo rămasă în punga de perfuzie și orice tubulatură asociată cu cel puțin 50 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9%, pentru a asigura perfuzarea unui număr cât mai mare posibil de celule la pacient.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul conține celule modificate genetic. Liniile directoare locale privind biosiguranța trebuie să fie urmate pentru medicamentul neutilizat sau pentru deșeuri. Toate materialele care au intrat în contact cu Zynteglo (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu liniile directoare locale privind biosiguranța.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1367/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{ZZ luna AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu> <și pe site-ul {numele Agenției SM (link)}>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

apceth Biopharma Gmbh
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

apceth Biopharma Gmbh
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Zynteglo în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu autoritatea competentă națională asupra conținutului și formatului programului educațional și de distribuție controlată, incluzând mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional și de distribuție controlată are scopul de a furniza informații privind utilizarea în condiții de siguranță a Zynteglo.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Zynteglo, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/apartinătorii, despre care se preconizează că vor prescrie, elibera și/sau utiliza Zynteglo, au acces la/li se furnizează următorul pachet educațional, care va fi diseminat prin organisme profesionale:

- Material educațional pentru medici
- Pachet de informații pentru pacienți
- **Materialul educațional pentru medici** trebuie să conțină:
 - Rezumatul caracteristicilor produsului
 - Recomandări pentru profesioniștii din domeniul sănătății
 - Ghid de manipulare și mod de administrare
- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** va conține următoarele elemente cheie:
 - Trebuie luate în considerare atenționările și precauțiile aferente agenților de mobilizare și ale agentului de condiționare mieloablativă.
 - Tratamentul cu Zynteglo în studii clinice a fost asociat cu grefare întârziată a trombocitelor. Nu s-a observat nicio corelație între incidența evenimentelor adverse (EA) de sângerare și timpul până la grefarea trombocitelor. Trebuie luate precauții privind consecințele de sângerare ale trombocitopeniei. Pacienților trebuie să li se comunice riscul de evenimente de sângerare care nu pot fi identificate cu ușurință, cum ar fi hemoragia internă.
 - Tratamentul cu Zynteglo este asociat în teorie cu riscul de mutagenезă inserțională, care poate duce la apariția malignității. Tuturor pacienților trebuie să li se aducă la cunoștință riscurile de leucemie, iar aceștia trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă apar astfel de semne.
 - Este necesar un rezultat negativ la testul de serologie pentru HIV pentru a asigura acceptarea materialului de afereză pentru producerea Zynteglo.
 - Riscul potențial de pierdere a răspunsului la terapia genetică poate duce la pierderea independenței de transfuzie sau creșterea necesarului transfuzional la pacienții la care nu s-a obținut independența de transfuzii.
 - Toți pacienții trebuie să beneficieze anual de monitorizarea hemoleucogramei complete și a valorilor hemoglobinei totale, pentru a monitoriza posibila apariție a leucemiei/limfomului și respectiv pentru menținerea eficacității.
 - Riscul potențial pe termen scurt al tratamentului cu Zynteglo este reprezentat de eșecul grefării, care va fi abordat prin administrarea de celule de salvare.
 - Este necesar să se explice și să se asigure faptul că pacienții înțeleg:
 - riscurile potențiale ale tratamentului cu Zynteglo
 - semnele de leucemie/limfom și măsurile care trebuie luate
 - conținutul ghidului pentru pacienți
 - necesitatea de a purta asupra lor Cardul de avertizare a pacientului și de a-l arăta oricărui profesionist din domeniul sănătății
 - înrolarea în Registrul privind administrarea medicamentului
 - Sfera de aplicare a Registrului și modul de înrolare a pacienților
- **Ghidul de manipulare și mod de administrare pentru profesioniștii din domeniul sănătății** va conține următoarele elemente cheie:

- Instrucțiunile privind primirea și păstrarea Zynteglo și modul de verificare a Zynteglo înainte de administrare
- Instrucțiuni privind decongelarea Zynteglo
- Instrucțiuni privind echipamentul de protecție și abordarea vărsărilor.
- **Pachetul de informații pentru pacienți** trebuie să conțină:
 - Prospectul
 - Un ghid pentru pacient/apartinător
 - Un card de avertizare a pacientului
- **Ghidul pacientului/apartinătorului** va conține următoarele mesaje cheie:
 - Tratamentul cu Zynteglo este asociat în teorie cu riscul de apariție a malignității. Semnele de leucemie și necesitatea de a obține asistență medicală urgentă dacă sunt prezente astfel de semne.
 - Cardul de avertizare a pacientului și necesitatea de a fi purtat în permanență, precum și necesitatea ca persoana să spună oricărui profesionist din domeniul sănătății că este tratată cu Zynteglo.
 - Riscul potențial de pierdere a răspunsului la terapia genetică poate duce la pierderea independenței de transfuzie sau creșterea necesarului transfuzional la pacienții la care nu s-a obținut independența de transfuzii.
 - Importanța controalelor anuale.
 - Tratamentul cu Zynteglo este asociat cu grefare întârziată a trombocitelor, care poate duce la o tendință crescută de sângerare.
 - Semnele și simptomele de sângerare și necesitatea de a contacta medicul dacă sunt prezente semne de sângerare neobișnuită sau prelungită sau alte semne relevante.
 - Înrolarea în Registrul privind administrarea medicamentului.
- **Cardul de avertizare a pacientului** va conține următoarele mesaje cheie:
 - Informațiile privind riscul de grefare întârziată a trombocitelor, care poate duce la sângerări și riscurile teoretice.
 - Afirmația că pacientul a fost tratat cu terapie genetică și nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
 - Afirmația că pacientul a fost tratat cu Zynteglo, incluzând numărul de LOT și data(ele) tratamentului.
 - Detalii privind raportarea reacțiilor adverse.
 - Informații privind posibilitatea unui rezultat fals pozitiv la anumite teste comerciale pentru HIV, indus de tratamentul cu Zynteglo.
 - Datele contactului de la care profesionistul din domeniul sănătății poate primi informații suplimentare.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Zynteglo există un sistem cu scopul de a controla distribuția Zynteglo în măsură mai mare decât nivelul de control asigurat de măsurile de rutină de reducere la minimum a riscurilor. Trebuie îndeplinite următoarele cerințe înainte de prescrierea, fabricarea, eliberarea și utilizarea produsului:

- Zynteglo va fi disponibil numai prin intermediul centrelor calificate bluebird bio, pentru a asigura trasabilitatea celulelor pacientului și medicamentului fabricat, între spitalul de tratament și centrul de fabricație. Selectarea centrelor de tratament se va efectua în colaborare cu autoritățile medicale naționale, după caz.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma suplimentar caracterul adecvat al criteriilor de acceptare, DAPP trebuie să reevalueze criteriile de acceptare din punct de vedere al atributelor asociate testelor de potență utilizând datele privind eliberarea seriei și rezultatele clinice după urmărirea la 6 luni pentru 20 de pacienți tratați cu serii comerciale.	Raport intermediar: la fiecare reînnoire anuală După tratarea a 20 de pacienți, cu urmărire la 6 luni
Studiu de siguranță și eficacitate non-intervenționale post-autorizare: Pentru a caracteriza suplimentar și a contextualiza siguranța și eficacitatea pe termen lung a Zynteglo la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu β -talasemie dependentă de transfuzie (TDT), fără genotip β^0/β^0 , DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu bazat pe datele dintr-un registru al medicamentului (REG-501) și datele privind utilizarea provenite de la pacienți tratați cu transfuzii și/sau pacienți tratați cu HSCT alogen cu potrivire de HLA, din cadrul unui registru european consacrat, ca grup comparator.	Depunerea protocolului: Februarie 2020 Rezultate intermediare: - la fiecare reînnoire anuală - dec. 2024 - dec. 2034 Rezultate finale: T4 2039

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zynteglo la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) fără genotip β^0/β^0 DAPP trebuie să depună datele intermediare și finale privind studiul HGB-207	Rezultate intermediare: la fiecare reînnoire anuală Rezultate finale: decembrie 2021
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zynteglo la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) fără genotip β^0/β^0 DAPP trebuie să depună datele intermediare și finale de la pacienții cu genotip non- β^0/β^0 sever, cum ar fi IVS-I-110, incluși în studiul HGB-212.	Rezultate intermediare: la fiecare reînnoire anuală Rezultate finale: decembrie 2021
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Zynteglo la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) fără genotip β^0/β^0 DAPP trebuie să depună datele intermediare și rezultatele de la urmărirea la 5 ani din studiul LTF-303.	Rezultate intermediare: la fiecare reînnoire anuală Rezultate finale: decembrie 2024

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR – CASETA METALICĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Populație concentrată de celule CD34⁺ autologe modificate genetic, care conține celule stem hematopoietice (HSC) transduse cu vector lentiviral (VLV), ce codifică gena β^{A-T87Q} -globinei cu o concentrație de $1,2-20 \times 10^6$ celule/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și Cryostor CS5 și clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

20 ml

Consultați Fișa informativă a lotului pentru numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34⁺ per kg pentru acest pacient.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în mediu de stocare cu vapori de azot lichid la ≤ -140 °C până când este pregătit pentru dezghețare și administrare. Păstrați punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalică(e). După dezghețare nu recongelați.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule modificate genetic. Cantitățile neutilizate de medicament trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale privind siguranța biologică.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1367/001

13. SERIA LOTULUI, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID pacient:
ID COI:
Nume:
Prenume:
Data nașterii:
NI:
Lot:
ID pungă:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ DE PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
Celule CD34⁺ autologe care codifică gena β^{A-T87Q}-globinei.
Pentru utilizare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID pacient:
ID COI:
Nume
Prenume:
Data nașterii:
NI:
Lot:
ID pungă:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Consultați Fișa informativă a lotului pentru numărul de pungi de perfuzie și celule CD34⁺ per kg pentru acest pacient.
20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FIȘA DE INFORMAȚII A LOTULUI
INCLUSĂ CU FIECARE EXPEDIERE PENTRU UN PACIENT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Zynteglo este o populație concentrată de celule CD34⁺ autologe modificate genetic, care conține celule stem hematopoietice transduse cu vector lentiviral, care codifică gena β^{A-T87Q}-globinei.

3. CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

INFORMAȚIILE PACIENTULUI

Nume (nume, prenume):

Data nașterii (ZZ/LL/AAAA):

Greutate la prima recoltare (kg):

ID pacient:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE, CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE
DOZĂ, ȘI DATA DE EXPIRARE**

INFORMAȚII PRIVIND LOTUL(LOTURILE) FURNIZATE

Următorul(e) lot(uri) a(u) fost fabricat(e) și inclus(e) în expediere:

Serie Lot / ID COI	Numărul de pungi de perfuzie	ID pungă (Prima pungă de perfuzie)	ID pungă (A doua pungă de perfuzie)	Concentrație (× 10 ⁶ celule/ml)	Celule CD34 ⁺ (× 10 ⁶ celule CD34 ⁺)	Data de expirare (ZZ/LL/A AAA)

5. DOZA MEDICAMENTULUI

Numărul total de pungi de perfuzie: ___

Doza: {N.N} × 10⁶ celule CD34⁺/kg

Doza minimă recomandată de Zynteglo este de 5,0 × 10⁶ celule CD34⁺/kg. În studiile clinice s-au administrat doze de până la 20 × 10⁶ celule CD34⁺/kg.

6. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

PĂSTRAȚI ACEST DOCUMENT ȘI PREGĂTIȚI-VĂ SĂ ÎL PUNEȚI LA DISPOZIȚIE ÎN
MOMENTUL PERFUZĂRII CU ZYNTEGLO.

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru utilizare autologă.

7. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

INSTRUCȚIUNI PENTRU DEPOZITARE ȘI UTILIZARE

A se păstra în mediu de stocare cu vapori de azot lichid la o temperatură ≤ -140 °C până când este pregătit pentru dezghețare și administrare. Țineți punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalică(e). După dezghețare nu recongelați.

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule modificate genetic. Cantitățile neutilizate de medicament trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale privind siguranța biologică.

9. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ȘI NUMĂRUL

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

10. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1367/001

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient sau persoana care asigură îngrijirea

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă Celule CD34⁺ autologe care codifică gena β^{A-T87Q}-globinei

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Vi se va da un **Card de avertizare a pacientului** care conține informații importante privind siguranța tratamentului dumneavoastră cu Zynteglo, pe care trebuie să le cunoașteți. Trebuie să purtați în permanență Cardul de avertizare a pacientului cu dumneavoastră și să îl arătați medicului sau asistentei medicale atunci când îi vedeți sau dacă sunteți internat(ă) în spital.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Citiți Cardul de avertizare a pacientului cu atenție și urmați instrucțiunile de pe acesta.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zynteglo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zynteglo
3. Cum este administrat Zynteglo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zynteglo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zynteglo și pentru ce se utilizează

Zynteglo este utilizat pentru tratarea unei boli genetice grave numită beta-talasemie dependentă de transfuzie (TDT), care include boala cunoscută uzual ca beta-talasemie majoră, la persoane cu vârsta de 12 ani și peste. Persoanele cu această afecțiune nu pot produce suficientă hemoglobină, o proteină din sânge care transportă oxigenul. Mai specific, persoanele cu TDT nu produc suficient o anumită parte din hemoglobină numită beta-globină, din cauza unui defect al genelor. Din cauza acestui defect, persoanele cu TDT sunt anemice și au nevoie de transfuzii de sânge frecvente pentru a supraviețui.

Zynteglo este un tip de medicament numit terapie genetică. Se face în mod specific pentru fiecare pacient, utilizând celulele stem sanguine proprii ale pacientului (numite și autologe). Zynteglo acționează prin adăugarea de copii funcționale ale genei beta-globinei în aceste celule, astfel încât pacientul să poată produce suficientă beta-globină pentru a crește valoarea totală a hemoglobinei, ameliora anemia și transporta mai mult oxigen în organism. Acest lucru reduce sau elimină necesitatea transfuziilor de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zynteglo

Nu trebuie să vi se administreze Zynteglo dacă:

- sunteți alergic(ă) la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- sunteți gravidă sau alăptați
- vi s-a administrat anterior terapie genetică cu propriile celule stem din sânge

- sunteți alergic(ă) la oricare dintre componentele medicamentelor pe care le veți primi pentru mobilizare și chimioterapie (vezi pct. 3).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Zynteglo, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de tratamentul cu Zynteglo, vi se vor administra medicamente cunoscute sub denumirea de medicament de mobilizare și medicament de chimioterapie (vezi pct. 3 și 4 pentru informații suplimentare privind aceste medicamente, incluzând reacțiile adverse posibile).

Înainte de tratamentul cu Zynteglo, medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru a se asigura că inima și ficatul funcționează corect, astfel încât puteți fi tratat(ă) în siguranță cu Zynteglo.

Zynteglo este fabricat special pentru dumneavoastră, folosindu-vă propriile celule stem din sânge.

După ce ați fost tratat(ă) cu Zynteglo, nu veți mai putea dona niciodată sânge, organe sau țesuturi. Aceasta deoarece Zynteglo este un medicament de terapie genetică.

Adăugarea unei gene noi în ADN-ul celulelor stem din sânge poate cauza teoretic leucemie sau limfom, cu toate că niciun pacient nu a dezvoltat leucemie sau limfom în studiile clinice cu Zynteglo. După tratamentul cu Zynteglo, vi se va cere să vă înrolați într-un registru de urmărire timp de cel puțin 15 ani, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale Zynteglo. În timpul urmăririi pe termen lung, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru orice semne de leucemie sau limfom.

Zynteglo este preparat cu ajutorul unor părți ale virusului imunodeficienței umane (HIV), care au fost modificate astfel încât să nu poată cauza infecția cu HIV. Virusul modificat este utilizat pentru a introduce o genă pentru o beta-globină funcțională în celulele stem din sângele dumneavoastră. Deși acest medicament nu vă va transmite infecția cu HIV, faptul că aveți Zynteglo în sângele dumneavoastră poate cauza un rezultat fals pozitiv la testarea pentru HIV realizată cu anumite teste comerciale care recunosc o parte din HIV folosită pentru a fabrica Zynteglo. Dacă rezultatul testului HIV este pozitiv după tratament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Înainte de a vi se administra Zynteglo, vi se va administra chimioterapie pentru a elimina măduva osoasă existentă. Dacă Zynteglo nu poate fi administrat după chimioterapie sau dacă celulele stem modificate nu se prind (nu se grefează) în corpul dumneavoastră, medicul vă poate administra o perfuzie cu propriile celule stem originale din sângele dumneavoastră, care au fost recoltate și depozitate înainte de începerea tratamentului (vezi și pct. 3, Cum se administrează Zynteglo).

După ce vi s-a administrat Zynteglo, este posibil să aveți un număr scăzut de trombocite în sânge. Aceasta înseamnă că sângele dumneavoastră poate să aibă dificultăți de coagulare și puteți fi predispus(ă) la sângerări. Trebuie să solicitați asistență medicală dacă:

- vă loviți la cap sau aveți o vătămare la nivelul capului
- aveți simptome care ar putea fi cauzate de hemoragii interne, cum ar fi dureri neobișnuite de stomac sau de spate sau dureri de cap severe
- prezentați învinețire sau sângerare anormală (cum ar fi învinețirea fără vătămare, sânge în urină, scaun, vărsături sau tuse cu sânge).

Medicul dumneavoastră vă va spune când numărul de trombocite a revenit la valorile normale.

Zynteglo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să luați hidroxiuree (un medicament pentru tulburări ale sângelui) și niciun medicament pentru infecția cu HIV timp de cel puțin o lună înainte de a efectua procedura de mobilizare și nici cel puțin 7 zile după perfuzia cu Zynteglo (vezi și pct. 3, Cum se administrează Zynteglo).

Trebuie să încetați să luați medicamente pentru îndepărtarea fierului din organism (așa-numiții agenți chelatori: deferoxamină, deferipronă și/sau deferasirox) cu 7 zile înainte de a începe chimioterapia anterioară perfuzării cu Zynteglo (vezi pct. 3, Cum se administrează Zynteglo). Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă și când trebuie să începeți să luați aceste medicamente după perfuzia cu Zynteglo.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să vă vaccinați.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Dacă sunteți femeie, vi se va efectua un test de sarcină înainte de începerea mobilizării, înainte de administrarea chimioterapiei și înainte de tratamentul cu Zynteglo, pentru a se confirma că nu sunteți gravidă.

Femeile care pot rămâne gravide și bărbații capabili să devină tați trebuie să înceapă să utilizeze o metodă de contracepție sigură anterior începerii recoltării celulelor lor stem din sânge și să continue timp de cel puțin 6 luni după tratamentul cu Zynteglo. Metodele contraceptive sigure includ un dispozitiv intrauterin sau o asociere de contraceptive orale (cunoscute sub denumirea de comprimate contraceptive) și prezervativ.

Gena adăugată din compoziția Zynteglo nu va fi transmisă copiilor dumneavoastră. Copiii dumneavoastră sunt încă expuși riscului de a moșteni mutația inițială a genei beta-globinei.

Nu trebuie să vi se administreze Zynteglo dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă componentele Zynteglo pot trece în laptele matern.

Este posibil să nu mai puteți rămâne gravidă sau să deveniți tată după administrarea medicamentului de chimioterapie. Dacă vă îngrijorează aspectele legate de sarcină, trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de tratament. Opțiunile pot include furnizarea de material de reproducere pentru păstrarea într-o bancă de țesut pentru utilizare ulterioară. Pentru bărbați, acestea pot fi reprezentate de spermă sau țesut testicular. Pentru femei, acestea pot fi reprezentate de ovule (ovocite) sau țesut ovarian.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zynteglo nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/masă) 391-1564 mg în fiecare doză. Aceasta este echivalentă cu 20-78% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum este administrat Zynteglo

Zynteglo este administrat prin picurare (perfuzie) într-o venă. Acesta poate fi administrat numai într-un spital specializat, de către medici cu experiență în tratarea pacienților cu TDT, administrarea de transplanturi de măduvă osoasă și utilizarea de medicamente de terapie genetică.

Zynteglo se poate fabrica numai dacă se poate recolta tipul potrivit de celule stem din sângele dumneavoastră (celule sanguine stem CD34⁺). Cu aproximativ 2 luni înainte de tratamentul cu Zynteglo vi se va administra un medicament de mobilizare, care vă va muta celulele stem din măduva

osoasă în sânge. Celulele stem din sânge pot fi apoi recoltate de un aparat care separă componentele sanguine (aparat de afereză). Este posibil să fie nevoie de mai mult de 1 zi pentru a recolta suficiente celule stem din sânge pentru a fabrica Zynteglo și pentru a stoca celule de schimb, dacă Zynteglo nu poate fi administrat sau nu funcționează.

Moment	Ce se întâmplă	De ce
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Zynteglo	Se administrează medicamentul de mobilizare	Pentru a vă muta celulele stem sanguine din măduva osoasă în fluxul de sânge.
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Zynteglo	Se recoltează celule stem sanguine	Pentru a fabrica Zynteglo și a fi utilizate cu rol de celule de schimb, dacă este necesar.
Cu cel puțin 6 zile înainte de perfuzia cu Zynteglo	Un medicament de chimioterapie este administrat timp de 4 zile într-un spital	Pentru a vă pregăti măduva osoasă pentru tratamentul cu Zynteglo.
Începerea tratamentului cu Zynteglo	Zynteglo se administrează prin picurare (perfuzie) într-o venă. Acest lucru va avea loc într-un spital și va dura mai puțin de 30 de minute pentru fiecare pungă de perfuzie. Numărul de pungi va varia în funcție de pacient.	Pentru a adăuga celule stem din sânge care conțin copii funcționale de beta-globină în măduva dumneavoastră osoasă.
După perfuzia cu Zynteglo	Veți rămâne la spital timp de aproximativ 3-6 săptămâni	Să vă recuperați și să fiți monitorizat(ă) până când medicul dumneavoastră s-a convins că este sigur să părăsiți spitalul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse observate în studiile clinice cu Zynteglo sunt legate de mobilizarea și recoltarea de celule stem din sânge sau de medicamentul de chimioterapie utilizat pentru a vă pregăti măduva osoasă pentru tratamentul cu Zynteglo.

Trebuie să discutați despre posibilele reacții adverse la medicamentele utilizate pentru mobilizare și la medicamentele de chimioterapie cu medicul dumneavoastră. De asemenea, trebuie să citiți prospectele acestor medicamente.

Mobilizarea și recoltarea celulelor stem din sânge

Majoritatea acestor reacții adverse apar în timpul sau în decurs de câteva zile după mobilizarea și recoltarea de celule stem din sânge, dar pot apărea și ulterior. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă reacțiile adverse devin severe sau grave.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- un număr scăzut al trombocitelor, ceea ce poate reduce capacitatea de coagulare a sângelui
- durere la nivelul oaselor
- amorțeală și durere la nivelul mâinilor și picioarelor
- greață (senzație de rău)
- durere de cap
- concentrații scăzute de calciu în sânge

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hemoragie
- nivel scăzut de oxigen în sânge
- tensiune arterială mică
- dureri abdominale
- durere la nivelul spatelui
- durere osoasă sau musculară
- durere sau disconfort la nivelul pieptului
- alt tip durere
- agitație
- rezultate anormale la analizele de sânge (scădere a concentrațiilor de magneziu și potasiu, concentrație de citrat foarte mare sau creștere a numărului de globule albe din sânge)
- ritm anormal al bătăilor inimii
- învinețire, sângerare sau durere la nivelul locului de inserție a cateterului sau la locul injecției
- reacție la locul injectării
- învinețire
- amețală, oboseală
- disconfort la nivelul capului
- transpirații excesive
- boală asemănătoare gripei
- umflare a buzelor
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor, picioarelor sau gurii
- febră
- erupție trecătoare pe piele
- splină mărită, care poate duce la durere în partea de sus a abdomenului sau la nivelul umărului stâng
- vărsături

Medicamente de chimioterapie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse după administrarea medicamentului de chimioterapie. Acestea apar de obicei în decursul primelor câteva zile și într-o perioadă de mai multe săptămâni după administrarea medicamentului de chimioterapie, dar se pot dezvolta și mult mai târziu.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere în partea dreaptă sus a abdomenului sub coaste, îngălbenire a ochilor sau a pielii, creștere rapidă în greutate, umflare a brațelor, picioarelor și abdomenului și dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave a ficatului numită boală veno-ocluzivă.
- Sângerare prelungită sau sângerare fără leziuni, cum ar fi sângerarea nazală, sângerare a gingiilor sau sângerare vaginală.

Alte reacții adverse posibile

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă reacțiile adverse devin severe sau grave.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr scăzut de globule roșii și albe, uneori cu febră
- creștere a valorilor anumitor enzime în sânge, care poate indica o problemă la nivelul ficatului
- un număr scăzut al trombocitelor, ceea ce poate reduce capacitatea de coagulare a sângelui
- cădere sau rărire neobișnuită a părului
- dureri de stomac, indigestie, constipație, diaree
- greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău)
- febră

- durere la nivelul gurii
- inflamație în gât
- modificări ale analizelor de biochimie a sângelui, care pot indica prezența unor valori scăzute ale calciului, valori scăzute ale potasiului, valori scăzute ale magneziului, valori scăzute ale sodiului, valori scăzute ale fosforului, scădere a concentrației de proteine sau scădere a valorilor albuminei
- pete de culoare închisă pe piele
- sensibilitate la nivelul rectului
- probleme de somn
- scădere a poftei de mâncare
- durere de cap
- oboseală
- mâncărimi ale pielii

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- răspuns inflamator la o infecție care poate pune viața în pericol, asociat cu un număr scăzut de globule albe din sânge
- infecții care vă pot face să vă fie cald, frig sau să transpirați
- abdomen mărit
- ficat mărit
- dificultăți la respirație
- dureri abdominale
- sângerare sau învinețire
- sânge în urină
- ruptură de dimensiuni reduse în țesutul care căptușește anusul
- amețeață sau senzație de dezechilibru sau că se învârtă camera
- anxietate
- test pozitiv pentru *Aspergillus* (boală pulmonară cauzată de ciuperci)
- modificări și anomalii ale ritmului bătăilor inimii
- durere la nivelul spatelui, oaselor, pielii, membrelor, anusului sau mușchilor
- arsuri în capul pieptului
- inflamare a vezicii biliare
- calculi biliari
- tuse
- simț gustativ anormal
- dificultăți la înghițire
- umflare a feței
- senzație de frig
- exces de apă în organism
- inflamație sau infectare a foliculilor de păr
- scădere a vitezei cu care aerul iese din plămâni
- indigestie cu greață și vărsături
- inflamație în tractul digestiv
- inflamație a gingiilor
- hemoroizi
- sughiț
- tensiune arterială mică
- temperatură scăzută a corpului
- nivel scăzut de oxigen în sânge
- îngălbenire a pielii și ochilor
- inflamație a laringelui (cutia vocală)
- lipsă de energie
- durere și umflare a mucoasei tractului digestiv, care se întinde de la gură la anus
- menstruație neregulată

- pierdere a funcției ovarelor
- menopauză prematură
- pete pe piele de la sângerare sub piele
- modificări ale culorii pielii, pielea fiind pătată, mai închisă sau mai deschisă la culoare decât în mod normal.
- lichid în sau în jurul plămânilor
- piele uscată, mâncărimi
- buze uscate
- erupție pe piele cu leziuni, uneori însoțite de vezicule cu puroi
- leziuni inflamate pe piele
- escoriații/zgârieturi la nivelul pielii
- tulburare a glandelor sudoripare
- reacție la transfuzie
- scădere în greutate
- valori anormale ale testelor hepatice
- concentrație crescută de hemoglobină în celule
- scădere a concentrațiilor de magneziu, calciu, potasiu, fosfat, albumină, sodiu din sânge
- excesul de acid din organism nu este îndepărtat de rinichi
- creștere sau scădere a numărului de globule albe din sânge
- număr scăzut de globule roșii imature (nedevelopate complet)
- creștere sau scădere a concentrațiilor proteinelor din sânge
- creștere a concentrațiilor hormonilor feminini
- testosteron scăzut

Zynteglo

Majoritatea reacțiilor adverse apar în timpul sau în decurs de câteva zile după tratamentul cu Zynteglo, dar pot apărea și ulterior. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă reacțiile adverse devin severe sau grave.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- număr scăzut al trombocitelor, ceea ce poate reduce capacitatea de coagulare a sângelui
- senzație de lipsă de aer
- dureri în piept care nu sunt determinate de probleme ale inimii
- durere de stomac
- înroșire (înroșire și încălzire a pielii)
- durere la nivelul picioarelor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zynteglo

Aceste informații sunt destinate exclusiv medicilor.

Întrucât acest medicament va fi administrat de un medic calificat, acesta este responsabil pentru depozitarea corectă a medicamentului înainte și în timpul utilizării acestuia, precum și pentru eliminarea corectă a acestuia.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta(ele) ambalajului exterior și eticheta(ele) pungii(lor) de perfuzie.

A se păstra la ≤ -140 °C până la un an. A nu se decongela medicamentul până când acesta nu este pregătit pentru utilizare. După dezghețare se va păstra la temperatura camerei (20 °C-25 °C) și se va utiliza în decurs de 4 ore.

Acest medicament conține celule modificate genetic. Cantitățile neutilizate de medicament trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale privind siguranța biologică.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zynteglo

- Substanța activă din Zynteglo constă din propriile celule stem ale sângelui, care conțin copii funcționale ale genei beta-globinei care poate fi măsurată în sângele dumneavoastră. Concentrația este de $1,2-20 \times 10^6$ celule CD34⁺ (celule stem sanguine) pe mililitru.
- Celelalte componente sunt o soluție utilizată pentru păstrarea celulelor congelate și clorură de sodiu. Vezi pct. 2, Conținutul de sodiu.

Cum arată Zynteglo și conținutul ambalajului

Zynteglo este o dispersie de celule, limpede până la ușor tulbure, incoloră până la galben sau roz, care este furnizată într-una sau mai multe pungi de perfuzie transparente, fiecare ambalate într-o pungă transparentă într-un recipient metalic închis.

Numele dumneavoastră și data nașterii, precum și informațiile codificate care vă identifică în calitate de pacient, sunt imprimate pe fiecare pungă de perfuzie și fiecare recipient metalic.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Fabricantul

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH
Tel.: +49 (0) 893 803 7456 (0890 181 0702)

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.
Tel.: +39 029 475 9755 (0800 728 026)

France

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

Nederland

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija,

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited
Tel.: +44 (0) 207 660 0754

Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, (0800-069-8046)
Magyarország, Malta, Norge, Österreich,
Polska, Portugal, România, Slovenija,
Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Τηλ/Σίμι/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAA}>

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>, și pe site-ul {numele Agenției SM (link)}>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Zynteglo este expedit de la unitatea de producție la unitatea de păstrare a centrului de perfuzii, într-o ladă frigorifică, care poate conține mai multe casete metalice destinate unui singur pacient. Fiecare casetă metalică conține o pungă de perfuzie cu Zynteglo. Un pacient poate avea destinate mai multe pungă de perfuzie. Punga(ile) de perfuzie trebuie păstrată(e) în caseta(ele) de metal până când este(sunt) pregătită(e) pentru dezghețare și utilizare.

Confirmați că Zynteglo este imprimat pe punga(ile) de perfuzie. Confirmați că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzie și caseta(ele) de metal, înainte de administrarea perfuziei. Înregistrați toate pungile de perfuzie și confirmați că fiecare pungă de perfuzie cu Zynteglo are o dată de expirare care nu a fost depășită, utilizând Fișa informativă care însoțește lotul.

Fiecare pungă de perfuzie trebuie inspectată pentru orice deteriorare a integrității înainte de dezghețare și perfuzie. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați ghidurile locale privind siguranța biologică și contactați imediat bluebird bio.

Zynteglo este destinat exclusiv utilizării autologe.

După îndepărtarea cu atenție a ambalajului secundar metalic, decongelați fiecare pungă de perfuzie la 37 °C în baie de apă sau baie uscată timp de aproximativ 2-4 minute. Nu dezghețați prea mult produsul medicamentos. Nu lăsați medicamentul nesupravegheat și nu scufundați porturile de perfuzare dacă a fost dezghețat în baie de apă. După dezghețare, amestecați ușor medicamentul masând punga de perfuzie până când tot conținutul este uniform. Expuneți portul steril al pungii de perfuzie rupând învelișul protector care acoperă portul. Accesați punga de perfuzie a medicamentului și perfuzați conform procedurilor standard aferente locului de administrare în ceea ce privește administrarea produselor de terapie celulară. Nu utilizați un filtru de sânge încorporat sau o pompă de perfuzie. Nu recoltați probe din, nu modificați sau iradiați medicamentul.

Administrați fiecare pungă de perfuzie prin perfuzie intravenoasă timp de mai puțin de 30 de minute. Dacă se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, administrați complet fiecare pungă de perfuzie înainte de a începe dezghețarea și perfuzarea pungii următoare.

Este interzisă recongelarea Zynteglo. Administrați perfuzia cât mai curând posibil și nu la mai mult de 4 ore după dezghețare.

Clătiți întreaga cantitate de Zynteglo rămasă în punga de perfuzie și orice tubulatură asociată cu cel puțin 50 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru a asigura perfuzarea unui număr cât mai mare posibil de celule în pacient.

Acest medicament conține celule modificate genetic. Trebuie respectate liniile directoare locale privind biosiguranța aplicabile acestor produse.

Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Zynteglo trebuie să ia măsurile standard de precauție (purtarea de mănuși, îmbrăcăminte de protecție și ochelari de protecție) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Suprafețele de lucru și materialul care au intrat în contact cu Zynteglo trebuie decontaminate cu un dezinfectant cu acțiune de distrugere a virusurilor, conform instrucțiunilor producătorului. Trebuie să fie urmate liniile directoare locale privind biosiguranța pentru medicamentele neutilizate sau pentru deșeuri.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ ȘI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.