

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1. Descrição geral

Zynteglo (betibeglogene autotemcel) é uma população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida com células CD34<sup>+</sup>, que contém células estaminais hematopoiéticas (haematopoietic stem cells, HSC) transduzidas com vetor lentiviral (lentiviral vector, LVV) codificando o gene da  $\beta^{A-T87Q}$ -globina.

### 2.2. Composição qualitativa e quantitativa

O produto final é composto por um ou mais sacos de perfusão que contém uma dispersão de 1,2-20 × 10<sup>6</sup> células/ml suspensas em solução criopreservante. Cada saco de perfusão contém aproximadamente 20 ml de Zynteglo.

A informação quantitativa relativa à potência, células CD34<sup>+</sup> e dose para o medicamento é fornecida na Folha Informativa do Lote. A Folha de Informação do Lote está incluído no interior da tampa do recipiente criogénico utilizado para transportar Zynteglo.

Excipiente com efeito conhecido

Cada dose contém 391-1564 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersão para perfusão.

Uma dispersão transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1. Indicações terapêuticas

Zynteglo é indicado para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 12 anos com  $\beta$  talassemia dependente de transfusões (TDT) que não têm um genótipo  $\beta^0/\beta^0$ , para quem o transplante de células estaminais hematopoiéticas (*haematopoietic stem cell*, HSC) é adequado, mas não está disponível um dador de HSC com sistema antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) compatível relacionado. (ver secções 4.4 e 5.1)

### 4.2. Posologia e modo de administração

Zynteglo tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado por um ou mais médico(s) com experiência em transplante de HSC e no tratamento de doentes com TDT.

É esperado que os doentes sejam incluídos num registo e seguidos no registo, de forma a compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Zynteglo.

### Posologia

A dose mínima recomendada de Zynteglo é  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg. Em estudos clínicos, foram administradas doses até  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg. A dose mínima recomendada é a mesma para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Zynteglo destina-se a utilização autóloga (ver secção 4.4) e apenas deve ser administrado uma vez.

### *Mobilização e aférese*

Os doentes têm de ser submetidos a mobilização de HSC, seguida de aférese para obtenção de células estaminais CD34<sup>+</sup> que serão utilizadas para fabrico do medicamento (ver secção 5.1 para uma descrição do regime de mobilização usado nos estudos clínicos).

O número alvo mínimo de células CD34<sup>+</sup> a ser colhido é de  $12 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg. Se não for alcançada a dose mínima de Zinteglo de  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg depois do fabrico inicial de medicamento, o doente pode ser submetido a um ou mais ciclos adicionais de mobilização e aférese, separados por pelo menos 14 dias, para obter mais células para fabrico adicional.

É necessária uma colheita de recurso de células estaminais CD34<sup>+</sup>  $\geq 1,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células/kg (se colhidas por aférese) ou  $> 1,0 \times 10^8$  TNC/kg (células nucleares totais) (se colhidas por aferese). Estas células têm de ser colhidas do doente e criopreservadas antes do condicionamento mieloablativo e perfusão com Zynteglo. A colheita de recurso pode ser necessária para tratamento de emergência se existir: 1) compromisso do Zynteglo após o início do condicionamento mieloablativo e antes da perfusão de Zynteglo, 2) falha do enxerto primário ou 3) perda do enxerto após a perfusão com Zynteglo (ver secção 4.4).

### *Pré-tratamento de condicionamento*

O médico responsável deve confirmar que o transplante de HSC é adequado para o doente antes de ser iniciado o condicionamento mieloablativo (ver secção 4.4).

O condicionamento mieloablativo completo tem de ser administrado antes da perfusão de Zynteglo (ver secção 5.1 para uma descrição do regime mieloablativo usado nos estudos clínicos). Recomenda-se que os doentes mantenham a hemoglobina (Hb)  $\geq 11$  g/dl durante pelo menos 30 dias antes da mobilização e durante o condicionamento mieloablativo. A quelação com ferro deve ser interrompida pelo menos 7 dias antes do condicionamento mieloablativo. É recomendada profilaxia para doença venooclusiva (DVO) hepática. Deverá ser considerada a administração de profilaxia para convulsões (ver secção 5.1 para uma descrição do regime profilático usado nos estudos clínicos).

O condicionamento mieloablativo não deve começar até ter sido recebido e armazenado o conjunto completo de saco(s) de perfusão que constitui a dose de Zynteglo no centro de administração e a disponibilidade da colheita de recurso ter sido confirmada.

### *Administração de Zynteglo*

Ver Modo de Administração abaixo e a secção 6.6 para detalhes sobre a administração e manuseamento de Zinteglo.

### *Após a administração de Zynteglo*

Quaisquer produtos de sangue necessários nos primeiros 3 meses após a perfusão de Zynteglo devem ser irradiados.

Pode ser necessário reiniciar a quelação com ferro após a perfusão de Zynteglo e tal deverá basear-se na prática clínica (ver secções 4.5 e 5.1). Flebotomia pode ser utilizado em vez da quelação com ferro, quando adequado.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Zynteglo não foi estudado em doentes >65 anos de idade. O transplante de HSC tem de ser adequado para um doente com TDT a ser tratado com Zynteglo (ver secção 4.4). Não é necessário ajuste da dose.

#### *Compromisso renal*

Zynteglo não foi estudado em doentes com insuficiência renal. Os doentes devem ser avaliados relativamente ao compromisso renal definido como depuração de creatinina  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para garantir que o transplante de HSC é adequado. Não é necessário ajuste da dose.

#### *Compromisso hepático*

O Zynteglo não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os doentes devem ser avaliados relativamente ao compromisso hepático para garantir que o transplante de HSC é adequado (ver secção 4.4.). Não é necessário ajuste da dose.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Zynteglo em crianças com <12 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

#### *Doentes seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou vírus T-linfotrófico humano (HTLV)*

Zynteglo não foi estudado em Doentes com VIH-1, VIH-2, HTLV-1, ou HTLV-2. É necessário um teste sérico negativo para o VIH, de modo a assegurar a aceitação do material de aférese para a produção de Zinteglo. Não será aceite material de aférese de doentes com um teste positivo para VIH para a produção de Zinteglo.

### Modo de administração

Zynteglo destina-se apenas a utilização intravenosa (ver secção 6.6 para detalhes completos sobre o processo de administração).

Após completar o esquema de 4 dias de condicionamento mieloablativo, terá que haver um período mínimo de 48 horas de depuração antes da perfusão de Zinteglo.

Antes da perfusão, tem de ser confirmado que a identidade do doente corresponde à informação única do doente no(s) saco(s) de perfusão de Zynteglo. O número total de sacos de perfusão a ser administrado também deve ser confirmado na Folha Informativa do Lote (ver secção 4.4).

A perfusão de Zinteglo deverá ser concluída assim que possível e não deverá ultrapassar as 4 horas após a descongelação. Cada saco de perfusão deve ser administrado em menos de 30 minutos. Caso seja fornecido mais do que um saco de perfusão, todos os sacos de perfusão têm de ser administrados. O volume completo de cada saco de perfusão deve ser perfundido.

Devem ser seguidos procedimentos padrão para o tratamento do doente após o transplante de HSC, após a perfusão de Zynteglo.

### **4.3. Contraindicações**

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

Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

Tratamento anterior com terapia genética de HSC.

As contraindicações para os agentes de mobilização e agente de condicionamento mieloablativo tem de ser consideradas.

#### **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapêutica avançada baseada em células. De forma a assegurar a rastreabilidade, o nome do produto, número de lote e o nome do paciente sob tratamento devem ser mantidos por um período de 30 anos.

##### Geral

As advertências e precauções dos agentes de mobilização e agente de condicionamento mieloablativo tem de ser consideradas.

Os doentes tratados com Zynteglo não devem doar sangue, órgãos, tecidos ou células para transplante em qualquer ocasião futura. Esta informação consta no Cartão de Alerta do Doente que deve ser dado ao doente após o tratamento.

Zynteglo destina-se apenas para utilização autóloga e não deve ser administrado a outros pacientes. Confirme que a identidade do paciente corresponde à informação única e identificativa do paciente que se encontra no(s) saco(s) de perfusão e cassete(s) de metal de Zynteglo. Não faça a perfusão de Zynteglo se a informação na etiqueta identificativa do paciente no(s) saco(s) de perfusão ou cassete(s) de metal não corresponderem ao paciente em questão.

##### Riscos associados com TDT e excesso de ferro

Os doentes com TDT apresentam excesso de ferro devido a transfusões crónicas de glóbulos vermelhos (Red Blood Cell, RBC), que pode levar a danos no órgão-alvo. O transplante de HSC com condicionamento mieloablativo não é adequado a doentes com TDT que tenham evidência de ferro gravemente elevado no coração ou seja, doentes com T2\* <10 msec cardíaco por ressonância magnética (RM). A RM do fígado deve ser realizada em todos os doentes antes do condicionamento mieloablativo. Recomenda-se que os doentes com resultados de RM que demonstrem teor de ferro no fígado  $\geq 15$  mg/g sejam submetidos a biopsia ao fígado para avaliação adicional. Se a biopsia hepática demonstrar fibrose passageira, cirrose ou hepatite ativa, o transplante de HSC com condicionamento mieloablativo não é adequado.

##### Risco de oncogénese insercional

Não foram notificados casos de mielodisplasia, leucemia ou linfoma em estudos clínicos com Zynteglo em doentes com TDT. Não existem notificações de mutagénese insercional mediada por LVV resultado em oncogénese após o tratamento com Zynteglo. No entanto, existe um risco teórico de mielodisplasia, leucemia ou linfoma após o tratamento com Zynteglo.

Os doentes devem ser monitorizados pelo menos anualmente em relação a mielodisplasia, leucemia ou linfoma (incluindo com um hemograma completo) durante 15 anos após o tratamento com Zynteglo. Se for detetada mielodisplasia, leucemia ou linfoma em qualquer doente que tenha recebido Zynteglo, deverão ser colhidas amostras de sangue para análise local de integração.

##### Testes serológicos

Todos os doentes devem ser testados em relação a VIH-1/2 antes da mobilização e aférese, para assegurar a aceitação do material de aférese na produção de Zynteglo (ver secção 4.2).

### Interferência com os testes de VIH

É importante destacar que é provável que os doentes que receberam Zynteglo testem positivo nos ensaios de reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction, PCR) para o VIH devido a inserção de provírus LVV, resultando num teste falso positivo para o VIH. Por conseguinte, os doentes que receberam Zynteglo não devem ser testados em relação a infeção por VIH usando um ensaio com base em PCR.

### Falha de enxerto conforme medido por enxerto de neutrófilos

O tratamento com Zynteglo envolve a perfusão e enxerto de HSC CD34<sup>+</sup> que foram geneticamente modificados *ex vivo* com um LVV. Em ensaios clínicos, nenhum doente teve insucesso no enxerto de medula óssea, como medido pelo enxerto de neutrófilos (N=45). O enxerto de neutrófilos ocorreu, em mediana (mín., máx.) no Dia 21,0 (13,38) após perfusão do medicamento. O insucesso do enxerto de neutrófilos é um risco de curta duração mas possivelmente grave, definida como a falha em alcançar 3 contagens absolutas de neutrófilos consecutivas (absolute neutrophil counts, ANC)  $\geq 500$  células/ $\mu$ l obtidos em dias diferentes até ao dia 43 após a perfusão de Zynteglo. Os doentes com insucesso no enxerto de neutrófilos deverá receber tratamento de resgate com a colheita de recurso (ver secção 4.2).

### Enxerto de plaquetas retardado

O enxerto de plaquetas é definido como 3 valores de plaquetas consecutivos  $\geq 20 \times 10^9/l$  obtidos em dias diferentes após a perfusão de Zynteglo, sem transfusões de plaquetas administradas durante 7 dias imediatamente anteriores e durante o período de avaliação. Os doentes com TDT tratados com Zynteglo que alcançaram enxerto de plaquetas tiveram uma mediana (mín., máx.) de enxerto de plaquetas no Dia 42,0 (19, 191) em ensaios clínicos (N=45). Não foi observada uma correlação entre incidência de hemorragia e enxerto de plaquetas retardado. Os doentes devem ser informados do risco de hemorragia até ser atingida a recuperação de plaquetas. Os doentes devem ser monitorizados em relação a trombocitopenia e hemorragia de acordo com orientações padrão. Deve realizar-se a monitorização da contagem de plaquetas de acordo com a decisão do clínico até enxerto de plaquetas e até ser atingida a recuperação de plaquetas. A determinação de contagem de células sanguíneas e outros testes adequados devem ser imediatamente considerados sempre que surgirem sintomas clínicos indicadores de hemorragia.

### Utilização de antirretrovirais e hidroxiureia

Os doentes não devem tomar medicações antirretrovirais e hidroxiureia desde pelo menos um mês antes da mobilização até pelo menos 7 dias após a perfusão de Zynteglo (ver secção 4.5). Se um doente necessitar de antirretrovirais para profilaxia do VIH/HTLV, o tratamento com Zynteglo, incluindo a mobilização e aferese de células CD34<sup>+</sup> através da perfusão com Zynteglo, deve ser adiado até que a infeção por VIH tenha sido excluída adequadamente de acordo com as normas locais para exames ao VIH.

### Teor de sódio

Este medicamento contém 391-1564 mg de sódio por dose, o que equivale a 20 a 78% da dose diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

## **4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais e hidroxiureia desde pelo menos um mês antes da mobilização até pelo menos 7 dias após a perfusão de Zynteglo (ver secção 4.4).

As interações medicamentosas entre quelantes de ferro e agente de condicionamento mieloablativo devem ser consideradas. Os quelantes de ferro devem ser descontinuados 7 dias antes do início do condicionamento. O Resumo de Características do Medicamentos (RCM) para o quelador de ferro e

agente de condicionamento mieloablativo deve ser consultado para recomendações relativas à co-administração com substratos CYP3A.

Alguns quelantes de ferro são mielossuppressores. Após a perfusão de Zynteglo, evite a utilização destes quelantes de ferro durante 6 meses. Se for necessária quelação com ferro, considere a administração de quelantes de ferro não mielossuppressivos (ver secções 4.2 e 5.1).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Não é esperado que o Zynteglo interaja com a família de enzimas do citocromo P-450 hepáticos ou transportadores de medicamento.

Não existe experiência clínica de utilização de agentes estimulantes da eritropoiese em doentes tratados com Zynteglo.

Não foi estudada a segurança da vacinação com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Zynteglo.

#### **4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Existem dados de exposição insuficientes para fornecer uma recomendação precisa sobre a duração da contraceção após o tratamento com Zynteglo. As mulheres com potencial para engravidar e homens capazes de ser pais têm de utilizar um método de contraceção (dispositivo intrauterino ou combinação de contraceção de barreira e hormonal) desde o início da mobilização até, pelo menos, 6 meses após a administração de Zynteglo. Consulte o RCM do agente de condicionamento mieloablativo para informações sobre a necessidade de contraceção eficaz em doentes que sejam submetidos a condicionamento.

##### Gravidez

Deverá ser confirmado um teste sérico de gravidez negativo antes do início de mobilização e reconfirmado antes dos procedimentos de condicionamento e antes da administração do medicamento.

Não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidezes expostas ao medicamento.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com Zynteglo. Zynteglo não deve ser utilizado durante a gravidez devido ao condicionamento mieloablativo (ver secção 4.3). Desconhece-se se as células transduzidas de Zynteglo têm o potencial para serem transferidas no útero para um feto.

Não há a possibilidade da transmissão da linha germinal do gene da  $\beta^{A-T87Q}$ -globina após tratamento com Zynteglo, portanto a probabilidade de que um descendente teria expressão somática geral do gene da  $\beta^{A-T87Q}$ -globina é considerada desprezável.

##### Amamentação

Desconhece-se se o Zynteglo é excretado no leite humano. Não foi estudado o efeito da administração de Zynteglo nas crianças amamentadas por mães sujeitas ao tratamento.

Zynteglo não pode ser administrado a mulheres que estejam a amamentar.

##### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Zynteglo na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos animais.

Estão disponíveis dados sobre o risco de infertilidade com condicionamento mieloablativo. É, portanto, aconselhada a criopreservação do sêmen ou óvulos antes do tratamento, se possível.

#### **4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Zynteglo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

O efeito dos agentes para mobilização e do agente para condicionamento mieloablativo deve ser considerado relativamente à capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8. Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança de Zynteglo foi avaliada em 45 doentes com TDT. A única reação adversa grave atribuída ao Zynteglo foi trombocitopenia (2,42%). Dada a pequena população de doentes e tamanho de coortes, as reações adversas na tabela abaixo não fornecem uma perspetiva completa sobre a natureza e frequência destes acontecimentos.

##### Tabela de reações adversas

As reações adversas são listadas abaixo segundo a base de dados MedDRA de Classes de sistemas de órgãos e por frequência, por convenção. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), e frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são listadas por ordem decrescente de severidade.

As tabelas 1, 2 e 3 são listas das reações adversas atribuídas à mobilização/aférese, condicionamento mieloablativo, e ao Zynteglo, respetivamente, observadas por doentes com TDT em ensaios clínicos com Zynteglo.

**Tabela 1 Reações adversas atribuídas à mobilização/aférese**

<b>Classe de sistemas de órgãos (CSO)</b>	<b>Muito frequentes (≥10%)</b>	<b>Frequentes (≥1% - &lt;10%)</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Esplenomegalia, Leucocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia	Hipocalcemia, Hipomagnesiemia,
Perturbações do foro psiquiátrico		Agitação
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia Neuropatia sensorial periférica	Tonturas, Mal-estar da cabeça, Parestesia
Cardiopatias		<i>Flutter</i> cardíaco
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hipoxia, epistaxe
Doenças gastrointestinais	Náusea	Vômitos, inchaço dos lábios, Dor abdominal, dor no abdómen superior, parestesia oral
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nos ossos	Dor de costas, mal-estar musculoesquelético
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, estado gripal, desconforto no peito, dor no peito, reacção no local da injeção, hemorragia no local do cateter, hematoma no local do cateter, equimose no local de injeção, fadiga, dor torácica não cardíaca, dor no local do cateter, dor no local da injeção, dor no local da punção, dor
Exames complementares de diagnóstico		Magnésio no sangue diminuído
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Toxicidade de citratos, contusão, dor relacionada com intervenção

**Tabela 2 Reações adversas atribuídas ao condicionamento mieloablativo**

<b>CSO</b>	<b>Muito frequentes (≥10%)</b>	<b>Frequentes (≥1% - &lt;10%)</b>
Infeções e infestações		Sépsia neutropénica, Infeção sistémica, Infeção estafilocócica, Pneumonia, Infeção do trato respiratório inferior, Infeção do trato urinário, Infeção mucosa, Celulite, Infeção vaginal, Erupção cutânea pustulosa, Foliculite, Gengivite, Candidíase vulvovaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril, Neutropenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia	Linfopenia, Leucocitose, Diminuição da contagem de monócitos, Neutrofilia, Aumento da concentração média de hemoglobina celular
Doenças endócrinas		Hipogonadismo primário
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Hipocalcemia, Hipocalemia, Acidose metabólica, Sobrecarga de fluidos, Retenção de líquidos, Hipomagnesiémia, Hiponatremia, Hipofosfatemia, Hiperfosfatemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas, Letargia, Disgeusia, Ageusia, Problemas de memória
Afeções oculares		Hemorragia conjuntiva
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigem
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca congestiva, Fibrilhação auricular
Vasculopatias		Hipotensão, Hematoma, Ondas de calor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe, Inflamação faríngea	Hipóxia, Massa pulmonar, Dispneia, Efusão pleural, Fervor, Síndrome da tosse das vias

<b>CSO</b>	<b>Muito frequentes (≥10%)</b>	<b>Frequentes (≥1% - &lt;10%)</b>
		respiratórias superiores, Tosse, Dor laringea, Soluços, Dores orofaríngeas
Doenças gastrointestinais	Estomatite, Vômitos, Náusea, Diarreia, Sangramento gengival, Obstipação, Dor abdominal, Inflamação anal	Hemorragia anal, Gastrite, Inflamação gastrointestinal, Distensão abdominal, Dor superior abdominal, Fissura anal, Dispepsia, Disfagia, Esofagite, Hemorroidas, Proctalgia. Secura dos lábios
Afeções hepatobiliares	Doença hepática veno-oclusiva, Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da bilirrubina no sangue	Colecistite, Colelitíase, Hepatomegalia, Icterícia, Aumento das transaminases, Aumento da gama-glutamilttransferase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia, Prurido, Hiperpigmentação cutânea	Petéquias, Equimose, Dor cutânea, Púrpura palpável, Transtorno da pigmentação da pele, Prurido generalizado. Púrpura, Afeções das glândulas sudoríparas, Urticária, Secura da pele, Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nos ossos, Mialgia, Dor nas extremidades, Dor de costas
Doenças renais e urinárias		Hematúria, Polaquiúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Hemorragia vaginal	Insuficiência ovárica, Menstruação irregular, Menopausa prematura, Aumento da hormona estimuladora de folículos sanguíneos, Diminuição da testosterona sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, Fadiga, Inflamação mucosa	Edema facial, Hipotermia, Sensação de frio, Dor, Xerose
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da proteína C-reativa, Teste positivo para Aspergillus, Diminuição do potássio sanguíneo, Diminuição do peso, Diminuição da fosfatase alcalina, Diminuição do magnésio sanguíneo, Diminuição do fluxo expiratório forçado, Diminuição da proteína total, Diminuição da albumina sanguínea, Diminuição da contagem de reticulócitos, Diminuição da percentagem de reticulócitos

CSO	Muito frequentes ( $\geq 10\%$ )	Frequentes ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão, Abrasão cutânea

**Tabela 3 Reações adversas atribuídas ao Zynteglo**

SOC	Muito frequentes ( $\geq 10\%$ )	Frequentes ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia
Vasculopatias		Rubor quente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nas extremidades
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor no peito não-cardíaca

#### Descrição de reações adversas seletivas

##### *Hemorragia*

A hemorragia constitui uma potencial complicação da trombocitopenia subsequente ao condicionamento mieloablativo e ao tratamento com Zynteglo. A maioria de todos os acontecimentos adversos com hemorragia registados foram não-graves. Existe risco de hemorragia antes do enxerto plaquetário e poderá perdurar após o mesmo em doentes com trombocitopenia contínua.

Após o enxerto plaquetário, todos os doentes mantiveram os níveis de plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/l$ . Os tempos medianos (min, máx) para contagens não suportadas de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  e  $\geq 100 \times 10^9/l$  foram de 51 (20, 268) dias (N=45) e 63,5 (20, 1231) dias (N=42) respetivamente. (Ver secção 4.4 para consultar indicações sobre a monitorização e gestão plaquetárias).

##### *Doença hepática veno-oclusiva*

Ocorreram acontecimentos adversos graves de DVO hepática em 11,1% dos doentes, após o condicionamento mieloablativo; 80% destes doentes não receberam profilaxia para DVO. Todos os doentes que tiveram DVO receberam tratamento com defibrato e recuperaram. Os doentes com TDT poderão ter um risco aumentado para DVO após o condicionamento mieloablativo, comparativamente com outras populações de doentes.

##### *Reações relacionadas com a perfusão de Zynteglo*

Foi feita a gestão da pré-medicação para reações à perfusão conforme decisão do clínico. Foram observadas reações relacionadas com a perfusão de Zynteglo em 13,3% dos doentes e ocorreram no dia da perfusão de Zynteglo. Houve resolução de todas as reações e a maioria dos eventos adversos foram ligeiros. Os eventos adversos incluíram a dor abdominal, rubor quente, dispneia, e dor no peito não-cardíaca em 11,1%, 2,2%, 2,2%, e 2,2% dos doentes, respetivamente.

##### População pediátrica

De acordo com os dados disponíveis, a frequência, tipo e gravidade de reações adversas em adolescentes com 12-17 anos de idade são semelhantes aquelas observadas nos adultos, com exceção de que a DVO e pirexia ocorreram mais frequentemente em adolescentes.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9. Sobredosagem**

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos relacionados com a sobredosagem de Zynteglo.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, código ATC: B06AX02

#### Mecanismo de ação

Zynteglo adiciona cópias funcionais de um gene  $\beta$ -globina modificado nas HSC do doente através da transdução de células de CD34<sup>+</sup> autólogas com LVV BB305, tratando assim a causa genética subjacente da doença. Após a perfusão de Zynteglo, as HSC transduzidas de CD34<sup>+</sup> enxertam na medula óssea e diferenciam-se para produzir hemácias contendo  $\beta^{A-T87Q}$ -globina biologicamente ativo (uma proteína  $\beta$ -globina modificado) que irá combinar com  $\alpha$ -globina para produzir Hb funcional contendo  $\beta^{A-T87Q}$ -globina (HbUM<sup>T87Q</sup>).  $\beta^{A-T87Q}$ -globina pode ser quantificada relativamente a outras espécies de globina no sangue periférico utilizando cromatografia líquida de alta resolução. A expressão de  $\beta^{A-T87Q}$ -globina é concebida para corrigir o desequilíbrio nas células eritroides de doentes com TDT e tem o potencial de aumentar a Hb total para os níveis normais e elimina a dependência de transfusões de RBC crónica. Após o enxerto bem sucedido e atingindo a independência de transfusão, é esperado que os efeitos do medicamento sejam vitalícios.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Todos os doentes com TDT com um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$  que receberam Zynteglo com pelo menos 3 meses de seguimento produziram HbA<sup>T87Q</sup> (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212). Para doentes com pelo menos 6 meses de seguimento, HbA<sup>T87Q</sup> aumentou geralmente de forma estável após perfusão de Zynteglo e estabilizado aproximadamente no Mês 6. Os doentes tiveram uma mediana ao Mês 6 (mín., máx.) HbA<sup>T87Q</sup> de 4,901 (1,03, 9,59) g/dl na Fase 1/2 estudos (N=14, HGB-204 e HGB-205) e 9,409 (3,4, 10,6) g/dl nos estudos de Fase 3 em curso (N=16, HGB-207 e HB-212).

HbA<sup>T87Q</sup> permaneceu geralmente estável até ao mês 24 com uma mediana (mín., máx.) de 6,44444 (1,10, 10,13) g/dl nos estudos de Fase 1/2 concluídos (N=14, HGB-204 e HGB-205), e 8.766 (0.89, 11,40) dos estudos de Fase 3 em curso (N=3, HGB-207). A HbA<sup>T87Q</sup> permaneceu estável no último seguimento até ao Mês 60, demonstrando integração estável dos recetores do gene da  $\beta^{A-T87Q}$ -globina nas HSC a longo prazo e expressão estável do gene da  $\beta^{A-T87Q}$ -globina em células da linhagem eritroide.

#### Eficácia clínica

A eficácia foi baseada em 32 doentes adultos e adolescentes com TDT e um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$  tratados com Zynteglo (N = 10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (ver Tabela 4). Alguns doentes foram incluídos nos estudos clínicos com genótipos caracterizados por uma produção baixa endógena de  $\beta$ -globina, fenotipicamente semelhante a doentes com um genótipo  $\beta^0/\beta^0$ , como doentes homocigóticos para IVS-I-110 ou IVS-I-5.

**Tabela 4** Características na situação basal para doentes não- $\beta^0/\beta^0$  com TDT  $\geq 12$  anos de idade tratados com Zynteglo (Estudos HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Estudo	Número total de pacientes(adultos jovens/adolescentes)	Idade (anos) mediana (min, máx)	Volumes de transfusão pré-inscrição (ml/kg/ano) mediana (min, máx)	Frequência de transfusão por ano, pré-inscrição (número/ano) mediana (min, máx)
HGB-205	4 (2)	adultos jovens/adolescentes*	181,85 (138,8, 197,3)	12,50 (10,5, 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16, 34)	151,28 (140,0, 234,5)	13,75 (10,0, 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12, 34)	192,92 (152,3, 251,3)	17,50 (11,5, 37,0)
HGB-212	3 (1)	adultos jovens/adolescentes*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

\*O intervalo de idades não é disponibilizado de forma a proteger a identidade dos pacientes.

#### *$\beta$ -Talassemia dependente de transfusão (TDT)*

Os doentes foram considerados como dependentes de transfusão, se tinham um historial de transfusões de pelo menos 100 ml/kg/ano de glóbulos vermelhos ou com  $\geq 8$  transfusões de glóbulos vermelhos por ano nos 2 anos anteriores da inclusão. Nos estudos clínicos, os doentes receberam um volume de transfusão de glóbulos vermelhos mediano (min., máx.) de 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg/ano e um número mediano de (mín., máx.) de 14,75 (10,0, 39,5) transfusões de glóbulos vermelhos por ano.

Os adolescentes foram excluídos de estudos de Fase 3 caso tivessem um dador de HSC relacionado com HLA compatível disponível. A idade mediana (mín., máx.) nos estudos foi 19,0 (12, 34) anos, 56,3% eram mulheres, 59,4% foram asiáticos, e 40,6% brancos/caucasianos. Todos os doentes tinham uma pontuação de desempenho de Karnofsky/Lansky  $\geq 80$  e a maioria (18/32, 56,3%) tinha uma pontuação de desempenho de 100 na situação basal. A T2\* cardíaca na situação basal foi  $>20$  mseg. A ferritina sérica mediana (min., máx.) na situação basal foi de 3778,7 (784, 22517) pmol/L e a concentração mediana (min, máx) de ferro hepática foi 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).

#### *Mobilização e aférese*

Todos os doentes foram administrados com G-CSF e plerixafor para mobilizar células estaminais antes do procedimento de aférese. A dose planeada de G-CSF foi de 10  $\mu$ g/kg/dia em doentes com baço, e 5  $\mu$ g/kg/dia em doentes sem baço, administrada nos Dias 1 até ao 5 de mobilização, pela manhã. A dose planeada de plerixafor foi 0,24 mg/kg/dia, administrada nos Dias 4 e 5 de mobilização, à noite. Caso tenha sido necessário um terceiro dia de colheita, a dose de plerifaxor e G-CSF foi alargada para o Dia 6. A dose de G-CSF foi diminuída em metade caso a contagem de glóbulos brancos (white blood cell, WBC) fosse  $>100 \times 10^9/l$  antes do dia de aférese. Para a maioria dos doentes, o número mínimo de células de CD34<sup>+</sup> para fabricar Zynteglo foi colhida com 1 ciclo de mobilização e aférese.

### *Condicionamento pré-tratamento*

Todos os doentes receberam condicionamento mieloablativo completo com busulfan antes do tratamento com Zynteglo. A dose planeada de busulfan foi 3,2 mg/kg/dia para doentes com  $\geq 18$  anos como uma perfusão IV de 3 horas, diariamente durante 4 dias com uma AUC alvo recomendada<sub>0-24h</sub> de 3800-4500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . A dose planeada de busulfan foi de 0,8 mg/kg para doentes 12-17 anos de idade, como uma perfusão IV de 2 horas a cada 6 horas para um total de 16 doses com uma AUC<sub>0-6h</sub> alvo de 950-1125  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . O RCM do busulfan foi utilizado para informações sobre o método adequado para determinação da dose com base no peso do doente. Foram feitos ajustes da dose de busulfan conforme necessário, com base na monitorização farmacocinética.

A dose mediana (mín., máx.) de busulfan foi 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/dia (N=32).

A AUC<sub>0-24h</sub> foi medida durante o Dia 1 e informou a dose para Dia 3; a AUC mediana (mín., máx.) estimada diariamente foi 4394.5 (3030, 9087)  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  (N=32). Todos os doentes com genótipos não- $\beta^0/\beta^0$  receberam profilaxia anti-convulsiva com outros agentes que não a fenitoína antes de iniciar busulfan.

Não foi usada fenitoína para a profilaxia anticonvulsivante devido à sua indução bem conhecida da glutatona-S-transferase e citocromo P450, e depuração aumentada resultante do busulfan, e devido à disponibilidade disseminada de medicação anticonvulsivante eficaz que não afete o metabolismo de busulfan.

Em HGB-207 e HGB-212, a profilaxia para DVO/síndrome de obstrução sinusoidal hepática foi necessária de acordo com a prática institucional com ácido ursodeoxicólico ou defibrotida.

### *Administração de Zynteglo*

Todos os doentes foram administrados com Zynteglo, com uma dose mediana (mín., máx.) de  $7,80 \times 10^6$  (5,0, 19,4) células CD34<sup>+</sup>/kg como uma perfusão intravenosa (N=32).

### *Após a administração de Zynteglo*

Um total de 31,1% dos doentes (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) receberam G-CSF no prazo de 21 dias após a perfusão de Zynteglo. No entanto, a utilização de G-CSF não foi recomendada durante 21 dias após a perfusão de Zynteglo nos estudos de Fase 3.

### Estudos HGB-204 e HGB-205

HGB-204 e HGB-205 foram estudos de Fase 1/2 de 24 meses em regime aberto, de braço único que incluíram 22 doentes com FDT tratados com Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), dos quais 14 tinham um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$  (N = 10, HGB-204; N=4, HGB-205) e 8 tinham um genótipo  $\beta^0/\beta^0$  no HGB-204. Todos os doentes concluíram HGB-204 e HGB-205 e foram incluídos para seguimento a longo prazo no estudo LTF-303. A duração mediana (mín., máx.) do seguimento de pacientes com um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$  foi de 44,63 (35,8, 61,3) meses. Todos os doentes permaneceram vivos no último seguimento.

O parâmetro primário de avaliação foi a independência de transfusões (IT) ao Mês 24, definida como uma média ponderada de Hb  $\geq 9$  g/dl sem quaisquer transfusões de glóbulos vermelhos durante um período contínuo de  $\geq 12$  meses em qualquer altura durante o estudo após a perfusão de Zynteglo. Dos doentes com genótipo não- $\beta^0/\beta^0$ , 11/14 (78,6%, 95% IC 49,2%-95,3%) atingiu a independência de transfusões até ao Mês 24 (Tabela 5). Entre estes 11 doentes, a mediana (mín., máx.) ponderada de Hb média durante a IT foi 10,51 (9,3, 13,3) g/dl. (Tabela 5).

Todos os doentes que atingiram independência de transfusões (IT) em qualquer altura mantiveram a IT ao Mês 36 com uma duração de IT mín., máx. de 28,3+, 57,6+ meses (N=11). O tempo mediano (mín., máx.) até à última transfusão de RBC foi de 0,46 (0,2, 5,8) meses após a perfusão de Zynteglo.

Nos 3 doentes que não alcançaram IT, as reduções de 100%, 86,9% e 26,8% nos requisitos de volume de transfusão e de 100%, 85,3% e 20,7% na frequência de transfusão foram observadas entre a consulta do Mês 6 e a consulta do Mês 24, quando comparado com os níveis de transfusões de glóbulos vermelhos antes do estudo. As reduções em volume e frequência mantiveram-se no último seguimento em LTF-303.

A Hb mediana total (mín., máx.) no Mês 6 para doentes que não tinha recebido uma transfusão nos 60 dias anteriores foi de 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N=11). A Hb total manteve-se estável no Mês 24 com uma mediana (mín., máx.) de 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N=12) e no Mês 36 com uma mediana (mín., máx.) de 10,60 (7,8, 13,5) g/dl (N=13).

Após a perfusão de Zynteglo, a quelação de ferro dos doentes foi tratada de acordo com o parecer clínico. Dos 14 doentes não- $\beta^0/\beta^0$  tratados no HGB-204 e HGB-205 que concluíram o Mês 6, 9 doentes (64,3%) continuaram a utilizar terapia quelante no último seguimento. Os restantes 5 doentes (35,7%) interromperam a quelação de ferro, dos quais 4 doentes (28,6%) interromperam a quelação durante pelo menos 6 meses com um tempo mediano (mín, máx) desde a interrupção da quelação até ao último seguimento de 26,40 (11,5, 42,2) meses para esses 4 doentes. Adicionalmente, dos 14 doentes tratados, 3 doentes no HGB-205 (21,4%) receberam flebotomia para remoção do ferro. Dos 11 doentes que atingiram IT, 4 doentes (36,4%) interromperam a quelação durante pelo menos 6 meses e 3 doentes (27,3%) receberam flebotomia.

Aos 48 meses após a perfusão de Zynteglo para doentes que atingiram a IT, a redução mediana (mín, máx) dos níveis de ferritina sérica desde a situação basal foi de 70,00% (39,2, 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). A redução mediana no conteúdo hepático de ferro desde a situação basal foi de 62,50%, variando desde uma redução de 83,3% até um aumento de 269,2% (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

#### Estudos HGB-207 e HGB-212

HGB-207 e HGB-212 são estudos em curso de 24 meses de Fase 3, em regime aberto, de braço único, que são planeados para incluírem aproximadamente 39 adultos, adolescentes e crianças com TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), dos quais 29 têm um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$  genótipo (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) e 10 têm um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$  genótipo no HGB-212. Estes estudos são realizados com transdução melhorada em comparação com os estudos de Fase 1/2, resultando no aumento do número médio de cópias funcionais do transgene ( $\beta^{A-T87Q}$ -globina) integradas nas células CD34<sup>+</sup> autólogas. Dezoito adultos e adolescentes com TDT com um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$  foram tratados com Zynteglo nos estudos de Fase 3 (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) e a duração mediana (mín., máx.) de seguimento foi de 15,92 (5,6, 26,3) meses. Todos os doentes permaneceram vivos no último seguimento.

O parâmetro primário de avaliação foi a independência de transfusões (IT) ao Mês 24, definida como uma média ponderada de Hb  $\geq 9$  g/dl sem quaisquer transfusões de glóbulos vermelhos durante um período contínuo de  $\geq 12$  meses em qualquer altura durante o estudo após a perfusão de Zynteglo. Dez doentes são avaliáveis para avaliação de IT. Destes, 9/10 (90,0%, IC de 95%, 55,5-99,7%) alcançaram a IT no último seguimento. Entre estes 49 doentes, a Hb mediana ponderada média (mín., máx.) durante a IT foi de 12,22 (11,4, 12,8) g/dl (Tabela 5).

Todos os doentes que atingiram a IT mantiveram a IT com uma duração de IT mín., máx. de 12,1+, 21,3+ meses (N=49). O tempo mediano (mín., máx.) até à última transfusão de RBC foi de 1,08 (0,5, 2,2) meses após a perfusão de Zynteglo.

Para o único doente que não alcançou a IT, foi observada uma redução de 51,5% nos requisitos de volume de transfusão e uma redução de 43,4% entre o Mês 12 e o Mês 24 quando comparado com os níveis de transfusões de glóbulos vermelhos antes do estudo.

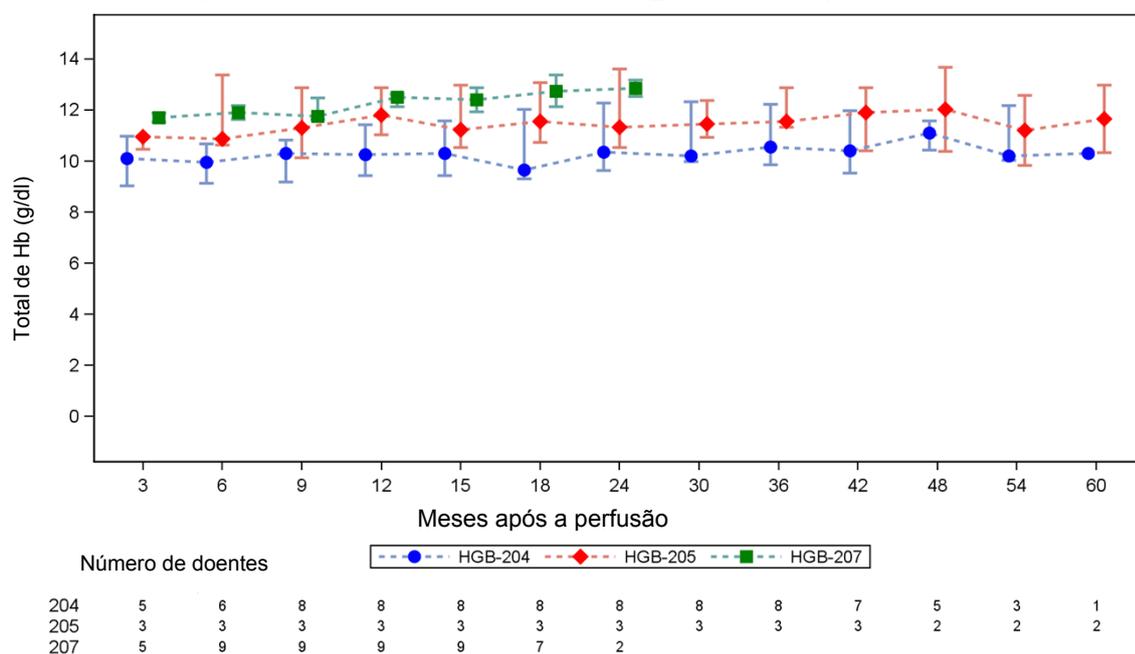
A Hb mediana total (mín., máx.) no Mês 6 para doentes que não tinham recebido uma transfusão nos 60 dias anteriores foi de 11,85 (8,4, 13,3) g/dl (N=18). A Hb total permaneceu estável ao Mês 24 com um valor mediano (mín., máx.) de 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (N = 2).

Após a perfusão de Zynteglo, a quelação de ferro do doente foi gerida de acordo com o parecer clínico. Dos 11 doentes não- $\beta^0/\beta^0$  tratados no HGB-207 e HGB-212 que concluíram o Mês 6, 5 doentes (27,8%) continuaram a utilizar terapia quelante no último seguimento. Os restantes 13 doentes (72,2%) interromperam a quelação de ferro, dos quais 9 doentes (50,0%) interromperam a quelação durante pelo menos 6 meses com um tempo mediano (min, máx) desde a interrupção da quelação até ao último seguimento de 16,89 (6,9, 25,4) meses para esses 9 doentes. Adicionalmente, dos 18 doentes tratados, 5 doentes no HGB-207 (27,8%) receberam flebotomia para remoção do ferro. Dos 9 doentes que atingiram IT, 6 doentes (66,7%) interromperam a quelação durante pelo menos 6 meses e 2 doentes (22,2%) receberam flebotomia.

Foram realizadas análises exploratórias para avaliar a resolução da diseritropoiese, a característica fisiopatológica fundamental da TDT, na medula óssea. Foram colhidas biopsias de medula óssea antes do tratamento, consistentes com um diagnóstico de DTD, incluindo uma proporção baixa de mieloide/eritroide (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212), reflexo de hiperplasia eritroide. Para 9 doentes que atingiram IT e tiveram seguimento com avaliação da medula óssea no Mês 12, as proporções mieloide/eritroide de 7 doentes aumentaram de uma mediana (mín, máx.) de 0,2 (0,1 a 0,7), na situação basal, para uma mediana (mín., máx.) de 0,83 (0,6 a 1,9) no Mês 12 após a perfusão de Zynteglo, sugerindo que este melhora a eritropoiese nos doentes com TDT.

## Resultados gerais

**Figura 1** Mediana da hemoglobina total ao longo do tempo em doentes com TDT não- $\beta^0/\beta^0$  tratados com Zynteglo que tenham conseguido independência de transfusões (Estudos HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



As barras representam intervalos interquartil.

A Hb total representa os pacientes sem quaisquer transfusões de eritrócitos agudas ou crónicas nos 60 dias anteriores à data da medição.

**Tabela 5 Resultados de eficácia para doentes com TDT não-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> tratados com Zynteglo (Estudos HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)**

HbA <sup>T87Q</sup> aos 6 meses (g/dl) n mediana (mín, máx)	HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) aos 24 meses (g/dl) n mediana (mín, máx)	Hb (g/dl) aos 6 meses* (g/dl) n mediana (mín, máx)	Hb (g/dl) aos 24 meses* (g/dl) n mediana (mín, máx)	IT** n/N <sup>^</sup> (%) [95% IC]	Hb PM durante a IT (g/dl) n mediana (mín, máx)	Duração da IT (meses) n mediana (mín, máx)
<b>HGB-205</b>						
4 7,543 (4,94, 9,59)	4 8,147 (6,72, 10,13)	4 10,73 (7,6, 13,4)	4 10,91 (8,8, 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4, 99,4]	3 11,35 (10,5, 13,0)	3 NR (38,2+, 57,6+)
<b>HGB-204</b>						
10 4,153 (1,03, 8,52)	10 5,418 (1,10, 9,60)	7 9,20 (7,7, 13,3)	8 10,35 (9,1, 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4, 97,5]	8 10,27 (9,3, 13,3)	8 NA (28,3+, 51,3+)
<b>HGB-207</b>						
13 9,324 (3,35, 10,60)	3 8,766 (0,89, 11,40)	15 11,80 (8,4, 13,3)	2 12,85 (12,5, 13,2)	9/10 (90,0%) [55,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NA (12,1+, 21,3+)
<b>HGB-212</b>						
3 10,094 (5,06, 10,33)	ND***	3 12,10 (8,5, 12,2)	ND***	ND***	ND***	ND***

\*Doentes que não receberam transfusões nos 60 dias anteriores.

\*\* Independência de transfusões (IT): uma média ponderada de Hb  $\geq 9$  g/dl sem quaisquer transfusões de glóbulos vermelhos durante um período contínuo de  $\geq 12$  meses em qualquer altura durante o estudo após a perfusão do medicamento.

\*\*\*Nenhum doente é atualmente avaliável para estes parâmetros de avaliação.

N<sup>^</sup> representa o número total de doentes avaliáveis para a IT, definidos como doentes que concluíram o estudo principal (ou seja, 24 meses de seguimento), ou alcançaram a IT, ou não alcançarão a IT no estudo principal.

NA = não alcançado. ND = não determinado. Hb = Hb total. Hb PM = Hb ponderada média.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zynteglo em um ou mais subgrupos da população pediátrica na β-talassemia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma ‘Autorização de Introdução no Mercado condicional’ Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário à atualização este RCM.

### 5.2. Propriedades farmacodinâmicas

Zynteglo é um medicamento de terapia genética autóloga que consiste em células autólogas que foram geneticamente modificadas *ex vivo*. A natureza de Zynteglo é tal que estudos convencionais de farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo, e a eliminação não são aplicáveis.

### 5.3. Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de mutagenicidade, carcinogenicidade, reprodutivos e de desenvolvimento.

A farmacologia, toxicologia e genotoxicidade de LVV BB305 usado para a transdução no fabrico de Zynteglo foram avaliadas *in vitro* e *in vivo*. Foi realizado um ensaio de imortalização *in vitro* (in vitro immortalisation, IVIM) com células de medula óssea de ratos transduzidas por LVV BB305, que revelou potencial mutagénico mínimo (Pontuação de aptidão  $\approx 0,1 \times 10^{-4}$ ). A análise do local de inserção (Insertion site analysis, ISA) de BMC de rato transduzidas pré-transplante e HSC humano CD34<sup>+</sup> HSC não revelaram enriquecimento de inserção em ou perto de genes relacionados com cancro. O estudo de farmacologia, biodistribuição, toxicidade e genotoxicidade foi realizado num modelo de rato de  $\beta$ -talassemia. Neste estudo, não houve evidência de toxicidade, genotoxicidade ou oncogénese (tumorigenicidade) relacionada com a integração de LVV BB305, e não-toxicidade relacionada com a produção de  $\beta^{A-T87Q}$ -globina. A ISA de BMC pós-transplante demonstrou não haver integração preferida na proximidade de, ou nos genes clinicamente associados (por vetores retrovirais gama) com dominância clonal ou leucemia, e não foi observada evidência de dominância clonal. Estudos adicionais com HSC CD34<sup>+</sup> humanas administradas a ratinhos imunodeficientes, mieloablativos, não demonstraram toxicidade, tumorigenicidade ou genotoxicidade.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Cryostor CS5  
Cloreto de sódio

### 6.2. Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3. Prazo de validade

Congelado: 1 ano em  $\leq -140^{\circ}\text{C}$   
Uma vez descongelado: máximo de 4 horas à temperatura ambiente ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ).

### 6.4. Precauções especiais de conservação

Guardar na fase vapor de azoto líquido em  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  até estar pronto para descongelamento e administração.

Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal.

Não voltar a congelar depois de descongelar.

### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Saco(s) de perfusão de 20 ml de etileno propileno fluorado, cada um embalado numa bolsa transparente dentro de uma cassette de metal.

Zynteglo é enviado da unidade de fabrico para o centro de armazenamento para perfusão num recipiente criogénico, que pode conter várias cassetes de metal destinadas a um único doente. Cada cassette de metal contém um saco de perfusão com Zynteglo. Um doente pode ter vários sacos de perfusão.

## 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A irradiação pode levar à inativação do produto.

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

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem o Zynteglo devem tomar precauções adequadas (usando luvas, vestuário de proteção e proteção ocular) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

### *Preparação para perfusão*

- Retire cada cassete de metal do armazenamento de azoto líquido e retire cada saco de perfusão da cassete de metal.
- Confirme que Zynteglo está impresso no(s) saco(s) de perfusão.
- Confirme que a identidade do doente corresponde à informação de identificação de doente única localizada no(s) saco(s) de perfusão de Zynteglo. Não realizar a perfusão de Zynteglo, se a informação constante no rótulo específico do doente do saco de perfusão não corresponder ao doente em questão,
- Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro da data de validade, utilizando a Folha Informativa do Lote que acompanha.
- Cada saco de perfusão deve ser inspecionado em relação a quaisquer violações de integridade antes do descongelamento e perfusão. Se um saco de perfusão for comprometido, siga as orientações locais e contacte de imediato a bluebird bio.

### *Descongelamento e administração*

- Descongele o Zynteglo a 37°C num banho de água ou banho seco. O descongelamento de cada saco de perfusão demora aproximadamente 2 a 4 minutos. Não descongele demais o medicamento. Não deixe o medicamento sem vigilância e não submerja as portas de perfusão se descongelado em banho de água.
- Depois de descongelar, misture o medicamento massajando suavemente o saco de perfusão até que todo o conteúdo esteja uniforme. Exponha a porta estéril no saco de perfusão rasgando um invólucro de proteção que abrange a porta.
- Aceda ao saco de perfusão de medicamento e faça a perfusão de acordo com os procedimentos normais do centro de administração de produtos de terapia celular. Não utilize um filtro de sangue interno ou uma bomba de perfusão.
- Não experimente, altere ou irradie o medicamento.
- Administre cada saco de perfusão de Zynteglo através de perfusão intravenosa ao longo de um período inferior a 30 minutos. Se for fornecido mais do que um saco de perfusão, administre cada saco de perfusão completamente antes de prosseguir para o descongelamento e perfusão do saco seguinte.
- Perfunda o Zynteglo assim que possível e não mais do que 4 horas após o descongelamento.

Irrigue todos os resquícios de Zynteglo no saco de perfusão e de qualquer tubagem associada com pelo menos 50 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% para garantir que são perfundidas tantas células quanto possível no doente.

### Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

O medicamento contém células geneticamente modificadas. As orientações locais relativas ao manuseamento de materiais derivados de humanos deverão ser seguidas para medicamentos não utilizados ou resíduos. Todos os materiais que estiveram em contacto com Zynteglo (resíduos sólidos e líquidos) deverão ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais relativas ao manuseamento de materiais derivados de humanos.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/19/1367/001

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

Data da primeira autorização: 29 de maio de 2019  
Data da última renovação: 28 de abril de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{DD mês AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> e no sítio da internet do(a) {nome da agência (*link*)>.

Medicamento já não autorizado

**ANEXO II**

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

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Minaris Regenerative Medicine GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
ALEMANHA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Minaris Regenerative Medicine GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
ALEMANHA

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

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

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

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Zynteglo em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) terá que concordar com a Autoridade Nacional Competente relativamente ao conteúdo e formato do programa educacional e de controlo de distribuição, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional e de controlo de distribuição tem como objetivo o fornecimento de informação sobre a utilização segura de Zynteglo.

O Titular da AIM irá assegurar que em cada Estado Membro onde o Zynteglo for comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se espera que prescrevam, forneçam e/ou usem Zynteglo, terão acesso a/irão receber o seguinte pacote educacional, a ser distribuído através de entidades profissionais:

- Material educativo do clínico
- Pacote informativo para o doente

**O material educacional do médico** deverá conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Um manual para profissionais de saúde
- Um manual para manuseamento e modo de administração.

• **O Manual para profissionais de saúde** irá conter os seguintes elementos-chave:

- Terão que ser considerados as advertências e precauções relativamente aos agentes de mobilização e o agente de condicionamento mieloablativo.
- O risco acrescido de uma doença maligna após o condicionamento mieloablativo deve ser mencionado e explicado explicitamente ao doente.
- O tratamento com Zynteglo nos ensaios clínicos foi associado a um retardamento no enxerto plaquetário. Não foi observada nenhuma correlação entre a incidência de acontecimentos adversos (AA) hemorrágicos e o tempo até ao enxerto plaquetário. São necessárias precauções relativamente às consequências hemorrágicas, consequência da trombocitopenia. Os doentes devem ser consciencializados do risco de acontecimentos hemorrágicos que não sejam facilmente identificáveis, como as hemorragias internas,
- O tratamento com Zynteglo está, em teoria, associado ao risco de mutagénese por inserção, levando ao potencial desenvolvimento de malignidades. Todos os doentes terão que ser avisados quanto a sinais de mielodisplasia, leucemia e linfoma e a procurar cuidados médicos imediatos, se estes sinais estiverem presentes,
- É necessário um teste sérico negativo para VIH, de forma a assegurar a aceitação do material de aférese para a produção de Zynteglo.
- O risco potencial de perda de resposta a terapia genética poderá levar a perda da independência de transfusão, ou aumentar a necessidade de transfusões para doentes que não atingiram a independência da transfusão.
- Todos os doentes deverão receber, pelo menos anualmente, monitorização de contagens sanguíneas completas e níveis de hemoglobina total, de forma a monitorizar para mielodisplasia/leucemia/linfoma e manutenção da eficácia, respetivamente.
- O risco potencial a curto prazo do tratamento com Zynteglo representa o insucesso do enxerto, que irá ser gerido pela administração de células de salvamento.
- Necessidade de explicar e assegurar que os doentes compreendem:
  - Os riscos potenciais do tratamento com Zynteglo
  - Os sinais de mielodisplasia/leucemia/linfoma e o que fazer
  - O conteúdo do manual para o doente
  - A necessidade terem consigo o cartão de alerta do doente e de o mostrar a todos os profissionais de saúde
  - A entrada no Registo do medicamento

- Âmbito do Registo e como incluir os doentes
- **O Manual para manuseamento e modo de administração para profissionais de saúde** irá conter os seguintes elementos-chave:
  - Instruções de receção e armazenamento de Zynteglo e como verificar Zynteglo antes da administração
  - Instruções sobre o descongelamento de Zynteglo
  - Instruções sobre equipamento de proteção e tratamento de derrames.
- **O pacote informativo para o doente** deverá conter:
  - Um folheto informativo
  - Um manual para o doente/cuidador
  - Um cartão de alerta do doente
- **O manual do doente/cuidador** irá conter as seguintes mensagens-chave:
  - O tratamento com Zynteglo está, em teoria, associado ao risco de desenvolvimento de malignidades. Os sinais de mielodisplasia, leucemia e linfoma e a necessidade de cuidados médicos urgentes, caso estes sinais estejam presentes.
  - O cartão do doente e a necessidade de o trazer sempre, e informar qualquer profissional de saúde que o trate de que está a ser tratado com Zynteglo.
  - O risco potencial de perda de resposta à terapia genética que poderá levar a perda de independência da transfusão, ou aumentar a necessidade de transfusões, para doentes que não tenham atingido a independência de transfusão.
  - A importância de exames médicos pelo menos uma vez por ano.
  - O tratamento com Zynteglo está associado ao risco de retardamento do enxerto plaquetário, que poderá levar a uma tendência aumentada para hemorragia.
  - Sinais e sintomas de hemorragia e a necessidade de contactar o médico, se estiverem presentes quaisquer sinais de hemorragia involuntária ou prolongada, ou quaisquer outros sinais relevantes.
  - Inclusão no Registo do medicamento.
- **O cartão de alerta do doente** irá conter as seguintes mensagens-chave:
  - Informação sobre o risco de retardamento do enxerto plaquetário, levando, potencialmente, a hemorragias e riscos teóricos.
  - Declaração de que o doente foi tratado com terapia genética e não deverá doar sangue, órgãos, tecidos, ou células.
  - Declaração de que o doente foi tratado com Zynteglo, incluindo o número do LOTE e data(s) do tratamento.
  - Detalhes de notificações de acontecimentos adversos.
  - Informação sobre a possibilidade de falso positivo em determinados testes comerciais para VIH, devido ao Zynteglo.
  - Detalhes de contacto, a partir dos quais um profissional de saúde poderá obter mais informações.

O Titular de AIM irá assegurar que é aplicado em cada Estado Membro em que o Zynteglo seja comercializado um sistema que tenha por objetivo o controlo da distribuição de Zynteglo para além do nível de controlo assegurado pelas medidas de rotina de minimização de risco. Terão que ser cumpridos os seguintes requisitos antes da prescrição, produção, fornecimento e utilização do produto:

- Zynteglo apenas estará disponível através de centros de tratamento qualificados bluebird bio, de forma a assegurar o rastreamento das células do doente e produção do medicamento entre o hospital em que é realizado o tratamento e o local de produção. A seleção dos centros de tratamento será realizada em colaboração com as autoridades de saúde nacionais, conforme apropriado.

- **Obrigaç o de concretizar as medidas de p s-autoriza o**

O Titular da Autoriza o de Introdu o no Mercado dever  completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descri�o</b>	<b>Data limite</b>
De forma a ter uma confirma�o adicional da adequa�o dos critérios de aceita�o, o Titular da AIM deverá reavaliar os critérios de aceita�o para atributos relacionados com testes de potência, usando dados de liberta�o de lote e resultados clínicos após 6 meses de seguimento de 20 doentes tratados com lotes comerciais,	Relatório interino: em cada renova�o anual  Quando 20 doentes tenham sido tratados com 6 meses de seguimento
Estudo de segurança e p�s-autoriza�o não intervencional (PASS): De forma a ter uma caracteriza�o adicional e contextualiza�o da segurança e eficácia a longo prazo de Zynteglo em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) que não tenham um genótipo $\beta^0/\beta^0$ , o Titular da AIM deverá conduzir e submeter os resultados de um estudo com base nos dados de um registo do produto (REG-501) e usar os dados de doentes tratados com transdutor de sinal de células hematopoiéticas (HSCT) alog�nico com correspondência para antigénio leucocitário humano (HLA), a partir de um registo europeu estabelecido como grupo comparador.	Submissão do protocolo: dezembro de 2020  Resultados interinos: - em cada renova�o anual - dez 2024 - dez 2034  Resultados finais: 4� trimestre de 2039

**E. OBRIGA OES ESPEC FICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE P S-AUTORIZA O DA AUTORIZA O DE INTRODU O NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autoriza o de introdu o no mercado condicional e de acordo com o n.  7 do artigo 14.  do Regulamento (CE) n.  726/2004, o Titular da AIM dever  completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De forma a confirmar a eficácia e a segurança de Zynteglo em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) que não tenham um genótipo $\beta^0/\beta^0$ , o Titular da AIM deverá submeter os dados interinos e finais do Estudo HGB-207	Resultados interinos: em cada renovação anual  Resultados finais: dezembro de 2021
De forma a confirmar a eficácia e a segurança de Zynteglo em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) que não tenham um genótipo $\beta^0/\beta^0$ , o Titular da AIM deverá submeter os dados interinos e finais de doentes com um genótipo não- $\beta^0/\beta^0$ grave, como o IVS-110 incluído no Estudo HGB-212.	Resultados interinos: em cada renovação anual  Resultados finais: dezembro de 2021
De forma a confirmar a eficácia e a segurança de Zynteglo em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) que não tenham um genótipo $\beta^0/\beta^0$ , o Titular da AIM deverá submeter os dados interinos e resultados do seguimento de 5 anos do Estudo LTF-303.	Resultados interinos: em cada renovação anual  Resultados finais: dezembro de 2024

Medicamento já não autorizado

**Medicamento já não autorizado**

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CASSETE DE METAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão  
(betibeglogene autotemcel)

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

Uma população autóloga geneticamente modificada enriquecida com células CD34<sup>+</sup>, que contém células estaminais hematopoiéticas transduzidas com vetor lentiviral codificando o gene da  $\beta$ -T<sup>87Q</sup>-globina com uma potência de 1,2-20 x 10<sup>6</sup> células/ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém Cryostor CS5 e cloreto de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Dispersão para perfusão

20 ml

Consulte a Folha Informativa do Lote para o número de sacos de perfusão e células CD34<sup>+</sup> por kg para este doente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização autóloga.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Guardar na fase vapor de azoto líquido em  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  até estar pronto para descongelamento e administração. Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal. Uma vez descongelado, não re-congelar.

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

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. O medicamento não usado terá que ser eliminado, de acordo com as diretrizes locais relativas ao manuseamento de materiais derivados de humanos.

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

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

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

EU/1/19/1367/001

**13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO**

Identificação do doente:  
ID DE COI:  
Apelido:  
Primeiro nome:  
Data de nascimento:  
DIN:  
Lote:  
ID do saco:

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

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SACO DE PERFUSÃO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão  
(betibeglogene autotemcel)  
Para via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO**

Identificação do doente:  
ID DE COI:  
Apelido  
Primeiro nome:  
Data de nascimento:  
DIN:  
Lote:  
ID de saco:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Consulte a Folha Informativa do Lote para o número de sacos de perfusão e células CD34+ por kg para este doente.  
20 ml

**6. OUTROS**

Apenas para utilização autóloga.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA FOLHA DE INFORMAÇÃO DE LOTE INCLUÍDO COM CADA ENVIO PARA UM DOENTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynteglo 1,2-20 x 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão  
(betibeglogene autotemcel)

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

Zynteglo é uma população autóloga geneticamente modificada enriquecida com células CD34<sup>+</sup>, que contém células estaminais hematopoiéticas transduzidas com vetor lentiviral codificando o gene da  $\beta^{A-T87Q}$ -globina.

**3. CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO**

INFORMAÇÃO SOBRE DOENTE

Nome (Apelido, Primeiro):  
Data de nascimento (DD/MM/AAAA):  
Peso na primeira colheita (kg):  
Identificação do doente:

**4. NÚMERO DO LOTE, CONTEÚDO POR PESO, VOLUME OU UNIDADE, E PRAZO DE VALIDADE**

INFORMAÇÃO SOBRE O(S) LOTE(S) FORNECIDO(S)

O(s) seguintes(s) lote(s) foi(foram) fabricado(s) e incluído(s) no envio:

<b>Lote Número/COI ID</b>	<b>DIN (Listar todas as colheitas)</b>	<b>Número de sacos de perfusão</b>	<b>ID do saco (Listar cada saco de perfusão)</b>	<b>Potência (× 10<sup>6</sup> células/ml)</b>	<b>Células CD34<sup>+</sup> (× 10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>)</b>	<b>Prazo de validade (DD/MM/AAAA)</b>

**5. DOSE DO MEDICAMENTO**

**Número Total de sacos de perfusão:** \_\_  
**Dose:** {N,N} × 10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>/kg

A dose mínima recomendada de Zynteglo é 5,0 × 10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>/kg.  
Em estudos clínicos, foram administradas doses até 20 x 10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>/kg.

**6. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

GUARDE ESTE DOCUMENTO E PREPARE-SE PARA O TER DISPONÍVEL AQUANDO DA PERFUSÃO DE ZYNTEGLO.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para utilização autóloga.

**7. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

INSTRUÇÕES PARA ARMAZENAMENTO E UTILIZAÇÃO

Guardar na fase vapor de azoto líquido a temperatura  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  até estar pronto para descongelamento e administração. Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) casete(s). Uma vez descongelado, não re-congelar.

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

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. O medicamento não usado deverá ser eliminado de acordo com as diretrizes locais relativas ao manuseamento de materiais derivados de humanos.

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

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

**10. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1367/001

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o doente ou prestador de cuidados

### Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> células/ml dispersão para perfusão betibeglogene autotemcel

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

**Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.**

Ser-lhe-á dado um **Cartão de Alerta do Doente** que contém informação de segurança importante que precisa de saber sobre o seu tratamento com Zynteglo. Deve ter sempre consigo o Cartão de Alerta do Doente e mostrá-lo ao seu médico ou enfermeiro, quando os consultar, ou se for internado no hospital.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu doutor ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Leia o cartão de alerta do doente cuidadosamente e siga as instruções sobre isso.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Zynteglo e para que é utilizado
2. O que tem de saber antes de tomar Zynteglo
3. Como Zynteglo é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zynteglo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zynteglo e para que é utilizado**

Zynteglo é utilizado para tratar uma doença genética grave chamada de beta-talassemia dependente de transfusões (TDT), que inclui a doença vulgarmente designada como beta-talassemia *major*, em pessoas com idade igual ou superior a 12 anos. As pessoas com esta condição não conseguem produzir uma quantidade suficiente de hemoglobina, uma proteína no sangue que transporta oxigénio. Mais especificamente, as pessoas com TDT não produzem uma parte da hemoglobina designada de beta-globina em quantidade suficiente, devido a um defeito do gene. Devido a este defeito, as pessoas com TDT são anémicas e precisam de transfusões de sangue frequentes para sobreviverem.

Zynteglo é um tipo de medicamento chamado de terapia genética. É especificamente fabricado para cada doente, utilizando as próprias (também chamado de autólogo) células estaminais de sangue do doente. Zynteglo atua ao adicionar cópias funcionais do gene beta-globina a estas células, para que o doente possa produzir beta-globina suficiente para aumentar a hemoglobina total, melhorar a anemia e transportar mais oxigénio no corpo. Isto reduz ou elimina a necessidade de transfusões de sangue.

#### **2. O que tem de saber antes de tomar Zynteglo**

**Não lhe pode ser administrado Zynteglo se:**

- tem alergia a quaisquer outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver grávida ou a amamentar
- tiver recebido anteriormente terapia genética a partir das células estaminais do seu sangue
- é alérgico a qualquer componente dos medicamentos que serão dados para mobilização e quimioterapia (ver secção 3)

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Zynteglo.

Antes do tratamento com Zynteglo, ser-lhe-ão administrados medicamentos conhecidos como medicamento de mobilização e medicamento de quimioterapia (ver secções 3 e 4 para mais informações sobre estes medicamentos, incluindo possíveis efeitos secundários).

Antes do tratamento com Zynteglo, o seu médico irá realizar testes para garantir que o coração e fígado estão a funcionar corretamente, para que possa ser tratado com segurança com Zynteglo.

Zynteglo é fabricado especificamente para si, utilizando as suas próprias células estaminais sanguíneas.

Depois de ter sido tratado com Zynteglo, não poderá doar sangue, órgãos ou tecidos no futuro. Isto porque Zynteglo é um medicamento de terapia genética.

Adicionar um novo gene no ADN das suas células estaminais sanguíneas pode, teoricamente, provocar mielodisplasia, leucemia ou linfoma, embora nenhum doente tenha desenvolvido mielodisplasia, leucemia ou linfoma em ensaios clínicos com Zynteglo. Após o tratamento com Zynteglo, ser-lhe-á pedido que seja incluído num registo durante, pelo menos, 15 anos, de forma a entender melhor os efeitos a longo prazo de Zynteglo. Durante o seguimento de longo prazo, o seu médico irá monitorizá-lo em relação a sinais de mielodisplasia, leucemia ou linfoma pelo menos uma vez por ano.

Zynteglo é preparado utilizando partes do vírus da imunodeficiência humana (VIH) que foram alteradas para que não possam provocar infeção por VIH. O vírus modificado é utilizado para inserir um gene beta-globina funcional nas suas células estaminais. Embora este medicamento não lhe provoque uma infeção por VIH, ter Zynteglo no seu sangue pode causar um teste de VIH falso-positivo em alguns testes comerciais que reconhecem uma parte do VIH usado para fabricar o Zynteglo. Se tiver um teste positivo para o VIH após o tratamento, contacte o seu médico ou enfermeiro.

Antes de receber Zynteglo ser-lhe-á administrada quimioterapia, de forma a remover a sua medula óssea existente. Se Zynteglo não puder ser administrado após quimioterapia ou se as células estaminais modificadas não se mantiverem (enxertarem) no seu corpo, o médico pode dar-lhe uma perfusão das suas próprias células estaminais de sangue originais que foram colhidas e armazenadas antes de iniciar o tratamento (ver também a secção 3, Como Zynteglo é administrado).

Depois de receber Zynteglo, pode ter um número baixo de plaquetas no sangue. Isto significa que o seu sangue pode não ser capaz de coagular tão bem como normalmente e pode estar propenso a hemorragia. Deverá obter aconselhamento médico se:

- bater com a cabeça ou tiver uma lesão na cabeça
- tiver sintomas que poderiam ser de hemorragia interna, tais como dores de estômago ou de costas pouco habituais ou dor de cabeça grave
- tiver nódoas negras ou hemorragia anormal (tais como nódoas negras sem se ter magoado, sangue na urina, fezes, vómito, ou tossir sangue).

O seu médico irá dizer-lhe quando a sua contagem de plaquetas recuperar para níveis normais.

## **Outros medicamentos e Zynteglo**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não deve tomar hidroxiureia (um medicamento para as doenças do sangue) ou quaisquer medicamentos para infeção por VIH pelo menos um mês antes de ser submetido a mobilização até pelo menos 7 dias após perfusão com Zynteglo (ver também a secção 3, Como Zynteglo é administrado).

Deve parar de tomar medicamentos para remover ferro do seu corpo (chamados agentes quelantes: deferoxamina, deferiprona e/ou deferasirox) 7 dias antes de iniciar a quimioterapia antes da perfusão de Zynteglo (ver secção 3, Como Zynteglo é administrado). O seu médico irá aconselhá-lo se e quando deve começar a tomar estes medicamentos após perfusão de Zynteglo.

Fale com o seu médico, caso necessite de tomar vacinas.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

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

Se for mulher, ser-lhe-á dado um teste de gravidez antes de iniciar a mobilização, antes de lhe ser administrada quimioterapia e antes do tratamento com Zynteglo, de forma a confirmar que não está grávida.

As mulheres que possam engravidar e homens capazes de ser pais têm de iniciar a utilização de um método de contraceção fiável desde antes da colheita das suas células estaminais e continuar até pelo menos 6 meses depois de receberem Zynteglo. Os métodos fiáveis contraceptivos incluem o dispositivo intra-uterino, ou uma combinação de contraceptivo oral (também conhecido como pílula) e preservativos.

O gene adicionado a partir de Zynteglo não será transmitido às suas crianças. Os seus filhos estarão ainda em risco de herdar o seu gene da beta-globina original.

Não deve ser administrado Zynteglo se estiver a amamentar. Não se sabe se os componentes de Zynteglo podem passar para o leite materno.

Poderá não ser possível engravidar ou ser pai de uma criança após receber a quimioterapia. Se estiver preocupado sobre ter filhos, deve conversar com o seu médico antes do tratamento. As opções poderão incluir o fornecimento de material reprodutivo para armazenamento num banco de tecidos, de forma a ser utilizado mais tarde. Para os homens, isto poderá aplicar-se ao esperma ou tecido testicular. Para as mulheres, isto poderá aplicar-se a óvulos (oócitos) ou tecido ovárico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Zynteglo não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os medicamentos de mobilização e quimioterapia podem causar tonturas e fadiga. Evite conduzir ou utilizar máquinas se se sentir tonto, cansado ou indisposto.

### **Teor de sódio**

Este medicamento contém 391-1564 mg sódio (componente principal de cozinhar/sal de mesa) em cada dose. Isto é 20-78% da dose diária máxima na dieta recomendada de sódio para um adulto.

## **3. Como Zynteglo é administrado**

Zynteglo é administrado por um gotejamento (perfusão) numa veia. Só pode ser administrado num hospital especializado por médicos com experiência no tratamento de doentes com TDT, na administração de transplantes de medula óssea e na utilização de medicamentos de terapia genética.

Zynteglo apenas pode ser fabricado se for colhida uma quantidade suficiente do tipo certo de células estaminais do seu sangue (células estaminais CD34<sup>+</sup>). Cerca de 2 meses antes do tratamento com Zynteglo, será administrado um medicamento de mobilização que irá mover as células estaminais da medula óssea para a sua corrente sanguínea. As células estaminais de sangue podem então ser colhidas por uma máquina que separa os componentes do sangue (máquina de aférese). Pode precisar de mais do que 1 dia para que sejam colhidas células estaminais de sangue suficientes para fabricar o Zynteglo e para armazenar as células caso o Zynteglo não possa ser administrado ou não funcionar.

<b>Tempo</b>	<b>O que acontece</b>	<b>Porquê</b>
Aproximadamente 2 meses antes da perfusão de Zynteglo	O medicamento de mobilização é administrado	Para mover as células estaminais da sua medula óssea para o seu fluxo sanguíneo.
Aproximadamente 2 meses antes da perfusão de Zynteglo	São colhidas células estaminais do sangue	Para fabricar Zynteglo e para servir como células de substituição, se necessário.
Pelo menos 6 dias antes da perfusão de Zynteglo	Um medicamento de quimioterapia é administrado durante 4 dias num hospital	Para preparar a sua medula óssea para tratamento com Zynteglo.
Início do tratamento com Zynteglo	Zynteglo é administrado por gotejamento (perfusão) numa veia. Isto terá lugar num hospital e irá demorar menos de 30 minutos para cada saco de perfusão. O número de sacos irá variar consoante o doente	Para adicionar células estaminais sanguíneas que contenham cópias funcionais da beta-globina à sua medula óssea.
Após a perfusão de Zynteglo	Irá permanecer no hospital durante aproximadamente 3-6 semanas	Para recuperar e ser monitorizado até que o médico tenha a certeza de que é seguro para si sair do hospital.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários observados em estudos clínicos com Zynteglo estão relacionados com a mobilização e colheita de células estaminais ou com o medicamento de quimioterapia usado para preparar a sua medula óssea para tratamento com Zynteglo.

Deve falar sobre possíveis efeitos secundários devido aos medicamentos de mobilização e medicamento de quimioterapia com o seu médico. Também deve ler os folhetos informativos para estes medicamentos.

#### **Mobilização e colheita de células estaminais**

A maioria destes efeitos secundários pode ocorrer durante ou dentro de alguns dias após a mobilização e colheita de células estaminais do sangue, mas podem ocorrer mais tarde. Informe o seu médico imediatamente se os efeitos secundários se tornarem severos ou graves.

#### **Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- nível baixo de plaquetas, que pode reduzir a capacidade de coagulação do sangue
- dor nos ossos
- dormência e dor nas mãos e pés
- sensação de enjoo (náuseas)
- dor de cabeça
- baixo nível de cálcio no sangue

#### **Efeitos secundários frequentes** (podem afetar 1 em 10 pessoas)

- hemorragia
- nível baixo de oxigénio no sangue
- tensão arterial baixa
- dor abdominal

- dor nas costas
- dor muscular ou óssea
- mal estar ou dor no peito
- outras dores
- agitação
- resultados de testes ao sangue anómalos (diminuição do magnésio e potássio, demasiado citrato, ou aumento de glóbulos brancos)
- ritmo cardíaco anormal
- nódoas negras, hemorragia ou dor no local do cateter ou injeção
- reação no local de injeção
- contusão
- tonturas, cansaço
- mal-estar da cabeça
- transpiração excessiva
- estado gripal
- inchaço dos lábios
- formigueiro ou dormência nas mãos, pés ou boca
- febre
- erupção na pele
- aumento do baço, que poderá resultar em dor no abdómen superior esquerdo, ou no ombro esquerdo
- vômitos

### **Medicamento de quimioterapia**

**Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum dos seguintes efeitos secundários após receber o medicamento de quimioterapia. Estes geralmente ocorrem dentro dos primeiros dias e várias semanas depois de receber o medicamento de quimioterapia, mas podem também desenvolver-se muito mais tarde.

**Muito frequente** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dor na zona superior direita do abdómen por baixo das costelas, amarelecimento da pele ou os olhos, rápido aumento de peso, inchaço dos braços, pernas e abdómen e dificuldade em respirar. Estes podem ser sinais de um problemagrave no fígado denominado doença veno-oclusiva.
- Hemorragia prolongada ou hemorragia sem lesões como hemorragia nasal, hemorragia das gengivas, ou hemorragia vaginal.

### **Outros efeitos secundários**

Informe o seu médico imediatamente se os efeitos secundários se tornarem severos ou graves.

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- nível baixo de glóbulos vermelhos e brancos, por vezes com febre
- aumento de algumas enzimas no sangue, que podem indicar um problema no seu fígado
- nível baixo de plaquetas, que pode reduzir a capacidade de coagulação do sangue
- perda ou enfraquecimento de cabelo invulgar
- dor de estômago, prisão de ventre, diarreia
- indisposição (náuseas) ou enjoos (vômitos)
- febre
- inflamação da boca
- inflamação da garganta
- manchas escuras na pele
- dor na zona do reto
- dificuldade em dormir
- diminuição do apetite
- dor de cabeça

- cansaço
- comichão na pele
- dor e inchaço do revestimento do trato digestivo que liga a boca ao ânus

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar 1 em 10 pessoas)

- uma resposta inflamatória com risco de vida a uma infecção, juntamente com contagem baixa dos glóbulos brancos
- insuficiência cardíaca
- infecções que podem fazê-lo sentir-se quente, com frio, ou transpirado
- nódulos nos pulmões
- dilatação do abdómen
- aumento do fígado
- dificuldade em respirar
- dor abdominal
- hemorragia ou nódoas negras
- sangue na urina
- icterícia
- pequenos rasgos no tecido que reveste o ânus
- tonturas, sensação de desequilíbrio ou como estivesse a ver andar à roda
- problemas de memória
- ansiedade
- teste positivo para Aspergillus (doença pulmonar causada por fungo)
- alterações e anomalias no ritmo cardíaco
- dores, incluindo costas, ossos, pele, membros, ânus ou músculos
- infecção vaginal fúngica
- azia
- inflamação da vesícula
- pedra na vesícula
- tosse
- paladar anormal ou perda do paladar
- dificuldade em engolir
- inchaço da face
- sensação de frio
- excesso de água no corpo
- infecção ou inflamação dos folículos pilosos
- diminuição da velocidade do ar que sai dos pulmões
- desconforto no estômago com náuseas e vômitos
- inflamação no trato digestivo
- doença das gengivas
- hemorroidas
- soluços
- tensão arterial baixa
- temperatura corporal baixa
- nível baixo de oxigénio no sangue
- dor na boca, garganta ou laringe (cordas vocais)
- falta de energia
- menstruação irregular
- perda de função ou função diminuída dos seus ovários ou testículos
- menopausa prematura
- manchas na pele provocadas por hemorragias debaixo da pele
- pele que apresenta descoloração, marcas, ou mais escura ou mais clara do que o normal.
- líquido no pulmão ou em volta do pulmão
- rubores
- aumento de frequência das micções

- pele seca, com comichão
- lábios secos
- erupção cutânea, por vezes com lesões ou pus
- lesões de pele inflamadas
- abrasão/arranhões na pele
- anomalia das glândulas sudoríparas
- reação à transfusão
- peso diminuído
- testes hepáticos anormais
- aumento da concentração de hemoglobina em células
- variações nos níveis de magnésio, cálcio, potássio, fosfato, albumina, proteína, sódio no sangue
- aumento dos parâmetros do hemograma relativos à inflamação
- excesso de ácido no corpo não removido pelos rins
- aumento ou diminuição nos glóbulos brancos
- número baixo de glóbulos vermelhos imaturos (não totalmente desenvolvidos)
- aumento de hormonas femininas
- diminuição da testosterona

### **Zynteglo**

A maioria dos efeitos secundários pode ocorrer durante ou dentro de alguns dias após tratamento com Zynteglo, mas podem ocorrer mais tarde. Informe o seu médico imediatamente se os efeitos secundários se tornarem severos ou graves.

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- dor de estômago

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar 1 em 10 pessoas)

- nível baixo de plaquetas, que pode reduzir a capacidade de coagulação do sangue
- nível baixo de glóbulos brancos
- falta de ar
- dor torácica que não é devida a um problema de coração
- rubor (vermelhidão e calor da pele)
- dor nas pernas

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Zynteglo**

Esta informação destina-se apenas a médicos.

Como este medicamento será administrado por um médico qualificado, eles serão responsáveis pelo armazenamento correto do medicamento antes e durante a sua utilização, bem como pela sua eliminação correta.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo(s) do recipiente exterior e etiqueta(s) no saco de perfusão.

Armazene a temperatura  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  até um ano. Não descongelar o produto até estar pronto para ser utilizado. Uma vez descongelado armazenar em temperatura ambiente ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ) e utilize no prazo de 4 horas.

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. O medicamento não usado terá que ser eliminado de acordo com as diretrizes locais relativas ao manuseamento de materiais derivados de humanos.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Zynteglo

- A substância ativa de Zynteglo consiste nas suas próprias células estaminais sanguíneas e que contêm cópias funcionais do gene beta-globina que podem ser medidas no sangue. A concentração é de  $1,2\text{-}20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> células (células estaminais de sangue) por mililitro.
- Os outros componentes são uma solução utilizada para preservar as células congeladas e cloreto de sódio. Ver secção 2, conteúdo em sódio.

### Qual o aspeto de Zynteglo e conteúdo da embalagem

Zynteglo é uma dispersão de células transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa, que é fornecida num ou mais sacos de perfusão transparentes, cada um embalado numa bolsa transparente no interior de um recipiente de metal fechado.

O seu nome e data de nascimento, bem como informações codificadas que o identificam como o doente, são impressos em cada saco de perfusão e de cada recipiente de metal.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Países Baixos

e-mail: [medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

### Fabricante

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

#### Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tel: +39 029 475 9755 (800 728 026)

#### Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

#### Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

#### France

bluebird bio (France) SAS

Tél: +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510)

#### United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

Tel: +44 (0) 207 660 0754  
(0800-069-8046)

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

[medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

**Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>**

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> <,e no sítio da internet do(a) {nome da agência (link)}>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.

---

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

Zynteglo é enviado da unidade de produção para as instalações de armazenamento do centro de perfusão num recipiente criogénico, que pode conter várias cassetes de metal destinadas a um único doente. Cada cassete de metal contém um saco de perfusão com Zynteglo. Um doente pode ter vários sacos de perfusão. O(s) saco(s) de perfusão tem(têm) de ser mantido(s) dentro da cassete de metal até estar(em) pronto(s) para descongelamento e utilização.

Confirme que Zynteglo está impresso no(s) saco(s) de perfusão. Confirme que a identidade do doente corresponde à informação única do doente localizada no(s) saco(s) de perfusão e cassete(s) de metal antes da perfusão. Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro da data de validade, utilizando a Folha de Informação do Lote que acompanha.

Cada saco de perfusão deve ser inspecionado em relação a quaisquer violações de integridade antes do descongelamento e perfusão. Se um saco de perfusão estiver comprometido, siga as diretrizes locais relativas ao manuseamento de materiais derivados de humanos, e contacte imediatamente a bluebird bio.

Zynteglo destina-se exclusivamente para utilização autóloga.

Depois de retirar cuidadosamente o recipiente de metal exterior, descongele cada saco de perfusão a 37°C num banho de água ou a banho seco durante aproximadamente 2-4 minutos. Não descongele demais o medicamento. Não deixe o medicamento sem vigilância e não submerja as portas de perfusão se descongelado em banho de água. Depois de descongelar, misture o medicamento massajando suavemente o saco de perfusão até que todo o conteúdo esteja uniforme. Exponha a porta estéril no saco de perfusão rasgando o invólucro de proteção que abrange a porta. Aceda ao saco de perfusão e faça a perfusão de acordo com os procedimentos normais do centro de administração de produtos de terapia celular. Não utilize um filtro de sangue interno ou uma bomba de perfusão. Não experimente, altere ou irradie o medicamento.

Administre cada saco de perfusão através de perfusão intravenosa ao longo de um período inferior a 30 minutos. Se for fornecido mais do que um saco de perfusão, administre cada saco de perfusão completamente antes de prosseguir para o descongelamento e perfusão do saco seguinte.

Zynteglo não deve ser recongelado. Realize a perfusão assim que possível e não mais do que 4 horas após o descongelamento.

Irigue todos os resquícios de Zynteglo no saco de perfusão e de qualquer tubagem associada com pelo menos 50 ml de solução de cloreto de sódio 0,9% para garantir que são perfundidas tantas células quanto possível no doente.

Este medicamento contém células geneticamente modificadas. As diretrizes locais relativas ao manuseamento de materiais derivados de humanos, aplicáveis para este tipo de produto deverão ser seguidas.

Os profissionais de saúde que manuseiem Zynteglo devem tomar precauções padrão (uso de luvas, vestuário de proteção e proteção ocular) de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

As superfícies de trabalho e material que tenham estado potencialmente em contacto com Zynteglo devem ser descontaminados com um desinfetante viricidal de acordo com as instruções do fabricante.

Medicamento já não autorizado