

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вж. точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1. Общо описание

Zynteglo (бетибеглоген аутоотемцел) е популация от генетично модифицирани аутоложни клетки, обогатена с CD34⁺ клетки, която съдържа хемопоеични стволови клетки (HSC), трансдуцирани с лентивирусен вектор (LVV), кодиращи гена на β^{A-T87Q}-глобин.

2.2. Качествен и количествен състав

Крайният продукт се състои от един или повече инфузионни сака, които съдържат дисперсия на 1,2 - 20 × 10⁶ клетки/ml, суспендирани в разтвор за криоконсервиране. Всеки инфузионен сак съдържа приблизително 20 ml Zynteglo.

Количествената информация относно концентрацията, CD34⁺ клетките и дозата на лекарствения продукт е предоставена в информационния лист за партидата. Информационният лист за партидата е поставен в капака на криоконтейнера, използван за транспортиране на Zynteglo.

Помощно вещество с известно действие

Всяка доза съдържа 391-1 564 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия

Бистра до леко мътна, безцветна до жълта или розова дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Zynteglo е показан за лечение на пациенти на възраст 12 и повече години със зависима от трансфузия β-таласемия (transfusion dependent β thalassaemia, TDT), които нямат генотип β⁰/β⁰, и за които трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell, HSC) е подходяща, но няма донор на HSC, съответстващ по човешки левкоцитен антиген (human leukocyte antigen, HLA) (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Zynteglo трябва да се прилага в сертифициран център за лечение от лекар(и) с опит в трансплантацията на HSC и в лечението на пациенти с TDT.

Очаква се пациентите да бъдат включени в регистър, като ще се проследяват в регистъра, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на Zynteglo.

Дозировка

Препоръчителната минимална доза Zynteglo е $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg. В клиничните проучвания са прилагани дози до 20×10^6 CD34⁺ клетки/kg. Препоръчителната минимална доза е една и съща за възрастни и юноши на 12 и повече години.

Zynteglo е предназначен за автоложна употреба (вж. точка 4.4) и трябва да се прилага само веднъж.

Мобилизация и афереза

Необходимо е пациентите да бъдат подложени на мобилизация на HSC, последвана от афереза за получаване на CD34⁺ стволови клетки, които ще се използват за производство на лекарствения продукт (вж. точка 5.1 за описание на режима на мобилизация, използван в клиничните проучвания).

Минималният целеви брой CD34⁺ клетки, които трябва да се съберат, е 12×10^6 CD34⁺ клетки/kg. Ако минималната доза Zynteglo $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg не бъде постигната след първоначалното производство на лекарствения продукт, пациентът може да бъде подложен на един или повече допълнителни цикъла на мобилизация и афереза през най-малко 14 дни, за да се получат повече клетки за допълнително производство.

Необходимо е събиране на резерв от CD34⁺ стволови клетки $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg (ако се получават чрез афереза), или $> 1,0 \times 10^8$ общ брой ядрени клетки (TNC)/kg (ако се получават от костен мозък). Тези клетки трябва да бъдат събрани от пациента и криоконсервирани преди миелоаблативното кондициониране и инфузия на Zynteglo. Събраният резерв може да е необходим за животоспасяващо лечение при: 1) компрометиране на Zynteglo след започване на миелоаблативното кондициониране и преди инфузия на Zynteglo, 2) първичен неуспех на трансплантацията или 3) загуба на присадката след инфузия на Zynteglo (вж. точка 4.4).

Кондициониране преди лечението

Лекуващият лекар следва да потвърди, че трансплантацията на HSC е подходяща за пациента преди началото на миелоаблативното кондициониране (вж. точка 4.4).

Преди инфузия на Zynteglo трябва да се направи пълно миелоаблативно кондициониране (вж. точка 5.1 за описание на миелоаблативния режим, използван в клиничните проучвания). Препоръчва се пациентите да поддържат хемоглобин (Hb) ≥ 11 g/dl в продължение на поне 30 дни преди мобилизацията и по време на миелоаблативното кондициониране. Хелатирането на желязото трябва да се спре поне 7 дни преди миелоаблативното кондициониране. Препоръчва се профилактика на чернодробна венооклузивна болест (ВОБ). Трябва да се обмисли профилактика на гърчове (вж. точка 5.1 за описание на режима на профилактика използван в клиничните проучвания).

Миелоаблативното кондициониране не трябва да се започва, докато пълният комплект от инфузионни сакове, съставляващи дозата Zynteglo, не бъде получен и съхранен в центъра за приложение, и не бъде потвърдено наличието на събрания резерв.

Приложение на Zynteglo

Вижте Начин на приложение по-долу и точка 6.6 за подробности за приложението на Zynteglo и работата с него.

След приложение на Zynteglo

Всички кръвни продукти, необходими през първите 3 месеца след инфузията Zynteglo, трябва да бъдат облъчени.

След инфузията Zynteglo може да се наложи възобновяване на хелатирането на желязото, което трябва да се основава на клиничната практика (вж. точки 4.5 и 5.1). Може да се използва флбототомия вместо хелатиране на желязото, когато е подходящо.

Специални популации

Старческа възраст

Zynteglo не е проучван при пациенти на възраст > 65 години. За да бъде лекуван със Zynteglo пациент с TDT, за него трябва да е подходяща трансплантация на HSC (вж. точка 4.4). Не се налага коригиране на дозата Zynteglo.

Бъбречно увреждане

Zynteglo не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите трябва да бъдат оценени за бъбречно увреждане, дефинирано като креатининов клирънс $\leq 70 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, за да се гарантира, че е подходяща трансплантация на HSC. Не се налага коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Zynteglo не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат оценени за чернодробно увреждане, за да се гарантира, че е подходяща трансплантация на HSC (вж. точка 4.4). Не се налага коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zynteglo при деца на възраст < 12 години все още не са установени.

Пациенти, серопозитивни за човешкия имунодефицитен вирус (HIV) или T-лимфотропен вирус (human T lymphotropic virus, HTLV)

Zynteglo не е проучван при пациенти с HIV-1, HIV-2, HTLV-1 или HTLV-2. Необходим е отрицателен серологичен тест за HIV, за да се осигури приемането на аферезния материал за производство на Zynteglo. Няма да се приема аферезен материал от пациенти с положителен тест за HIV за производство на Zynteglo.

Начин на приложение

Zynteglo е само за интравенозно приложение (вж. точка 6.6 за пълна информация относно процеса на прилагане).

След завършване на 4-дневния курс на миолоаблативно кондициониране, трябва да има минимум 48 часа „период на изчистване“ преди инфузията Zynteglo.

Преди инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалната идентификационна информация за пациента, намираща се на инфузионния(ите) сак(ове) Zynteglo. Общият брой инфузионни сак(ове), които трябва да се приложат, също трябва да се потвърди с информационния лист за партидата (вж. точка 4.4).

Инфузията на Zynteglo трябва да се извърши възможно най-бързо и за не повече от 4 часа след размразяването. Всеки инфузионен сак трябва да се приложи в рамките на по-малко от

30 минути. В случай че е предоставен повече от един инфузионен сак, трябва да се приложат всички инфузионни сакове. Трябва да се влее целият обем от всеки инфузионен сак.

След инфузия на Zynteglo трябва да се спазват стандартните процедури за грижа за пациентите след трансплантация на HSC.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

Предшестващо генна терапия с HSC.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията на средствата за мобилизация и средството за миелоаблативно кондициониране.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерна терапия, на клетъчна основа. За да се гарантира проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се пазят за период от 30 години.

Общи

Необходимо е да се вземат предвид предупрежденията и предпазните мерки за средствата за мобилизация и средството за миелоаблативно кондициониране.

Пациентите, лекувани със Zynteglo, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация никога за в бъдеще. Тази информация е включена в сигналната карта на пациента, която трябва да се даде на пациента след лечението.

Zynteglo е предназначен единствено за автоложна употреба и не трябва да се прилага на други пациенти. Потвърдете, че самоличността на пациента съответства на информацията за уникална идентификация на пациента върху инфузионния(те) сак(ове) и металната(ите) касета(и) на Zynteglo. Не вливайте Zynteglo, ако информацията на конкретния етикет за пациент върху инфузионния(ите) сак(ове) или металната(ите) касета(и) не съответства на предвидения пациент.

Рискове, свързани с TDT и претоварване с желязо

Пациентите с TDT получават претоварване с желязо поради редовните трансфузии на червени кръвни клетки (RBC), което може да доведе до увреждане на краен орган. Трансплантацията на HSC с миелоаблативно кондициониране не е подходяща за пациенти с TDT, които имат данни за силно повишени нива на желязо в сърцето, т. е. пациенти със сърдечен T2* <10 msec при образно изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Преди миелоаблативното кондициониране на всички пациенти трябва да се направи ЯМР на черен дроб. Препоръчва се пациентите с резултати от ЯМР, показващи съдържание на желязо в черния дроб ≥ 15 mg/g, да се подложат на чернодробна биопсия за по-нататъшна оценка. Ако биопсията на черен дроб покаже данни за мостова фиброза, цироза или активен хепатит, трансплантацията на HSC с миелоаблативно кондициониране не е подходяща.

Риск от инсерционна онкогенеза

Не се съобщава за случаи на миелодисплазия, левкемия или лимфом в клиничните проучвания със Zynteglo при пациенти с TDT. Няма съобщения за медирана чрез LVV инсерционна мутагенеза, която води до онкогенеза след лечение със Zynteglo. Въпреки това съществува теоретичен риск от миелодисплазия, левкемия или лимфом след лечение със Zynteglo.

Пациентите трябва да се проследяват поне ежегодно за миелодисплазия, левкемия или лимфом (включително с пълна кръвна картина) в продължение на 15 години след лечението със Zynteglo. Ако се открие миелодисплазия, левкемия или лимфом при пациент, който е получил Zynteglo, трябва да се вземат кръвни проби за анализ на мястото на интегриране.

Серологично изследване

Преди мобилизация и афереза всички пациенти трябва да се изследват за HIV-1/2, за да се осигури приемане на аферезния материал за производство на Zynteglo (вж. точка 4.2).

Влияние върху изследване за HIV

Важно е да се отбележи, че пациентите, които са получавали Zynteglo, има вероятност да покажат положителен резултат от изследване за HIV чрез полимеразна верижна реакция (PCR) поради инсерция на LVV провируси, което води до фалшиво положителен тест за HIV. Поради това пациентите, които са получили Zynteglo, не трябва да бъдат тествани за инфекция с HIV чрез метод за изследване на основата на PCR.

Неуспех на трансплантацията, измерен чрез присаждането на неутрофили

Лечението със Zynteglo включва инфузия и трансплантация на CD34⁺ HSC, които са генетично модифицирани *ex vivo* с LVV. При нито един от пациентите в клиничните изпитвания не е установено неуспешно присаждане на костен мозък, измерено чрез присаждането на неутрофили (N=45). Присаждането на неутрофили настъпва при медиана (мин., макс.) Ден 21,0 (13, 38) след инфузията на лекарствения продукт. Неуспехът на трансплантацията на неутрофили е краткосрочен, но потенциално тежък риск, дефиниран като неуспех да се постигне 3 пъти последователно абсолютен брой на неутрофилите (absolute neutrophil counts, ANC) ≥ 500 клетки/ μl , измерен в различни дни до ден 43 след инфузия на Zynteglo. Пациентите, при които настъпва неуспех на трансплантацията на неутрофили, трябва да получат животоспасяващо лечение със събрания резерв (вж. точка 4.2).

Забавено присаждане на тромбоцити

Присаждането на тромбоцити се дефинира като 3 последователни стойности на тромбоцитите $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$, измерени в различни дни след инфузия със Zynteglo, без трансфузия на тромбоцити в продължение на 7 дни непосредствено преди и по време на периода на оценка. При пациентите с TDT, лекувани със Zynteglo, които са постигнали присаждане на тромбоцити, медианата (мин.; макс.) на присаждане е ден 42,0 (19, 191) в клиничните изпитвания (N = 45). Не е наблюдавана корелация между честотата на кървене и забавеното присаждане на тромбоцити. Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от кървене, докато се постигне възстановяване на тромбоцитите. Пациентите следва да се проследяват за тромбоцитопения и кървене съгласно стандартните ръководства. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява по преценка на лекаря, докато се постигне присаждане и възстановяване на тромбоцитите. Своевременно трябва да се обмислят определяне на кръвната картина и други подходящи изследвания във всички случаи, в които се появят клинични симптоми, предполагащи кървене.

Използване на антиретровирусни средства и хидроксиурей

Пациентите не трябва да приемат антиретровирусни лекарства или хидроксиурей в рамките на поне един месец преди мобилизацията и поне 7 дни след инфузията на Zynteglo (вж. точка 4.5). Ако пациентът се нуждае от антиретровирусни средства за HIV профилактика, лечението със Zynteglo, включително мобилизация и афереза на CD34⁺ клетки чрез вливане на Zynteglo, трябва да се отлага, докато адекватно може да се изключи HIV инфекция според местното ръководство за изследване на HIV.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 391 - 1564 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 20 до 78% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пациентите не трябва да приемат антиретровирусни лекарствени продукти или хидроксиурей в рамките на поне един месец преди мобилизацията и поне 7 дни след инфузията на Zynteglo (вж. точка 4.4).

Необходимо е да се вземат предвид лекарствените взаимодействия между хелаторите и средството за миелоблативно кондициониране. Хелаторите на желязото трябва да се прекратят 7 дни преди започване на кондиционирането. Трябва да се направи справка в кратката характеристика на продукта (КХП) на хелатора на желязото и на средството за миелоблативно кондициониране относно препоръките във връзка с едновременното приложение със субстрати на CYP3A.

Някои хелатори на желязото са миелосупресивни. След инфузия на Zynteglo трябва да се избягва използването на тези хелатори на желязото за 6 месеца. Ако е необходимо хелатиране на желязото, трябва да се обмисли приложението на хелатори, които не са миелосупресивни (вж. точки 4.2 и 5.1).

Няма проведени официални проучвания за лекарствени взаимодействия. Не се очаква Zynteglo да взаимодейства с чернодробните ензими от фамилията цитохром P-450 или с лекарствени транспортери.

Няма клиничен опит с употребата на средства, стимулиращи еритропоезата, при пациенти лекувани със Zynteglo.

Не е проучена безопасността при имунизация с живи противовирусни ваксини по време на или след лечение със Zynteglo.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Няма достатъчно данни за експозицията, за да се даде точна препоръка относно продължителността на контрацепцията след лечение със Zynteglo. Жените с детероден потенциал и мъжете, които могат да имат деца, трябва да използват надежден метод за контрацепция (вътрешаточна средство или комбинация от хормонална и бариерна контрацепция) от началото на мобилизацията до най-малко 6 месеца след приложението на Zynteglo. Консултирайте се с КХП на средството за миелоблативно кондициониране относно информацията за необходимостта от ефективна контрацепция при пациенти, които са подложени на кондициониране.

Бременност

Отрицателен серумен тест за бременност трябва да бъде потвърден преди началото на мобилизацията и повторно потвърден преди процедурите за кондициониране и преди приложението на лекарствения продукт.

Няма клинични данни за експозиция по време на бременност.

Не са провеждани проучвания със Zynteglo за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Zynteglo не трябва да се използва по време на бременност поради миелоаблативното кондициониране (вж. точка 4.3). Не е известно дали трансдуцираните клетки на Zynteglo имат потенциала да преминават в плода *in utero*.

Няма възможност за трансмисия на герминативната линия на гена на β -^{A-T87Q} глобин след лечение със Zynteglo, поради което вероятността поколение да прояви обща соматична експресия на гена на β -^{A-T87Q}-глобин се счита за незначителна.

Кърмене

Не е известно дали Zynteglo се екскретира в кърмата. Не е проучен ефектът на Zynteglo върху кърмачетата, когато е прилаган на техните майки.

Zynteglo не трябва да се прилага при жени, които кърмят.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на Zynteglo върху фертилитета при хора. В проучвания при животни не са оценени ефектите върху фертилитета при мъжките и женските.

Има данни за риск от безплодие при миелоаблативно кондициониране. Поради това се препоръчва криоконсервация на сперма или яйцеклетки преди лечението, ако е възможно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zynteglo не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Трябва да се има предвид ефектът на средствата за мобилизация и средството за миелоаблативно кондициониране върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Zynteglo е оценена при 45 пациенти с TDT. Единствената сериозна нежелана реакция, свързана със Zynteglo, е тромбоцитопения (2,2%). Като се има предвид малкият размер на популацията пациенти и на кохортите, нежеланите реакции в таблицата по-долу не осигуряват пълна представа за естеството и честотата на тези събития.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и по конвенцията за честота, съгласно MedDRA. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$) и чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$). Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1, 2 и 3 са списъци на нежеланите реакции, свързани съответно с мобилизация/афереза, миелоаблативно кондициониране и Zynteglo, наблюдавани при пациенти с TDT в клинични изпитвания със Zynteglo.

Таблица 1 Нежелани реакции, свързани с мобилизация/афереза

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 10\%$)	Чести ($\geq 1\% - < 10\%$)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Спленомегалия, левкоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалциемия	Хипокалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения		Възбуда
Нарушения на нервната система	Главоболие, периферна сензорна невропатия	Замайване, дискомфорт в главата, парестезия
Сърдечни нарушения		Сърдечно мъждене
Съдови нарушения		Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хипоксия, епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане, подуване на устните, болка в корема, болка в горната част на корема, парестезия на устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в костите	Болка в гърба, мускулно-скелетен дискомфорт
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, грипоподобно заболяване, дискомфорт в гърдите, гръдна болка, реакция на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на поставяне на катетъра, синина на мястото на поставяне на катетъра, синина на мястото на инжектиране, умора, гръдна болка от несърдечен произход, болка на мястото на поставяне на катетъра, болка на мястото на поставяне на инжекцията, болка на мястото на пункцията, болка
Изследвания		Намалено ниво на магнезий в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения,		Цитратна токсичност, контузия, болка в резултат на интервенция

възникнали в резултат на интервенции		
--------------------------------------	--	--

Таблица 2 Нежелани реакции, свързани с миелоаблативно кондициониране

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 10\%$)	Чести ($\geq 1\% - < 10\%$)
Инфекции и инфестации		Неутропеничен сепсис, системна инфекция, стафилококова инфекция, пневмония, инфекция на долните дихателни пътища, инфекция на уринарния тракт, лигавична инфекция, целулит, вагинална инфекция, пустулозен обрив, фоликулит, гингивит, вулвовагинална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, левкопения, анемия	Лимфопения, левкоцитоза, намален брой на моноцитите, неутрофилия, повишена средна концентрация на хемоглобин в еритроцитите
Нарушения на ендокринната система		Първичен хипогонадизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Хипокалциемия, хипокалиемия, метаболитна ацидоза, претоварване с течности, задържане на течности, хипомагнезиемия, хипонатриемия, хипофосфатемия, хиперфосфатемия
Психични нарушения	Безсъние	Тревожност
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване, летаргия, дисгеузия, агеузия, нарушение на паметта
Нарушения на очите		Конюнктивален кръвоизлив
Нарушения на ушите и лабиринта		Световъртеж
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност, атриална фибрилация
Съдови нарушения		Хипотония, хематом, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис, фарингално възпаление	Хипоксия, маса в белите дробове, диспнея, плеврална ефузия, хрипове, синдром на кашлица на горните дихателни пътища, кашлица, ларингална болка, хълцане, орофарингеална болка
Нарушения на стомашно-чревната система	Стоматит, повръщане, гадене, диария, кървене на венците, запек, болка в корема, анално възпаление	Анален кръвоизлив, гастрит, стомашно-чревно възпаление, абдоминална дистензия, болка в горната част на корема, анална фисура, диспепсия,

Системо-органен клас	Много чести (≥10%)	Чести (≥1% - <10%)
		дисфагия, езофагит, хемороиди, прокталгия, сухи устни.
Хепатобилиарни нарушения	Венооклузивна болест на черния дроб, повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта	Холецистит, холелитиаза, хепатомегалия, жълтеница, повишена трансaminaза, повишена гама-глутамил трансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция, пруритус, кожна хиперпигментация	Петехии, екхимоза, болезнена кожа, палпируема пурпура, нарушения в пигментацията, генерализиран пруритус, пурпура, нарушения на потните жлези, уртикария, суха кожа, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в костите, миалгия, болка в крайник, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия, полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Вагинално кървене	Яичникова недостатъчност, нередовна менструация, преждевременна менопауза, повишен фоликулстимулиращ хормон в кръвта, понижен тестостерон в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, умора, лигавично възпаление	Оток на лицето, хипотермия, усещане за студ, болка, ксероза
Изследвания		Повишен С-реактивен протеин, положителен тест за Aspergillus, понижен калий в кръвта, намалено тегло, понижена алкална фосфатаза в кръвта, понижен магнезий в кръвта, намален форсиран експираторен обем, понижен общ протеин, понижен албумин в кръвта, понижен брой ретикулоцити, понижено процентно съдържание на ретикулоцити
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията, абразии на кожата

Table 3 Нежелани реакции, свързани със Zynteglo

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 10\%$)	Чести ($\geq 1\% - < 10\%$)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, неутропения
Съдови нарушения		Горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в крайник
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Гръдна болка от несърдечен произход

Описание на избрани нежелани реакции.*Кървене*

Кървенето е потенциално усложнение на тромбоцитопенията, последваща миелоаблативното кондициониране и лечението със Zynteglo. Болшинството от всички съобщени събития на кървене са били несериозни. Съществува риск от кървене преди присаждането на тромбоцити, което може да продължи след присаждането на тромбоцити при пациенти, които имат продължителна тромбоцитопения.

След присаждане на тромбоцити, всички пациенти трябва да поддържат нива на тромбоцитите $\geq 20 \times 10^9/l$. Медианата на времето (мин., макс.) до постигане на брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ и $\geq 100 \times 10^9/l$ без трансфузия е съответно 51 (20, 268) (N= 45) дни и 63,5 (20, 1 231) дни (N = 42) (вж. точка 4.4 за указания за проследяване на тромбоцитите и поведение).

Венооклузивна болест на черния дроб

Сериозни събития, свързани с ВОБ на черния дроб, са настъпили при 11,1% от пациентите след миелоаблативно кондициониране: 80% от тези пациенти не са получили профилактика за ВОБ. Всички пациенти, които са развили ВОБ са получили лечение с дефибротид и са се възстановили. Пациенти с ТДТ може да се изложени на по-висок риск от ВОБ след миелоаблативно кондициониране в сравнение с другите популации пациенти.

Реакции, свързани с инфузията на Zynteglo

Премедикацията за реакции, свързани с инфузията, се извършва по преценка на лекаря. Реакции, свързани с инфузията на Zynteglo, са наблюдавани при 13,3% от пациентите и са настъпили в деня на инфузията на Zynteglo. Всички реакции са отзвучали и болшинството са били леки. Събитията са включвали болка в корема, диспнея, горещи вълни, и гръдна болка от несърдечен произход при съответно 11,1%, 2,2%, 2,2% и 2,2% от пациентите.

Педиатрична популация

Според наличните данни честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при юноши на възраст 12-17 години са подобни на тези при възрастните, с изключение на това, че ВОБ и пирексия са настъпвали по-често при юноши.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9. Предозиране

Липсват данни от клинични проучвания относно предозиране на Zynteglo.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, АТС код: B06AX02

Механизъм на действие

Zynteglo добавя работещи копия на модифициран ген на β -глобин в HSC на пациента чрез трансдукция на автоложни CD34⁺ клетки с BV305 LVV, като по този начин се атакува основната генетична причина за заболяването. След инфузия Zynteglo трансдуцираните CD34⁺ HSC се присаждат в костния мозък и се диференцират да произвеждат RBC, съдържащи биологично активен β^{A-T87Q} -глобин (модифициран β -глобин), който ще се комбинира с α -глобин за получаването на функционален Hb, съдържащ β^{A-T87Q} -глобин (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -глобинът може да се определи количествено по отношение на останалите видове глобини в периферната кръв с помощта на високоефективна течна хроматография. Експресията на β^{A-T87Q} е предназначена да коригира дисбаланса между β - и α -глобините в еритроидните клетки на пациенти с TDT и има потенциал да увеличи общия Hb до нормалните нива, както и да премахне зависимостта от редовни трансфузии на RBC. След успешното присаждане и постигане на трансфузионна независимост се очаква ефектите на продукта да се запазят през целия живот.

Фармакодинамични ефекти

Всички пациенти с TDT, които нямат β^0/β^0 генотип и са получили Zynteglo с поне 3 месеца проследяване, произвеждат HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212). При пациенти с най-малко 6 месеца проследяване, HbA^{T87Q} като цяло се повишава постоянно след инфузията Zynteglo и се стабилизира на месец 6. През месец 6 при пациентите медианата (мин.; макс.) на HbA^{T87Q} е 4,901 (1,03; 9,59) g/dl в проучвания фаза 1/2 (N = 14, HGB-204 и HGB-205) и 9,409 (3,35; 10,60) g/dl в текущите проучвания от фаза 3 (N = 16, HGB-207 и HGB-212).

HbA^{T87Q} остава като цяло стабилен до месец 24, с медиана (мин.; макс.) 6,444 (1,10; 10,13) g/dl в приключените проучвания фаза 1/2 (N = 14, HGB-204 и HGB-205), и 8,766 (0,89, 11,40) g/dl в продължаващите проучвания фаза 3 (N=3, HGB-207). HbA^{T87Q} продължава да бъде стабилен при последното проследяване до месец 60, като показва стабилно интегриране на гена на β^{A-T87Q} -глобин в HSC с продължителен живот, и стабилна експресия на гена на β^{A-T87Q} -глобин в клетките от еритроидната линия.

Клинична ефикасност

Безопасността е базирана на 32 възрастни и педиатрични пациенти с TDT, които нямат β^0/β^0 генотип, лекувани със Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (вж. Таблица 4). В клиничните проучвания са били включени няколко пациенти с генотипове, характеризиращи се с ниско производство на ендегенен β -глобин, фенотипно подобни на пациенти с генотип β^0/β^0 , като пациенти, хомозиготни за IVS-I-110 или IVS-I-5.

Таблица 4 Основни характеристики на пациенти с TDT, които нямат β^0/β^0 генотип, ≥ 12 - годишна възраст, лекувани със Zynteglo (Проучвания HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Проучване	Общ брой пациенти (млади възрастни/юноши)	Възраст (години) медиана (мин., макс)	Обеми на трансфузия преди включването (ml/kg/година) медиана (мин., макс)	Честота на трансфузиите преди включването (брой/годишно) медиана (мин., макс)
HGB-205	4 (2)	млади възрастни/юноши*	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)	възрастни/юноши*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

*Възрастовият диапазон не е посочен, за да се защити идентичността на пациента.

Зависима от трансфузия β -таласемия (Transfusion dependent β thalassaemia, TDT)

Пациентите са считани за зависими от трансфузия, ако имат анамнеза за трансфузия на RBC най-малко 100 ml/kg/година или ≥ 8 трансфузии на RBC годишно през 2-те години, предхождащи включването в проучването. В клиничните проучвания, пациентите получават трансфузионен обем на RBC с медиана (мин.; макс.) 175,74 (138,8; 251,3) ml/kg/година, а медианата (мин.; макс.) на броя трансфузии на RBC годишно е 14,75 (10,0; 39,5).

Юношите са изключени от проучванията фаза 3 при наличие на известен и намиращ се на разположение донор на HSC, съответстващ по HLA. Медианата (мин.; макс.) на възрастта в проучванията е 19,0 (12; 34) години, 56,3% са жени, 59,4% - азиатци и 40,6% - бели. Всички пациенти имат скор за функционален статус по Karnofsky/Lansky ≥ 80 и повечето (18/32, 56,3%) имат скор 100 на изходно ниво. Сърдечният T2* на изходно ниво е >20 msec. Медианата (мин., макс.) на серумния феритин на изходно ниво е 3 778,7 (784, 22 517) pmol/l и медианата (мин., макс.) на концентрацията на желязо в черния дроб е 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Мобилизация и афереза

На всички пациенти е приложен гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и плериксафор за мобилизиране на стволови клетки преди процедурата за афереза. Планираната доза G-CSF е 10 μ g/kg/ден при пациенти със слезка и 5 μ g/kg/ден при пациенти без слезка, прилагана сутрин в дни 1 до 5 на мобилизацията. Планираната доза плериксафор е 0,24 mg/kg/ден, прилагана вечер в дни 4 и 5 на мобилизацията. При необходимост от трети ден за събиране, приложението на плериксафор и G-CSF е удължавано до ден 6. Дозата G-CSF се намалява наполовина, ако броят на белите кръвни клетки (WBC) е бил $>100 \times 10^9/l$ преди деня на аферезата. При повечето пациенти, минималният брой CD34⁺ клетки за производство на Zynteglo е събран за 1 цикъл на мобилизация и афереза.

Кондициониране преди лечението

Преди лечението със Zynteglo всички пациенти получават пълно миелоаблативно кондициониране с бусулфан. Планираната доза бусулфан е 3,2 mg/kg/ден при пациенти на възраст ≥ 18 години под формата на 3-часова i.v. инфузия дневно в продължение на 4 дни, с препоръчителна целева AUC_{0-24h} 3 800-4 500 μ M *min. Планираната доза бусулфан е 0,8 mg/kg

за пациенти на възраст 12-17 години под формата на 2-часова i.v. инфузия на всеки 6 часа за общо 16 дози, с препоръчителна целева AUC_{0-6h} 950-1 125 $\mu M \cdot min$. За информацията относно подходящия метод за определяне на дозата въз основа на теглото на пациента е използвана КХП на бусулфан. Дозите бусулфан са адаптирани според нуждите въз основа на фармакокинетично мониториране.

Медианата (мин.; макс.) на дозата бусулфан е 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/ден (N = 32). AUC_{0-24h} е измерена по време на ден 1 и въз основа на данните е определена дозата за ден 3; медианата (мин.; макс.) на изчислената дневна AUC е 4394,5 (3030; 9087) $\mu M \cdot min$ (N = 32). Преди започването на бусулфан всички пациенти, които нямат генотип β^0/β^0 получават профилактика против гърчове със средства, различни от фенитоин. Фенитонин не е използван за профилактика против гърчове, заради добре познатата му индукция на глутатион-S-трансфераза и цитохром P450 и произлизащия от това повишен клирънс на бусулфан, и заради широката достъпност на ефикасни противогърчови лекарства, които не влияят върху метаболизма на бусулфан.

В HGB-207 и HGB-212 е била необходима профилактика за ВОб на черния дроб/синдром на чернодробна синусоидална обструкция, с урсоеоксихолева киселина или дефибротид според институционалната практика.

Приложение на Zynteglo

На всички пациенти е приложен Zynteglo с медиана (мин.; макс.) на дозата $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) $CD34^+$ клетки/kg под формата на интравенозна инфузия (N=32).

След приложението на Zynteglo

Общо 31,1% от пациентите (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) са получили G-CSF в рамките на 21 дни след инфузията Zynteglo. Употребата на G-CSF обаче не се препоръчва в рамките на 21 дни след инфузия Zynteglo в проучвания фаза 3.

Проучвания HGB-204 и HGB-205

HGB-204 и HGB-205 са открити 24-месечни проучвания фаза 1/2 с едно рамо, които включват 22 пациенти с TDT, лекувани със Zynteglo (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), от които 14 нямат β^0/β^0 генотип (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205), а 8 имат β^0/β^0 генотип, в проучването HGB-204. Всички пациенти завършват HGB-204 и HGB-205 и са включени в дългосрочно проследяване в проучването LTF-303. Медианата (мин.; макс) на продължителност на проследяването на пациенти с генотип не- β^0/β^0 е 44,63 (35,8, 61,3) месеца. Всички пациенти са живи при последното проследяване.

Първичната крайна точка е трансфузионната независимост (transfusion independence, TI) към месец 24, дефинирана като среднопретеглен Hb ≥ 9 g/dl без трансфузии на RBC за непрекъснат период от ≥ 12 месеца когато и да е по време на проучването след инфузия на Zynteglo. 11/14 (78,6%, 95% доверителен интервал [ДИ] 49,2%-95,3%) от пациентите, които нямат β^0/β^0 генотип, достигат TI към месец 24 (Таблица 5). Сред тези 11 пациенти медианата (мин.; макс.) на среднопретегления Hb по време на TI е 10,51 (9,3; 13,2) g/dl. (Таблица 5).

Всички пациенти, които постигат TI по което и да е време, поддържат TI към месец 36, с минимална и максимална продължителност на TI 28,3+, 57,6+ месеца (N = 11). Медианата (мин.; макс.) на времето до последната трансфузия на RBC е 0,46 (0,2; 5,8) месеца след инфузията Zynteglo.

При 3-мата пациенти, които не постигат TI, се наблюдава намаление със 100%, 86,9% и 26,8% на необходимия трансфузионен обем и 100%, 85,3% и 20,7% на честота на трансфузия между визитите на месец 6 и месец 24 в сравнение с техните нива на трансфузия на RBC преди

проучването. Намалването по обем и честота се поддържа при последното проследяване в LTF-303.

Медианата (мин.; макс.) на общ Hb на месец 6 за пациенти, които не са получавали трансфузия предходните 60 дни, е 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N = 11). Общият Hb остава стабилен на месец 24 с медиана (мин.; макс.) 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N = 12) и на месец 36 с медиана (мин.; макс.) 10,60 (7,8; 13,5) g/dl (N = 13).

Хелатирането на желязото при пациентите след инфузия със Zynteglo се контролира по преценка на лекаря. От 14-те не- $\beta^0\beta^0$ пациенти, лекувани в HGB-204 и HGB-205, които са приключили месец 6, 9 пациенти (64,3%) съобщават за продължаващо хелатиране при последното проследяване. Останалите 5 пациенти (35,7%) са спрели хелатирането на желязото, от които 4-има пациенти (28,6%) са спрели хелатирането поне за 6 месеца с медиана (мин.; макс.) на времето от спиране на хелатирането до последното проследяване от 26,40 (11,5; 42,2) месеца за тези 4-има пациенти. Освен това, от 14-те лекувани пациенти, 3-ма пациенти в HGB-205 (21,4%) са получили флеботомия за отстраняване на желязото. При 11-те пациенти, постигнали Т1, 4-ма пациенти (36,4%) са спрели хелатирането поне за 6 месеца и 3-ма пациенти (27,3%) са получили флеботомия.

48 месеца след инфузията със Zynteglo, за пациенти, които са постигнали Т1, медианата на намаляване (мин.; макс.) на серумните нива на феритин спрямо изходно ниво е 70,00% (39,2, 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). Медианата на намаляване на съдържанието на желязо в черния дроб спрямо изходно ниво е 62,50%, като варира от 83,3% намаляване до 269,2% увеличаване (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Проучвания HGB-207 и HGB-212

HGB-207 и HGB-212 са текущи 24-месечни открити проучвания фаза 3 с едно рамо, които са планирани да включват около 39 възрастни, юноши и деца с TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), от които 29 нямат $\beta^0\beta^0$ генотип (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) и 10 имат $\beta^0\beta^0$ генотип, в HGB-212. Тези проучванията се провеждат с подобрена трансдукция в сравнение с проучванията фаза 1/2, което води до повишен среден брой работещи копия на трансгена (β^{A-T87Q} -глобин), интегрирани в автоложни CD34⁺ клетки. Осемнадесет възрастни и юноши с TDT, които нямат $\beta^0\beta^0$ генотип, са лекувани със Zynteglo в проучвания фаза 3 (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) и медианата (мин.; макс.) на продължителност на проследяването при тях е 15,92 (5,6; 26,3) месеца. Всички пациенти са живи при последното проследяване.

Първичната крайна точка е независимост от трансфузия (Т1) към месец 24, дефинирана като среднопретеглен Hb ≥ 9 g/dl без трансфузии на RBC за непрекъснат период от ≥ 12 месеца когато и да е по време на проучването след инфузия на Zynteglo. Десет пациенти са подходящи за оценка на Т1. От тях 9/10 (90,0%, 95% ДИ 55,5 - 99,7%) постигат Т1 при последното проследяване. Сред тези 9 пациенти медианата (мин.; макс.) на среднопретеглен Hb по време на Т1 е 12,22 (11,4; 12,8) g/dl (Таблица 5).

Всички пациенти, които постигат Т1, я поддържат с минимална и максимална продължителност 12,1+, 21,3+ месеца (N = 9). Медианата (мин.; макс.) на времето до последната трансфузия на RBC е 1,08 (0,5; 2,2) месеца след инфузията със Zynteglo.

При единствения пациент, който не постига Т1, се наблюдава намаляване с 51,5% на необходимия трансфузионен обем и с 43,4% на честота на трансфузия от месец 12 до месец 24 в сравнение с нивата на трансфузия на RBC преди проучването.

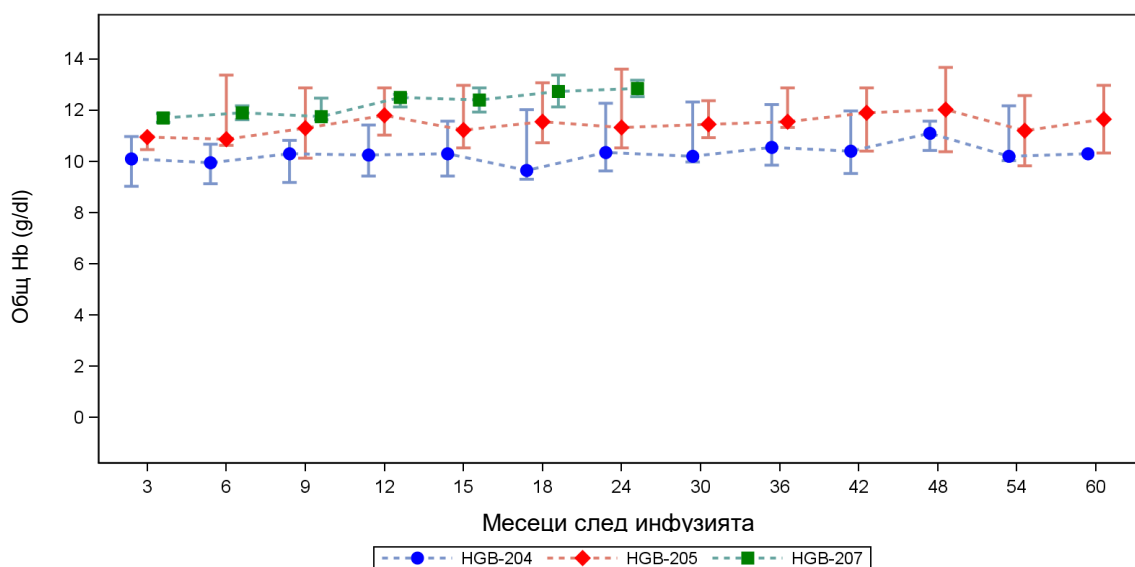
Медианата (мин.; макс.) на общия Hb на месец 6 при пациенти, които не са получавали трансфузия предходните 60 дни, е 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N = 18). Общият Hb остава стабилен в месец 24 с медиана (мин.; макс.) от 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (N=2).

Хелатирането на желязото при пациентите след инфузия на Zynteglo се контролира по преценка на лекаря. От 18-те не- β^0/β^0 пациенти, лекувани в HGB-207 и HGB-212, които са приключили месец 6, 5 пациенти (27,8%) съобщават за продължаващо хелатиране при последното проследяване. Останалите 13 пациенти (72,2%) са спрели хелатирането на желязото, от които 9-има пациенти (50,0%) са спрели хелатирането поне за 6 месеца с медиана (мин., макс.) на времето от спиране на хелатирането до последното проследяване - 16,89 (6,9; 25,4) месеца за тези 9-има пациенти. Освен това, от 18-те лекувани пациенти, 5-ма пациенти в HGB-207 (27,8%) са получили флеботомия за отстраняване на желязото. При 9-те пациенти, постигнали T1, 6-има пациенти (66,7%) са спрели хелатирането поне за 6 месеца и 2-ма пациенти (22,2%) са получили флеботомия.

Извършени са експлораторни анализи, за да се оцени отзвучаването на дизеритропоезата, основната патофизиологична характеристика на TDT, в костния мозък. Биопсиите на костния мозък, взети преди лечението, съответстват на диагнозата TDT, включително ниско съотношение миелоид/еритроид (N=15, HGB-207; N=3; HGB-212), отразяващо еритроидна хиперплазия. За 9-те пациенти, които постигат T1 и имат оценка на костния мозък в месец 12, съотношението миелоид/еритроид се е увеличило от медиана (мин., макс) 0,2 (0,1 до 0,7) на изходно ниво до медиана (мин., макс.) 0,83 (0,6 до 1,9) на месец 12 след инфузията Zynteglo, което предполага, че Zynteglo подобрява еритропоезата при пациенти с TDT.

Общи резултати

Фигура 1 Медиана на общия хемоглобин във времето при пациенти, които нямат β^0/β^0 генотип, с TDT, лекувани със Zynteglo, които постигат трансфузионна независимост (проучвания HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Брой пациенти	Месеци след инфузията												
	3	6	9	12	15	18	24	30	36	42	48	54	60
204	5	6	8	8	8	8	8	8	8	7	5	3	1
205	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2
207	5	9	9	9	9	7	2						

Бар графиките представляват интерквartilните диапазони.

Общият Hb представлява онези пациенти, които не са на извънредни или редовни (хронични) трансфузии на RBC, в рамките на 60 дни преди датата на измерване.

Таблица 5 Резултати за ефикасност за пациенти, които нямат β^0/β^0 генотип, с TDT, лекувани с Zynteglo (проучвания HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

НбА ^{T87Q} на 6 месеца (g/dl) n средно (мин., макс)	НбА ^{T87Q} на 24 месеца (g/dl) n средно (мин., макс)	Нб на 6 месеца * (g/dl) n средно (мин., макс)	Нб на 24 месеца * (g/dl) n средно (мин., макс)	ТI** n/N [^] (%) [95% CI]	WA Нб по време на ТI (g/dl) n средно (мин., макс)	Продължителност на ТI (месеца) n медиана (мин., макс.)
HGB-205						
4 7,543 (4,94, 9,59)	4 8,147 (6,72, 10,13)	4 10,73 (7,6, 13,4)	4 10,91 (8,8, 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4, 99,4]	3 11,35 (10,5, 13,0)	3 NR (38,2+, 57,6+)
HGB-204						
10 4,153 (1,03, 8,52)	10 5,418 (1,10, 9,60)	7 9,20 (7,7, 13,3)	8 10,35 (9,1, 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4, 97,5]	8 10,27 (9,3, 13,3)	8 NR (28,3+, 51,3+)
HGB-207						
13 9,324 (3,35, 10,60)	3 8,766 (0,89;11,40)	15 11,80 (8,4; 13,3)	2 12,85 (12,5; 13,2)	9/10 (90,0 %) [55,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NR (12,1+, 21,3+)
HGB-212						
3 10,094 (5,06, 10,33)	NA***	3 12,10 (8,5; 12,2)	NA***	NA***	NA***	NA***

*Пациенти, които не са получавали трансфузия през предходните 60 дни.

**Трансфузионна независимост (ТI): средноизмерен Нб ≥ 9 g/dl без никакви кръвопреливания на RBC за непрекъснат период от ≥ 12 месеца когато и да е по време на проучването след инфузия на лекарствения продукт.

***Към момента няма пациенти, оценени за тези крайни точки.

N[^] представлява общия брой пациенти, оценени за ТI, дефинирани като пациенти, които са завършили своето основно проучване (т. е. 24 месеца на проследяване) или са постигнали ТI, или няма да постигнат ТI в своето основно проучване.

NR: не е достигнато. NA: неприложимо. Нб = общ Нб. WA Нб = претеглен среден Нб

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zynteglo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при β -таласемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2. Фармакокинетични свойства

Zynteglo е автоложен лекарствен продукт за генна терапия, състоящ се от автоложни клетки, които са генетично модифицирани *ex vivo*. Характерът на Zynteglo е такъв, че конвенционалните фармакокинетични проучвания за абсорбция, разпределение, метаболизъм и елиминиране не са приложими.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани конвенционални проучвания за мутагенност, канцерогенност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Фармакологията, токсикологията и генотоксичността на BV305 LVV, използван за трансдукция при производството на Zynteglo, са оценени *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* тест за безсмъртни клетъчни линии (*in vitro* immortalisation, IVIM), извършен с трансдуцирани с BV305 LVV миши костномозъчни клетки (BMC), показва минимален мутагенен потенциал (скор за пригодност $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Анализът на мястото на инсерцията (Insertion site analysis, ISA) на трансдуцираните преди трансплантацията миши BMC и човешки CD34⁺ HSC не показва обогатяване за инсерции в свързани с рака гени или в близост до тях. Проведено е фармакологично проучване за биоразпределение, токсичност и генотоксичност при β -таласемия в миши модел. В това проучване няма данни за токсичност, генотоксичност или онкогенеза (туморогенност) във връзка с интегрирането на BV305 LVV и не се установява токсичност, свързана с получаването на β^{A-T87Q} -глобин. ISA на BMC след трансплантацията не показва предпочитано интегриране в близост до или в рамките на гените, свързани клинично (за гама-ретровирусните вектори) с клонално доминиране или левкемия, и не се наблюдава доказателство за клонално доминиране. Допълнителни проучвания с човешки CD34⁺ HSC, приложени на имунодефицитни мишки с миелоаблация, не показват токсичност, туморогенност или генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Cryostor CS5
Натриев хлорид

6.2. Несъвместимости

При липсата на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

В замразено състояние: 1 година при ≤ -140 °C.
След размразяване: максимум 4 часа на стайна температура (20 °C - 25 °C).

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в пари на течен азот при ≤ -140 °C до готовност за размразяване и приложение.

Инфузионният(те) сак(ове) да се съхранява(т) в металната(ите) касета(и).

Да не се замразява отново след размразяване.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

20 ml флуориран етилен-пропиленов(и) инфузионен(ни) сак(ове), индивидуално опакован(и) в прозрачна торбичка и поставен(и) в метална касета.

Zynteglo се доставя от мястото на производство до мястото на съхранение в инфузионния център в криоконтейнер за транспортиране, който може да съдържа повече от една метални касети, предназначени за един пациент. Всяка метална касета съдържа един инфузионен сак със Zynteglo. Един пациент може да получи няколко инфузионни сака.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Облъчването може да доведе до деактивиране на продукта.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при работа със и прилагане на лекарствения продукт

- Този лекарствен продукт съдържа генномодифицирани човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят със Zynteglo трябва да вземат подходящите предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и защита за очите), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Подготовка за инфузията

- Извадете металната касета от хранилището с течен азот и извадете инфузионния сак от металната касета.
- Потвърдете, че името Zynteglo е отпечатано върху инфузионния сак.
- Потвърдете, че идентичността на пациента съответства на уникалната информация за идентификация на пациента, която се намира на инфузионния сак Zynteglo. Не вливайте Zynteglo, ако информацията на конкретния за пациента етикет върху инфузионния сак, не съответства на дадения пациент.
- Отчетете всички инфузионни сакове и потвърдете, че всеки сак е в срока на годност, като използвате придружаващия информационен лист за партидата.
- Всеки инфузионен сак трябва да се провери за нарушаване на целостта преди да се размрази и да се влее. Ако някой от саковете е повреден, следвайте местните указания и се свържете с bluebird bio незабавно.

Размразяване и прилагане

- Размразете Zynteglo на 37°C на водна баня или суха баня. Размразяването на всеки сак отнема около 2 до 4 минути. Не размразявайте прекалено дълго лекарствения продукт. Не оставяйте лекарствения продукт без надзор и не потапяйте инфузионните портове, ако се размразява на водна баня.
- След размразяване, размесете лекарствения продукт внимателно, като масажирате инфузионния сак, докато съдържанието стане хомогенно. Открийте стерилния порт на инфузионния сак, като откъснете защитната обвивка, която го покрива.
- Влейте според стандартните процедури на центъра за прилагане на продукти за клетъчна терапия. Не използвайте вграден кръвен филтър или инфузионна помпа.
- Не вземайте проби, не променяйте и не облъчвайте лекарствения продукт.
- Прилагайте всеки инфузионен сак Zynteglo чрез интравенозна инфузия за период малко от 30 минути. Ако е предоставен повече от един инфузионен сак, приложете цялото съдържание на всеки сак, преди да размразите и приложите следващия сак.
- Влейте Zynteglo колкото се може по-бързо и не повече от 4 часа след размразяването. Промийте цялото количество Zynteglo останало в инфузионния сак и системата с поне 50 ml разтвор на натриев хлорид 0,9%, за да се уверите, че възможно най-много клетки са влети на пациента.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт
Лекарственият продукт съдържа генетично модифицирани клетки. За неизползвания лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се спазват указанията за обработване на материал, получен от хора. Всички материали, които са били в контакт със Zynteglo (твърди и течни отпадъци), трябва да бъдат третирани и унищожени като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с указанията за обработване на материал, получен от хора.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1367/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 май 2019 г.
Дата на последно подновяване: 16 септември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ДД месец ГГГГ г.}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu> <и на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ГЕРМАНИЯ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ГЕРМАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по специално и ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Zynteglo във всяка държава членка, Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма и програмата за контролирана дистрибуция, включително средствата за комуникация, начини на дистрибуция и всички други аспекти на програмата с Националния компетентен орган.

Обучителната програма и програмата за контролирана дистрибуция целят да предоставят информация за безопасната употреба на Zynteglo.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където се продава Zynteglo, на всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват, отпускат и/или използват Zynteglo имат достъп до/им е осигурен следният обучителен пакет, който трябва да бъде разпространен от професионални организации:

- Обучителен материал за лекари
- Пакет за информация на пациента

Обучителният материал за лекари трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти
- Ръководство за работа с продукта и начин на приложение.

- **Ръководството за медицински специалисти** трябва да съдържа следните ключови елементи:
 - Трябва да се вземат под внимание предупрежденията и предпазните мерки за средствата за мобилизация и средството за миебоаблативно кондициониране.
 - Повишеният риск от развиване на злокачествено заболяване след миебоаблативно кондициониране трябва да бъде изрично споменат и разяснен на пациента.
 - Лечението със Zynteglo в клиничните изпитвания е свързано със забавено присаждане на тромбоцити. Не е наблюдавана връзка между честотата на нежеланите събития, свързани с кървене, и времето до присаждането на тромбоцити. Трябва да се вземат предпазни мерки по отношение на последствията от тромбоцитопения, свързани с кървене. Всички пациенти трябва да бъдат запознати с риска от кървене, което не може лесно да се идентифицира, като вътрешно кървене.
 - На теория, лечението със Zynteglo е свързано с риска от инсерционна мутагенеза, която потенциално може да доведе до развитието на злокачествено заболяване. Всички пациенти трябва да бъдат предупредени за признаците на миелодисплазия, левкемия и лимфом и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако тези признаци са налице.
 - Необходим е отрицателен серологичен тест за HIV, за да се осигури приемането на аферезния материал за производство на Zynteglo.
 - Потенциалният риск от загуба на отговор към генната терапия може да доведе до загуба на трансфузионна независимост или увеличение на нуждите от трансфузия при пациенти, които не са достигнали трансфузионна независимост.
 - На всички пациенти трябва да се извършва поне годишен мониторинг на пълната кръвна картина и нивата на общия хемоглобин, за да се следи съответно за миелодисплазия/левкемия/лимфом и поддържане на ефикасността.
 - Краткосрочният потенциален риск при лечение със Zynteglo представлява неуспех на трансплантацията, което ще се овладее чрез прилагане на спасителни клетки.
 - Нуждата от обяснение, за да е сигурно, че пациентите разбират:
 - потенциалните рискове при лечението със Zynteglo
 - признаците на миелодисплазия/левкемия/лимфом и как да се действа
 - съдържанието на ръководството за пациента
 - необходимостта сигналната карта на пациента да се носи и да се показва на всеки медицински специалист

- включване в регистъра на лекарствения продукт.
- Обхват на регистъра и как да се набират пациенти.
- **Ръководството за работа и начин на приложение за медицински специалисти** трябва да включва следните ключови елементи:
 - Инструкции за получаване и съхранение на Zynteglo и как да се проверява Zynteglo преди приложение
 - Инструкции за размразяване на Zynteglo
 - Инструкции относно защитно облекло и поведение при разливане на продукта.
- **Информационният пакет на пациента** трябва да съдържа:
 - Листовка
 - Ръководство за пациента/болногледача
 - Сигнална карта на пациента.
- **Ръководството за пациента/болногледача** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
 - Лечението със Zynteglo на теория е свързано с риск от развитието на злокачествено заболяване. Признаците на миелодисплазия, левкемия и лимфоми и необходимостта от спешна медицинска грижа, ако има такива признаци.
 - Сигналната карта на пациента и необходимостта да я носят със себе си и да казват на всеки лекуващ лекар, че са получили лечение със Zynteglo.
 - Потенциалният риск от загуба на отговор към генна терапия може да доведе до загуба на трансфузионна независимост или увеличаване на нуждите от трансфузия при пациенти, които не са достигнали трансфузионна независимост.
 - Важността на годишните прегледи поне веднъж годишно.
 - Лечението със Zynteglo е свързано с риск от забавено присаждане на тромбоцити, което може да доведе до увеличена тенденция за кървене.
 - Признаците и симптомите на кървене и нуждата от контакт с лекаря при признаци на необичайно или продължително кървене или други значими признаци.
 - Включване в регистъра на лекарствения продукт.
- **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
 - Информация за риска от забавено присаждане на тромбоцити, което потенциално може да доведе до кървене и теоритични рискове.
 - Обяснение, че пациентът е лекуван с генна терапия и не трябва да дарява кръв, органи, тъкани или клетки.
 - Обяснение, че пациентът е лекуван със Zynteglo, включително номер на ПАРТИДАТА и дата(и) на лечението.
 - Подробности относно съобщаването на нежелани реакции
 - Информация за възможността за фалшиво положителни резултати от някои бързи тестове за ХИВ, по причина на Zynteglo.
 - Данни за контакт, откъдето здравният специалист може да получи допълнителна информация.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където се пуска на пазара Zynteglo, ще действа система за контрол на дистрибуцията на Zynteglo над нивото на контрола, осигурен от рутинните мерки за намаляване на риска. Следните изисквания трябва да се спазват преди продуктът да бъде предписан, произведен, отпуснат и използван:

- Zynteglo ще се получава само чрез квалифицирани центрове за лечение на bluebird bio, за да се осигури възможността за проследяване на клетките на пациента и произведения лекарствен продукт между болницата, която осигурява лечението и центъра за производство. Изборът на центрове за лечение ще се извърши в сътрудничество със съответните национални здравни власти.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>С цел по-нататъшно потвърждаване на целесъобразността на критериите за приемане, ПРУ трябва да оцени повторно критериите за приемане на свойства , свързани с тестовете за активност, като използва данни за освобождаване на партиди и клинични резултати след 6-месечно проследяване на 20 пациенти, лекувани с партиди за пазара.</p>	<p>Междинен доклад: при всяко годишно подновяване на разрешението за употреба</p> <p>Когато 20 пациенти са лекувани със 6-месечно проследяване</p>
<p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): С цел по-нататъшно охарактеризиране и поставяне в контекста на дългосрочната безопасност и ефикасност на Zynteglo при пациенти на възраст 12 години и повече със зависима от трансфузия β-таласемия (TDT), които нямат генотип β^0/β^0, ПРУ трябва да проведе и предостави резултатите от проучване въз основа на данни от регистър на продукта (REG-501) и да използва данни от пациенти, лекувани с HLA-съответстващи алогенни HSCT, от установен европейски регистър, като сравнителна група.</p>	<p>Подаване на протокола: декември 2020 г.</p> <p>Междинни резултати: - при всяко годишно подновяване на разрешението за употреба - декември 2024 г. - декември 2034 г.</p> <p>Окончателни резултати: четвърто тримесечие на 2039 г.</p>

Лекарствен продукт с невалидно разрешени за употреба

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14, ал. 7 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на Zynteglo при пациенти на възраст 12 години и повече със зависима от трансфузия β -таласемия (TDT), които нямат генотип β^0/β^0 , ПРУ трябва да подаде междинни и окончателни данни от проучване HGB-207	Междинни резултати: при всяко годишно подновяване Крайни резултати: декември 2020
За да се потвърди ефикасността и безопасността на Zynteglo при пациенти на възраст 12 години и повече със зависима от трансфузия β -таласемия (TDT), които нямат генотип β^0/β^0 , ПРУ трябва да подаде междинни и крайни данни от пациенти с генотип, определящ тежка форма на заболяването, който не е β^0/β^0 , като IVS-I-110, включени в проучването HGB-212.	Междинни резултати: при всяко годишно подновяване Крайни резултати: декември 2021
За да се потвърди ефикасността и безопасността на Zynteglo при пациенти на възраст 12 години и повече със зависима от трансфузия β -таласемия (TDT), които нямат генотип β^0/β^0 , ПРУ трябва да подаде междинни и 5-годишните резултати от проследяването в Проучване LTF-303.	Междинни резултати: при всяко годишно подновяване Крайни резултати: декември 2024

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕТАЛНА КАСЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ клетки/ml инфузионна дисперсия
(бетибеглоген аутоотемцел)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Популация от генетично модифицирани автоложни клетки, обогатена с $CD34^+$ клетки, която съдържа хемопоеични стволови клетки (HSC), трансдуцирани с лентивирусен вектор (LVV), кодиращи гена на β^{A-T87Q} -глобин, с концентрация $1,2-20 \times 10^6$ cell/ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също Cryostor CS5 и натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

20 ml

Вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните сакове и $CD34^+$ клетките на kg за този пациент.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в пари на течен азот при ≤ -140 °C до готовност за размразяване и приложение. Инфузионният(те) сак(ове) да се съхранява(т) в металната(те) касета(и). След размразяване не замразявайте отново.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани клетки. Неизползваното лекарство трябва да се изхвърля в съответствие с местните указания за обработване на материал, получен от хора.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Нидерландия
тел.: +31 (0) 303 100 450
имейл: medinfo@bluebirdbio.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1367/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Код на пациента:
COI код:
Фамилно име:
Собствено име:
Дата на раждане:
DIN: {идентификационен номер на лекарството}
Партида:
Код на сака:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
(бетибеглоген аутоотемцел)
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Код на пациента:
СОI код:
Фамилно име:
Собствено име:
Дата на раждане:
DIN: {идентификационен номер на лекарството}
Партида:
Код на сака:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните сакове и CD34⁺ клетките на kg за този пациент.
20 ml

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба

ДАНИИ В ИНФОРМАЦИОННИЯ ЛИСТ ЗА ПАРТИДАТА, ВКЛЮЧЕН ВЪВ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynteglo 1,2-20x10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
(бетибеглоген аутоотемцел)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Популация от генетично модифицирани автоложни клетки, обогатена с CD34⁺ клетки, която съдържа хемопоетични стволови клетки (HSC), трансдуцирани с лентивирусен вектор (LVV), кодиращи гена на β^{A-T87Q}-глобин, с концентрация 1,2 20 × 10⁶ cell/ml

3. КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Име (фамилно, собствено):
Дата на раждане (ДД/ММ/ГГГГ):
Тегло при първо събиране на клетки (kg):
Код на пациента:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОСТАВЕНАТА(ТЕ) ПАРТИДА(И)

Следната(ите) партида(и) е(са) произведена(и) и включена(и) в пратката:

Партиден номер/ COI код	DIN (Нанесете всички събирания)	Брой инфузионни сакове	Код на сака (Нанесете всеки инфузионен сак)	Концентрация (× 10 ⁶ клетки/ml)	CD34 ⁺ клетки (× 10 ⁶ CD34 ⁺ клетки)	Срок на годност (ДД/ММ/ГГГГ)

5. ДОЗА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Общ брой инфузионни сакове: ___
Доза: {N,N} × 10⁶ CD34⁺ клетки/kg

Минималната препоръчителна доза Zynteglo е 5,0 × 10⁶ CD34⁺ клетки/kg. В клинични проучвания са прилагани дози до 20 × 10⁶ CD34⁺ клетки/kg.

6. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗАПАЗЕТЕ ТОЗИ ДОКУМЕНТ И ГО ДРЪЖТЕ НА РАЗПОЛОЖЕНИЕ ПО ВРЕМЕ НА ИНФУЗИЯТА ZYNTEGLO.

Преди употреба прочетете листовката.
Само за автоложна употреба

7. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

ИНСТРУКЦИИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И УПОТРЕБА

Да се съхранява в пари на течен азот при ≤ -140 °C до готовност за размразяване и приложение. Инфузионният(те) сак(ове) да се съхранява(т) в металната(те) касета(и). Да не се замразява отново след размразяване.

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани клетки. Неизползваното лекарство трябва да се изхвърля в съответствие с местните указания за обработване на материал, получен от хора.

9. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И НОМЕР

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

10. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1367/001

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента или болногледача

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия бетибеглоген аутотемцел (betibeglogene autotemcel)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Ще Ви бъде дадена **Сигнална карта на пациента**, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете относно Вашето лечение със Zynteglo. Необходимо е да носите със себе си сигналната карта на пациента по всяко време и да я показвате при посещение при Вашия лекар или медицинска сестра или ако сте приети в болницата.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.
- Прочетете сигналната карта на пациента внимателно и следвайте инструкциите в нея.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zynteglo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zynteglo
3. Как се прилага Zynteglo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zynteglo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zynteglo и за какво се използва

Zynteglo се използва за лечението на сериозно генетично заболяване, наречено зависима от трансфузия бета-таласемия, което включва заболяването, известно като бета-таласемия майор, при хора на 12 и повече години. Хората с това заболяване не могат да произвеждат достатъчно хемоглобин - белтък в кръвта, който пренася кислород. По-конкретно хората със зависима от трансфузия бета-таласемия не произвеждат достатъчно една част от хемоглобина, наречена бета-глобин, което се дължи на генетичен дефект. Поради този дефект хората със зависима от трансфузия бета-таласемия са анемични и се нуждаят от чести кръвопреливания, за да живеят.

Zynteglo е вид лекарство, наречено лекарство за генна терапия. То се прави специално за всеки пациент, като се използват неговите собствени (наричани също аутоложни) кръвни стволови клетки. Zynteglo действа чрез добавяне на работещи копия на гена на бета-глобин в тези клетки, така че пациентът да може да произвежда достатъчно бета-глобин, за да се увеличи общият хемоглобин, да се подобри анемията и да се пренася повече кислород в организма. Това намалява или премахва необходимостта от кръвопреливания.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zynteglo

Не трябва да Ви се прилага Zynteglo, ако:

- сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6);
- сте бременна или кърмите;
- преди това сте получавали генна терапия с Ваши кръвни стволови клетки;

- сте алергични към някои от съставките на лекарствата, които ще Ви бъдат приложени за мобилизация и химиотерапия (вижте точка 3).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Zynteglo.

Преди лечение със Zynteglo ще Ви бъдат приложени лекарства, познати като лекарство за мобилизация и лекарство за химиотерапия (вижте точки 3 и 4 за повече информация за тези лекарства, включително възможни нежелани реакции).

Преди лечението със Zynteglo Вашият лекар ще извърши тестове, за да се увери, че сърцето и черният Ви дроб функционират правилно, така че да можете да бъдете лекувани безопасно със Zynteglo.

Zynteglo се прави специално за Вас, като се използват собствените Ви кръвни стволови клетки.

След като сте били лекувани със Zynteglo, няма да можете да дарявате кръв, органи или тъкани в бъдеще. Това е така, защото Zynteglo е лекарство за генна терапия.

Добавянето на нов ген в ДНК на Вашите кръвни стволови клетки може да причини миелодисплазия, левкемия или лимфом, въпреки че няма пациенти, развили миелодисплазия, левкемия или лимфом в клинични проучвания със Zynteglo. След лечение със Zynteglo ще бъдете помолени да се включите в регистър за поне 15 години, за да се разберат по-добре дългосрочните ефекти на Zynteglo. Вашият лекар ще Ви следи поне веднъж годишно за признаци на миелодисплазия, левкемия или лимфом по време на дългосрочното проследяване.

Zynteglo се приготвя, като се използват части от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ), които са променени така, че да не могат да причинят инфекция с ХИВ. Модифицираният вирус се използва за вмъкване на работещ ген на бета-глобин в кръвните Ви стволови клетки. Въпреки че това лекарство няма да Ви причини инфекция с ХИВ, наличието на Zynteglo в кръвта Ви може да доведе до фалшиво положителен резултат от някои бързи тестове за ХИВ, които разпознават част от ХИВ, използвана за създаването на Zynteglo. Ако имате положителен тест за ХИВ след лечението, моля, свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра.

Преди да получите Zynteglo, ще Ви бъде приложена химиотерапия, за да се отстрани съществуващият костен мозък. Ако Zynteglo не може да се приложи след химиотерапия, или ако модифицираните стволови клетки не се задържат (присадят) в организма Ви, лекарят може да Ви приложи инфузия на Ваши собствени кръвни стволови клетки, които са били събрани и съхранявани преди започване на лечението (вижте също точка 3, Как се прилага Zynteglo).

След като получите Zynteglo може да имате нисък брой тромбоцити в кръвта. Това означава, че Вашата кръв може да не е в състояние да се съсирва нормално и може да развиете склонност към кървене. Необходимо е да Ви прегледа лекар, ако:

- си ударите главата или имате нараняване на главата;
- имате симптоми, които могат да са причинени от вътрешно кървене, като необичайни болки в стомаха или в гърба, или силно главоболие.
- имате неестествено образуване на синини или кървене (като посиняване без нараняване, кръв в урината или изпражненията, повръщане или изкашляне на кръв).

Вашият лекар ще Ви каже кога броят на Вашите тромбоцити се е възстановил до нормални нива.

Други лекарства и Zynteglo

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате хидроксиурея (лекарство при заболявания на кръвта) или каквито и да било лекарства срещу инфекция с ХИВ поне един месец преди да се подложите на мобилизация до поне 7 дни след инфузията Zynteglo (вижте също точка 3, Как се дава Zynteglo).

Трябва да спрете приема на лекарства за отстраняване на желязото от организма Ви (т. нар. хелатори: дефероксамин, деферипрон и/или деферазирокс) 7 дни преди да започнете химиотерапията, която се прави преди инфузията Zynteglo (вижте точка 3, Как се дава Zynteglo). Вашият лекар ще Ви посъветва дали и кога трябва да започнете да приемате тези лекарства след инфузията Zynteglo.

Говорете с Вашия лекар, ако трябва да получите някаква ваксина.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, кажете на Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Ако сте жена, ще Ви бъде направен тест за бременност преди започване на мобилизацията, преди да бъдете подложена на химиотерапия, и преди лечение със Zynteglo, за да се потвърди, че не сте бременна.

Жените, които могат да забременеят, и мъжете, способни да имат деца, трябва да започнат да използват надежден метод за контрацепция преди техните кръвни стволови клетки да са събрани и да продължат това поне 6 месеца след получаване на Zynteglo. Надеждни методи за контрацепция включват вътрематочно устройство или комбинация от перорален контрацептив (известен също като противозачатъчно) и презервативи.

Добавения ген от Zynteglo няма да бъде предаден на Вашите деца. Вашите деца все още са изложени на риск от унаследяване на Вашия първичен ген на бета-глобин.

Не трябва да Ви се прилага Zynteglo, ако кърмите. Не е известно дали съставките на Zynteglo могат да преминават в кърмата.

След получаване на лекарство за химиотерапия може вече да не сте способни да заченете или да станете баща на дете. Ако сте загрижени за това да имате деца, трябва да го обсъдите с Вашия лекар преди лечението. Една от възможностите може да бъде да предоставите репродуктивен материал за съхранение в тъканна банка, за да се използва по-късно. За мъжете може да бъде сперма или тъкан от тестисите. За жените могат да бъдат яйцеклетки (овоцити) или тъкан от яйчниците.

Шофиране и работа с машини

Zynteglo не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Лекарствата за мобилизация и лекарствата за химиотерапия обаче могат да причинят световъртеж и умора. Избягвайте да шофирате или да използвате машини, ако се чувствате замаяни, уморени или зле.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа 391-1564 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това количество е еквивалентно на 20 - 78% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Zynteglo

Zynteglo се прилага чрез капково вливане (инфузия) във вена. Продуктът може да се прилага само в специализирана болница от лекари с опит в лечението на пациенти с TDT, трансплантация на костен мозък и използване на лекарства за генна терапия.

Zynteglo може да се направи само ако могат да бъдат събрани от кръвта Ви достатъчно от правилния вид кръвни стволови клетки (CD34⁺ кръвни стволови клетки). Приблизително 2 месеца преди лечението със Zynteglo ще Ви бъде дадено лекарство за мобилизация, което ще накара кръвните стволови клетки от костния мозък да се придвижат в кръвообращението. След това кръвните стволови клетки могат да бъдат събрани чрез апарат, който разделя кръвните компоненти (апарат за афереза). Може да отнеме повече от 1 ден за събиране на достатъчно кръвни стволови клетки, за да се направи Zynteglo, както и да се запазят клетки в резерв, ако Zynteglo не може да бъде приложен или не действа.

Време	Какво се случва	Защо
Приблизително 2 месеца преди инфузията със Zynteglo	Дава се лекарство за мобилизация	За да се придвижат кръвните стволови клетки от костния мозък в кръвообращението
Приблизително 2 месеца преди инфузията със Zynteglo	Събират се кръвни стволови клетки	За да се направи Zynteglo и да служат като резерв, ако е необходимо.
Най-малко 6 дни преди инфузията със Zynteglo	Дава се лекарство за химиотерапия в продължение на 4 дни в болница	За да се подготви костният мозък за лечение със Zynteglo
Начало на лечението със Zynteglo	Zynteglo се прилага чрез капково вливане (инфузия) във вена. Това ще се извърши в болница и ще отнеме по-малко от 30 минути за всеки инфузионен сак. Броят сакове варира при различните пациенти.	Да се добавят кръвни стволови клетки, които съдържат работещи копия на гена на бета-глобин, в костния мозък.
След инфузия Zynteglo	Ще останете в болницата за около 3-6 седмици	За да се възстановите и да бъдете наблюдавани, докато Вашият лекар не се увери, че е безопасно да напуснете болницата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции, наблюдавани в клиничните проучвания със Zynteglo, са свързани с мобилизацията и събирането на кръвни стволови клетки или с лекарството за химиотерапия, използвано за подготовка на костния Ви мозък за лечение със Zynteglo.

Необходимо е да обсъдите с Вашия лекар възможните нежелани реакции, дължащи се на лекарствата за мобилизация и лекарството за химиотерапия. Трябва също да прочетете листовките на тези лекарства.

Мобилизация и събиране на кръвни стволови клетки

Повечето от тези нежелани реакции настъпват няколко дни след мобилизацията и събирането на кръвните стволови клетки, но могат да се проявят и в последствие. Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако нежеланите реакции станат тежки или сериозни.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниско ниво на тромбоцитите в кръвта, което може да намали способността на кръвта да се съсирва
- болка в костите
- изтръпване и болка в ръцете и краката

- гадене
- главоболие
- ниско ниво на калций в кръвта

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- кървене
- ниско ниво на кислород в кръвта
- ниско кръвно налягане
- болка в корема
- болка в гърба
- костна или мускулна болка
- дискомфорт или болка в гръдния кош
- друга болка
- възбуда
- отклонения в резултатите от кръвен тест (намаляване на магнезия и калия, твърде много цитрат или увеличаване на белите кръвни клетки)
- нарушен сърдечен ритъм
- кръвонасядания, кървене или болка от катетъра или в мястото на инжектиране
- реакция в мястото на инжектиране
- синини
- замаяност, умора
- дискомфорт в главата
- прекомерно изпотяване
- грипopodobно заболяване
- подуване на устните
- изтръпване или скованост на дланите, ходилата или устата
- повишена температура
- обрив
- уголемената слезка, което може да доведе до болка в горната лява част на корема или лявото рамо
- повръщане

Лекарство за химиотерапия

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от посочените по-долу нежелани реакции след прилагане на лекарството за химиотерапия. Те обикновено настъпват в рамките на първите няколко дни и седмици след получаване на лекарство за химиотерапия, но също могат да се развият и много по-късно.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Болка в горната дясна част на корема под ребрата, пожълтяване на очите или кожата, бързо наддаване на тегло, подуване на ръцете, краката и корема и затруднено дишане. Това може да са признаци на сериозно чернодробно заболяване, наречено венооклузивна болест.
- Продължително кървене или кървене без нараняване като кръвотечение от носа, кървене на венците или вагинално кървене.

Други възможни нежелани реакции

Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако нежеланите реакции станат тежки или сериозни.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски нива на червените и белите кръвни клетки, понякога с повишена температура
- повишаване на някои ензими в кръвта, което може да показва проблеми с черния дроб
- ниско ниво на тромбоцитите в кръвта, което може да намали способността на кръвта да се съсирва

- необичаен косопад или изтъняване на косата
- стомашна болка, запек, диария
- гадене, повръщане
- повишена температура
- болезненост на устата
- възпаление на гърлото
- тъмни петна по кожата
- възпаление в областта на ректума
- проблеми със съня
- намален апетит
- главоболие
- умора
- сърбяща кожа
- болезненост и подуване на лигавицата на храносмилателния тракт от устата до ануса

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- животозастрашаващ възпалителен отговор на инфекция, заедно с нисък брой на белите кръвни клетки
- сърдечна недостатъчност
- инфекции, които могат да Ви карат да чувствате горещина, студ или да се изпотявате
- маса в белите дробове
- уголемен корем
- увеличен черен дроб
- затруднено дишане
- болка в корема
- кръвене или образуване на синини
- кръв в урината
- пожълтяване на очите или кожата
- малко разкъсване в тъканта, която оформя ануса
- замаяност или усещане за загуба на равновесие, или сякаш стаята се върти
- проблеми с паметта
- тревожност
- положителен тест за аспергилус (белодробно заболяване, причинено от гъбички)
- промени и аномалии в сърдечния ритъм
- болка, включително в гърба, костите, кожата, крайниците, ануса или мускулите
- вагинална гъбична инфекция
- киселини в стомаха
- възпаление на жлъчния мехур
- камъни в жлъчката
- кашлица
- променен вкус или загуба на вкус
- затруднено преглъщане
- подуване на лицето
- усещане за студ
- задържане на вода в организма
- възпаление или инфекция на космените фоликули
- намаляване на скоростта на издишване
- стомашен дискомфорт с гадене и повръщане
- възпаление в храносмилателния тракт
- заболяване на венците
- хемороиди
- хълцане
- ниско кръвно налягане
- ниска телесна температура

- ниско ниво на кислород в кръвта
- болка в устата, гърлото или ларинкса (гръкляна)
- липса на енергия
- нередовна менструация
- загуба на функция или намаляване на функция на яйчниците или тестисите
- преждевременна менопауза
- петна по кожата от кръвене под кожата
- кожа с променен цвят, на петна, по-тъмна или по-светла от нормалното
- течност във или около белия дроб
- горещи вълни
- повишена честота на уриниране
- суха, сърбяща кожа
- сухи устни
- обрив, понякога с лезии или гной
- възпалени кожни лезии
- протриване/остъргване на кожата
- нарушение на потните жлези
- реакция, свързана с кръвопреливане
- намалено тегло
- отклонения в чернодробните изследвания
- повишена концентрация на хемоглобин в клетките
- промени в нивата на магнезий, калций, калий, фосфати, албумин, протеин, натрий в кръвта
- повишени показатели за възпаление при кръвния тест
- прекомерна киселинност в организма, която не се отстранява чрез бъбреците
- увеличен или намален брой на белите кръвни клетки
- малък брой незрели (ненапълно развити) червени кръвни клетки
- повишено ниво на женските хормони
- понижено ниво на тестостерон

Zynteglo

По-голямата част от нежеланите реакции се получават в рамките на няколко дни след лечението със Zynteglo, но могат да се проявят и впоследствие. Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако нежеланите реакции станат тежки или сериозни.

Много чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- стомашна болка

Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- ниско ниво на тромбоцитите в кръвта, което може да намали способността на кръвта да се съсирва
- ниско ниво на белите кръвни тела
- задух
- гръдна болка, която не се дължи на сърдечен проблем
- зачервяване (зачервяване и затопляне на кожата)
- болка в краката

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zynteglo

Тази информация е предназначена само за лекари.

Тъй като това лекарство ще бъде прилагано от квалифициран лекар, той/тя носи отговорност за правилното съхранение на лекарството преди и по време на употребата му, както и за правилното му изхвърляне.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета(ите) на външната опаковка и етикета(ите) за инфузионния(ите) сак(ове).

Да се съхранява при температура ≤ -140 °C за период до една година. Продуктът да не се размразява до готовност за употреба. След размразяване да се съхранява на стайна температура (20 °C - 25 °C) и да се използва в рамките на 4 часа.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани кръвни клетки. Неизползваното лекарство трябва да се изхвърля в съответствие с местните указания за обработване на материал, получен от хора.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zynteglo

- Активното вещество на Zynteglo се състои от Вашите собствени кръвни стволови клетки, съдържащи работещи копия на гена на бета-глобин, които могат да бъдат измерени в кръвта Ви. Концентрацията е $1,2-20 \times 10^6$ CD34⁺ клетки (кръвни стволови клетки) на милилитър.
- Другите съставки са разтвор, използван за запазване на замразените клетки и натриев хлорид. Вижте точка 2, съдържание на натрий.

Как изглежда Zynteglo и какво съдържа опаковката

Zynteglo е бистра до леко мътна, безцветна до жълта или розова дисперсия от клетки, която се доставя в един или повече прозрачни инфузионни сакове, всеки опакован в прозрачна торбичка и поставен в затворен метален контейнер.

Върху всеки инфузионен сак и всеки метален контейнер са отпечатани Вашето име и дата на раждане, както и кодирана информация, която Ви идентифицира като съответния пациент.

Притежател на разрешението за употреба и производител

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Нидерландия

Тел: +31 (0) 303 100 450

имейл: medinfo@bluebirdbio.com

Производител

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}>

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu> и на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИО на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Zynteglo се доставя от мястото на производство до мястото на съхранение в инфузионния център криоконтейнер за транспортиране, който може да съдържа повече от една метални касети, предназначени за един пациент. Всяка метална касета съдържа по един инфузионен сак със Zynteglo. Един пациент може да получи няколко инфузионни сака. Инфузионният(те) сак(ове) да се съхранява(т) в металната(ите) касета(и) до готовност за размразяване и приложение.

Потвърдете, че името Zynteglo е отпечатано върху инфузионния сак. Потвърдете, че идентичността на пациента съответства на уникалната информация за идентификация на пациента, която се намира върху инфузионния сак Zynteglo. Отчетете всички инфузионни сакове и потвърдете, че всеки сак е в срок на годност, като използвате придружаващия информационен лист за партидата.

Всеки инфузионен сак трябва да се провери за нарушаване на целостта преди да се размрази и да се влее. Ако някой от саковете е повреден, следвайте местните указания за обработване на материал, получен от хора и незабавно се свържете с bluebird bio незабавно.

Zynteglo е предназначен само за автоложна употреба.

След като отстраните внимателно външния метален контейнер, размразете Zynteglo на 37°C на водна баня или суха баня. Размразяването отнема около 2 до 4 минути. Не размразявайте прекалено дълго лекарствения продукт. Не оставяйте лекарствения продукт без надзор и не потапяйте инфузионните портове, ако се размразява във водна баня. След размразяване размесете внимателно лекарствения продукт, като масажирате инфузионния сак, докато съдържанието стане хомогенно. Открийте стерилния порт на инфузионния сак, като откъснете защитната обвивка, която го покрива. Влейте според стандартните процедури на центъра за прилагане на продукти за клетъчна терапия. Не използвайте вграден кръвен филтър или инфузионна помпа. Не вземайте проби, не променяйте и не облъчвайте лекарствения продукт.

Прилагайте всеки инфузионен сак Zynteglo чрез интравенозна инфузия за период, по-малко от 30 минути. Ако е предоставен повече от един инфузионен сак, приложете цялото съдържание на всеки сак, преди да размразите и приложите следващия сак.

Да не се замразява Zynteglo отново. Влейте Zynteglo колкото се може по-бързо и не повече от 4 часа след размразяването.

Промийте цялото количество Zynteglo, останало в инфузионния сак и системата с поне 50 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, за да се уверите, че възможно най-много клетки са влети на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани клетки. Необходимо е да се спазват местните указания за обработване и изхвърляне на материал, получен от хора за такива продукти.

Медицинските специалисти, които работят със Zynteglo, трябва да вземат подходящите предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и защита на очите), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт със Zynteglo, трябва да бъдат обеззаразени с вируциден дезинфектант съгласно инструкциите на производителя.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба