

Nebereģistrēotas vaisiņis preparātas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Zynteglo (betibeglogenas autotemcelis) yra genetiškai modifikuota autologinė CD34⁺ ląstelių praturtinta populiacija, kurioje yra hematopoetinių kamieninių ląstelių (HSC, angl. *haematopoietic stem cell*), transdukuotų lentiviruso vektoriumi (LVV, angl. *lentiviral vector*), koduojančiu β^{A-T87Q}-globino geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Pagamintas produktas sudarytas iš vieno ar daugiau infuzinių maišelių, kuriuose yra 1,2–20 × 10⁶ ląstelių/ml dispersijos, suspenduotų kriogeninės konservacijos tirpale. Kiekviename infuziniame maišelyje yra maždaug 20 ml Zynteglo.

Kiekybinė informacija apie stiprumą, CD34⁺ ląsteles ir vaistinio preparato dozę pateikiama serijos informaciniame lape. Serijos informacinis lapas yra įdėtas į kriogeninės gabenimo talpyklės, naudojamos Zynteglo gabenti, dangtį.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje dozėje yra 391–1564 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Skaidri arba šiek tiek drumsta, bespalvė, geltona arba rausva dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zynteglo skirtas gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma beta talasemija (TDT, angl. *transfusion-dependent β-thalassaemia*), kurių genotipas nėra β⁰/β⁰ ir kuriems tinkama hematopoetinių kamieninių ląstelių (HSC, angl. *haematopoietic stem cell*) transplantacija, tačiau nėra giminingo HSC donoro, kurio žmogaus leukocitų antigenas (HLA, angl. *human leukocyte antigen*) atitiktų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zynteglo turi būti skiriamas tinkamos specializacijos gydymo centre gydytojo (-ų), turinčio (-ių) HSC transplantacijos ir TDT sergančių pacientų gydymo patirties.

Tikimasi, kad pacientai užsiregistruos registre ir bus stebimi, siekiant geriau suprasti ilgalaikį Zynteglo saugumą ir veiksmingumą.

Dozavimas

Minimali rekomenduojama Zynteglo dozė yra $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg. Klinikiniuose tyrimuose buvo skiriamos iki 20×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg dozės. Minimali rekomenduojama dozė suaugusiems ir 12 metų ir vyresniems paaugliams sutampa.

Zynteglo skirtas autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių) ir turi būti skiriamas tik vieną kartą.

Mobilizacija ir aferezė

Pacientams reikia atlikti HSC mobilizaciją, po to – aferezę, norint gauti CD34⁺ kamieninių ląstelių, kurios bus naudojamos vaistinio preparato gamybai (klinikiniuose tyrimuose naudojamo mobilizacijos režimo aprašymą žr. 5.1 skyriuje).

Minimalus tikslinis CD34⁺ ląstelių kiekis, kurį reikia surinkti, yra 12×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg. Jei minimali Zynteglo dozė – $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg – negaunama po pradinės vaistinio preparato gamybos, pacientui gali būti atliekamas vienas ar daugiau papildomų mobilizacijos ir aferezės ciklų, tarp kurių turi praeiti ne mažiau kaip 14 dienų, kad būtų gauta daugiau ląstelių papildomai gamybai.

Būtinai atsarginis CD34⁺ kamieninių ląstelių rinkinys, kurį turi sudaryti $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg (jei surinkta aferezės būdu) arba $>1,0 \times 10^8$ TNC/kg (jei surenkama paimant kaulų čiulpų mėginį). Šios ląstelės turi būti surinktos iš paciento ir užšaldytos prieš mieloabiacinį kondicionavimą ir Zynteglo infuziją. Atsarginio rinkinio gali prireikti gelbstimajam gydymui, jeigu: 1) yra pakenkiama Zynteglo pradėjus mieloabiacinį kondicionavimą ir prieš Zynteglo infuziją, 2) pradinis įsitvirtinimas nepavyko arba 3) po Zynteglo infuzijos sumenkėja įsitvirtinimas (žr. 4.4 skyrių).

Kondicionavimas prieš gydymą

Prieš pradėdant mieloabiacinį kondicionavimą gydantis gydytojas turi patvirtinti, kad HSC transplantacija yra tinkama pacientui (žr. 4.4 skyrių).

Prieš Zynteglo infuziją reikia atlikti visišką mieloabiacinį kondicionavimą (klinikiniuose tyrimuose naudojamo mieloabiacinio režimo aprašymą žr. 5.1 skyriuje). Rekomenduojama, kad pacientų hemoglobino (Hb) lygis išliktų ≥ 11 g/dl bent 30 dienų prieš mobilizaciją ir per mieloabiacinį kondicionavimą. Geležies chelacija turi būti nutraukta likus ne mažiau kaip 7 dienoms iki mieloabiacinio kondicionavimo. Rekomenduojama atlikti kepenų venų okliuzinės ligos (VOL) profilaktiką. Turi būti skiriama traukulių profilaktika (klinikiniuose tyrimuose naudojamo profilaktikos režimo aprašymą žr. 5.1 skyriuje).

Mieloabiacinio kondicionavimo negalima pradėti tol, kol gydymo centre nebus gautas ir saugomas visas Zynteglo dozę sudarančių infuzinių maišelių rinkinys, ir nebus patvirtinta, kad turimas atsarginis rinkinys.

Zynteglo suleidimas

Žr. skyrių „Vartojimo metodas“ toliau, o informaciją apie Zynteglo vartojimą ir tvarkymą žr. 6.6 skyriuje.

Po Zynteglo suleidimo

Būtina apšvitinti visus kraujo produktus, reikalingus per pirmuosius 3 mėnesius po Zynteglo infuzijos.

Po Zynteglo infuzijos gali prireikti atnaujinti geležies chelaciją, ir tai turi būti pagrįsta klinicine praktika (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Kai tinka, vietoj geležies chelacijos galima atlikti flebotomiją.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Zynteglo nebuvo tirtas su vyresniais nei 65 metų pacientais. Kad būtų galima gydyti Zynteglo, TDT sergančiam pacientui turi tikti HSC transplantacija (žr. 4.4 skyrių). Dozės keisti nereikia.

Inkstų veiklos sutrikimas

Zynteglo nebuvo tirtas su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Siekiant įsitikinti, kad HSC transplantacija yra tinkama, reikia įvertinti, ar pacientų inkstų funkcija nesutrikusi. Inkstų funkcijos sutrikimas apibrėžiamas kaip kreatinino klirensas ≤ 70 ml/min./1,73 m². Dozės keisti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Zynteglo nebuvo tirtas su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Siekiant įsitikinti, kad HSC transplantacija yra tinkama, reikia įvertinti, ar pacientų kepenų funkcija nesutrikusi (žr. 4.4 skyrių). Dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Zynteglo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų dar neištirti.

Pacientai, kurių žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) arba žmogaus T limfotropinio viruso (ŽTLV) serumo testo rezultatas teigiamas

Zynteglo nebuvo tirtas pacientams, sergantiems ŽIV-1, ŽIV-2, ŽTLV-1 ar ŽTLV-2. Neigiamas ŽIV serologinis testas yra būtinas, siekiant užtikrinti aferezės medžiagos priimtinumą Zynteglo gamybai. Aferezės medžiaga iš pacientų su teigiamu ŽIV testu nebus priimta Zynteglo gamybai.

Vartojimo metodas

Zynteglo yra skirtas leisti tik į veną (išsamią informaciją apie vartojimo eigą žr. 6.6 skyriuje).

Baigus 4 dienų trukmės mieloabliacinio kondicionavimo kursą, prieš Zynteglo infuziją turi praeiti ne mažiau kaip 48 pasišalinimo valandos.

Prieš infuziją reikia įsitikinti, kad paciento tapatybė atitinka unikalią paciento informaciją ant Zynteglo infuzinio (-ių) maišelio (-ių). Bendras infuzinių maišelių, kuriuos reikia suleisti, skaičius taip pat turi būti patvirtintas remiantis serijos informaciniu lapu (žr. 4.4 skyrių).

Zynteglo infuzija turi būti atlikta kuo greičiau ir ne vėliau kaip praėjus 4 valandoms po atšildymo. Kiekvienas infuzinis maišelis turi būti suleistas per mažiau nei 30 minučių. Jei teikiamas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, turi būti suleisti visi infuziniai maišeliai. Būtina suleisti visą kiekvieno infuzinio maišelio turį.

Po Zynteglo infuzijos reikia laikytis standartinių pacientų būklės valdymo po HSC transplantacijos procedūrų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Ankstesnis gydymas taikant HSC genų terapiją.

Būtina atsižvelgti į kontraindikacijas mobilizacijos medžiagoms ir mieloabliacinio kondicionavimo medžiagai.

4.4 Specialūs iespējimai ir atsargumo priemonēs

Atsekamumas

Privalu taikyti lāstelīnu pažangiosios terapijas vaistīnu preparātu atsekamumo reikalavimus. Produkto pavadinimas, serijas numeris ir gydomo pacienta pavardē turi būtī saugomi 30 metū, norint uztikrinti atsekamumā.

Bendrosios nuostatos

Būtina atsižvelgti į mobilizacijos medžiagų ir mieloabliacinio kondicionavimo medžiagos išpėjimus ir atsargumo priemones.

Pacientams, gydytiems Zynteglo, negalima ateityje aukoti kraujo, organų, audinių ar lāstelių transplantacijai. Ši informacija pateikiama pacienta išpėjamojoje kortelėje, kuriā pacientui būtina duoti po gydymo.

Zynteglo yra skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo negalima paskirti kitiems pacientams. Patikrinkite, ar pacienta tapatybē atitinka unikaliā pacienta identifikavimo informacijā ant Zynteglo infuzijos maišelio (-iū) ir metalinės (-iū) kasetės (-iū). Neleiskite Zynteglo infuzijos, jei informacija ant konkretaus pacienta etiketės, užkljuotos ant infuzijos maišelio (-iū) ar metalinės (-iū) kasetės (-iū), neatitinka numatytojo pacienta.

Rizika, susijusi su TDT ir geležies pertekliumi

TDT sergantiems pacientams geležies perteklius atsiranda dėl nuolatinių eritrocitų (RBC, angl. *red blood cell*) perpylimų, o tai gali sukelti išeminį organų pažeidimą. HSC transplantacija su mieloabliaciniu kondicionavimu netinka TDT sergantiems pacientams, kurių geležies kiekis širdyje žymiai padidėjęs, t. y. pacientams, kurių širdies T2* <10 ms, remiantis magnetinio rezonanso tyrimu (MRT). Kepenų MRT būtina atlikti visiems pacientams prieš mieloabliacinį kondicionavimą. Pacientams, kurių MRT rezultatai rodo, kad geležies kiekis kepenyse ≥15 mg/g, rekomenduojama atlikti kepenų biopsiją tolesniam vertinimui. Jei kepenų biopsija parodo tiltinę fibrozę, cirozę ar aktyvų hepatitą, HSC transplantacija su mieloabliaciniu kondicionavimu nėra tinkama.

Įterptinės onkogenės rizika

TDT sergantiems pacientams Zynteglo klinikinių tyrimų metu nenustatyta mielodisplazijos, leukemijos ar limfomos atvejų. Nėra jokių pranešimų apie LVV perduodamą įterptinę mutagenę, dėl kurios atsiranda onkogenė po gydymo Zynteglo. Nepaisant to, po gydymo Zynteglo kyla teorinė mielodisplazijos, leukemijos ar limfomos rizika.

15 metų po gydymo Zynteglo pacientai turi būti bent kasmet tikrinami dėl mielodisplazijos, leukemijos ar limfomos (įskaitant bendrą kraujo tyrimą). Jei bet kuriam Zynteglo vartojusiam pacientui nustatoma mielodisplazija, leukemija ar limfoma, reikia imti kraujo mėginius integracijos vietos analizei.

Serologiniai tyrimai

Visi pacientai prieš mobilizaciją ir aferezę turi būti tikrinami dėl ŽIV-1/2, siekiant uztikrinti aferezės medžiagos priimtinumą Zynteglo gaminti (žr. 4.2 skyrių).

Trukdymas ŽIV tyrimams

Svarbu pažymėti, kad Zynteglo vartojusiems pacientams dėl LVV proviruso įterpimo greičiausiai bus gauti teigiami polimerazės grandininės reakcijos (PCR, angl. *polymerase chain reaction*) tyrimų dėl ŽIV rezultatai, todėl bus gautas klaidingai teigiamas ŽIV testo rezultatas. Todėl Zynteglo vartojusių pacientų nereikėtų tikrinti dėl ŽIV infekcijos naudojant PCR pagrindu parengtą tyrimą.

Nepavykęs įsitvirtinimas, kurį rodo neutrofilų įsitvirtinimo rodiklis

Gydymas Zynteglo apima CD34⁺ HSC, genetiškai modifikuotų *ex vivo* panaudojant LVV, infuziją ir įsitvirtinimą. Klinikinių tyrimų metu visiems pacientams transplantuoti kaulų čiulpai įsitvirtino, kaip parodė neutrofilų įsitvirtinimo rodiklis (N=45). Neutrofilų įsitvirtinimo mediana (min., maks.) buvo 21,0 (13, 38) dienos po vaistinio preparato infuzijos. Nepavykęs neutrofilų įsitvirtinimas yra trumpalaikė, bet potencialiai didelė rizika, kuri apibrėžiama kaip absoliutaus neutrofilų skaičiaus (ANC, angl. *absolute neutrophil count*) ≥ 500 ląstelių/ μ l verčių nepasiekimas 3 kartus iš eilės skirtingomis dienomis iki 43-os dienos po Zynteglo infuzijos. Pacientams, kuriems neutrofilų įsitvirtinimas nepavyko, turi būti taikomas gelbstimasis gydymas naudojant atsarginį rinkinį (žr. 4.2 skyrių).

Pavėluotas trombocitų įsitvirtinimas

Trombocitų įsitvirtinimas apibrėžiamas kaip 3 iš eilės trombocitų vertės $\geq 20 \times 10^9/l$, gautos skirtingomis dienomis po Zynteglo infuzijos, kai 7 dienas iš karto prieš vertinimo laikotarpį ir jo metu nebuvo skiriama trombocitų transfuzija. TDT sergantiems pacientams, gydytiems Zynteglo, kuriems transplantuoti trombocitai įsitvirtino, klinikiniuose tyrimuose (min., maks.) trombocitų įsitvirtinimo mediana buvo 42,0 diena (19, 191) (N = 45). Tarp kraujavimo dažnumo ir pavėluoto trombocitų įsitvirtinimo koreliacijos nepastebėta. Pacientus reikia informuoti apie kraujavimo riziką, kol bus atstatyta trombocitų skaičiaus norma. Pacientus reikia stebėti dėl trombocitopenijos ir kraujavimo pagal standartines rekomendacijas. Trombocitų skaičius turi būti stebimas remiantis medicininėmis išvadomis, kol bus pasiektas trombocitų įsitvirtinimas ir atstatyta trombocitų skaičiaus norma. Kai tik pasireiškia klinikiniai kraujavimo simptomai, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių skaičių ir atlikti kitus atitinkamus tyrimus.

Antiretrovirusinis gydymas ir hidroksiurėjos vartojimas

Pacientams negalima vartoti antiretrovirusinių vaistinių preparatų ar hidroksiurėjos nuo ne mažiau kaip vieno mėnesio prieš mobilizaciją iki ne mažiau kaip 7 dienų po Zynteglo infuzijos (žr. 4.5 skyrių). Jei pacientui reikia antiretrovirusinių vaistinių preparatų ŽIV profilaktikai, Zynteglo gydymo, įskaitant mobilizaciją ir CD34⁺ ląstelių aferezę taikant Zynteglo infuziją, pradžia turi būti atidėta tol, kol ŽIV infekciją bus galima tinkamai atmesti, remiantis vietinėmis ŽIV testų gairėmis.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra 391–1564 mg natrio; tai atitinka 20–78 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Pacientams negalima vartoti antiretrovirusinių vaistinių preparatų ar hidroksiurėjos nuo ne mažiau kaip vieno mėnesio prieš mobilizaciją iki ne mažiau kaip 7 dienų po Zynteglo infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Būtina atsižvelgti į sąveiką tarp vaistinių preparatų – geležies chelatorių ir mieloabliacinio kondicionavimo medžiagos. Geležies chelatorių vartojimas turi būti nutrauktas likus 7 dienoms iki kondicionavimo pradžios. Rekomendacijas dėl kartu vartojamų CYP3A substratų reikia žiūrėti geležies chelatoriaus ir mieloabliacinio kondicionavimo medžiagos preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Kai kurie geležies chelatoriai yra mielosupresiniai. Po Zynteglo infuzijos šiuos geležies chelatorius reikia vengti vartoti 6 mėnesius. Jei reikalinga geležies chelacija, apsvarstykite galimybę vartoti nemielosupresinius geležies chelatorius (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Oficialių klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Nesitikima, kad Zynteglo sąveikauja su kepenų citochromo P-450 fermentų ar vaistinius preparatus pernešančių baltymų šeima.

Nėra Zynteglo gydytų pacientų eritropoezę stimuliuojančių medžiagų vartojimo klinikinės praktikos.

Skiepijimo gyvų virusų vakcinomis gydant Zynteglo arba po jo saugumas nebuvo tirtas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris / vyrų ir moterų kontracepcija

Ekspozicijos duomenų nepakanka, kad būtų galima tiksliai rekomenduoti kontracepcijos trukmę po gydymo Zynteglo. Vaisingo amžiaus moteris ir vyrai, galintys tapti tėvu, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (gimdos įtaisą arba hormoninės ir barjerinės kontracepcijos derinį) nuo mobilizacijos pradžios iki ne mažiau kaip 6 mėnesių po Zynteglo vartojimo. Informacijos apie veiksmingos kontracepcijos poreikį pacientams, kuriems atliekamas kondicionavimas, ieškokite mieloabliacinio kondicionavimo medžiagos PCS.

Nėštumas

Neigiamas nėštumo testas serume turi būti patvirtintas prieš mobilizacijos pradžią ir dar kartą patvirtintas prieš kondicionavimo procedūras bei prieš vaistinio preparato skyrimą.

Klinikinių duomenų apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu nėra.

Zynteglo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta. Zynteglo negalima vartoti nėštumo metu dėl mieloabliacinio kondicionavimo (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar Zynteglo transdukuotos ląstelės gali būti perduotos vaisiui gimdoje.

Nėra galimybės β^{A-T87Q} -globino geno gonocitų linijos perdavimui po gydymo Zynteglo, todėl tikimybė, kad palikuoniai turės bendrą somatinę β^{A-T87Q} -globino geno išraišką, laikoma nereikšminga.

Žindymas

Nežinoma, ar Zynteglo išsiskiria į motinos pieną. Paskyrus Zynteglo motinoms, jo poveikis krūtimi maitinamiems vaikams netirtas.

Zynteglo negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie Zynteglo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimuose su gyvūnais poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nebuvo vertinamas.

Turima duomenų apie nevaisingumo riziką taikant mieloabliacinį kondicionavimą. Todėl, jei įmanoma, prieš gydymą rekomenduojama spermą ar kiaušialąstes užšaldyti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zynteglo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Reikia atsižvelgti į mobilizacijos medžiagų ir mieloabliacinio kondicionavimo medžiagų poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Zynteglo saugumas buvo įvertintas 45 pacientams, sergantiems TDT. Vienintelė sunki su Zynteglo vartojimu susijusi nepageidaujama reakcija buvo trombocitopenija (2,2 %). Atsižvelgiant į mažą pacientų populiaciją ir kohortų dydį, toliau pateiktoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos nepateikia išsamios perspektyvos apie šių reiškinų pobūdį ir dažnumą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnio apibūdinimą. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$) ir dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

1, 2 ir 3 lentelėse pateikiamas nepageidaujamų reakcijų, susijusių su (atitinkamai) mobilizacija / afereze, mieloabliaciniu kondicionavimu ir Zynteglo, kurios pasireiškė TDT sergantiems pacientams Zynteglo klinikiniuose tyrimuose, sąrašas.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su mobilizacija / afereze

Organų sistemų klasė (SOC)	Labai dažnas ($\geq 1/10$)	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija	Splenomegalija, leukocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalcemija	Hipokalemija, hipomagnezemija
Psichikos sutrikimai		Sujaudinimas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, periferinė sensorinė neuropatija	Svaigulys, galvos diskomfortas, parestezija
Širdies sutrikimai		Širdies plazdėjimas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai		Hipoksija, kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Pilvo skausmas, lūpų patinimas, pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, burnos parestezija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Kaulų skausmas	Nugaros skausmas, skeleto ir raumenų diskomfortas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Karščiavimas, į gripą panaši liga, diskomfortas krūtinėje, skausmas krūtinėje, reakcija injekcijos vietoje, kraujavimas kateterio įvedimo vietoje, mėlynė kateterio įvedimo vietoje, mėlynė injekcijos vietoje, nuovargis, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas, skausmas kateterio įvedimo vietoje, skausmas injekcijos vietoje, skausmas punkcijos vietoje, skausmas
Tyrimai		Sumažėjęs magnio kiekis kraujyje

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Toksinis citratų poveikis, kontuzija, skausmas procedūros metu
--	--	--

2 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su mieloabliaciniu kondicionavimu

Organų sistemų klasė (SOC)	Labai dažnas (≥1/10)	Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)
Infekcijos ir infestacijos		Neutropeninis sepsis, sisteminė infekcija, stafilokokinė infekcija, pneumonija, apatinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, gleivinės infekcija, celiulitas, makšties infekcija, pustulinis išbėrimas, folikulitas, gingivitas, vulvos ir makšties kandidozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija	Limfopenija, leukocitozė, sumažėjęs monocitų skaičius, neutrofilija, padidėjusi vidutinė laštelių hemoglobino koncentracija
Endokrininiai sutrikimai		Pirminis hipogonadizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Hipokalcemija, hipokalemija, metabolinė acidozė, skysčių perteklius, skysčių susilaikymas, hipomagnezija, hiponatremija, hipofosfatemija, hiperfosfatemija
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas, letargija, disgeuzija, ageuzija, atminties sutrikimas
Akių sutrikimai		Junginės kraujavimas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, hematoma, karščio pylimas“
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies, ryklės uždegimas	Hipoksija, dėmės plaučiuose, dusulys, pleuros efuzija, karkalai, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas, kosulys, gerklų skausmas, žagsulys, burnos ir ryklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas, vėmimas, pykinimas, viduriavimas, kraujavimas iš dantenu, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, analinio kanalo uždegimas	Kraujavimas iš išangės, gastritas, virškinimo trakto uždegimas, pilvo pūtimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, išangės įplėša, dispepsija, disfagija, ezofagitas, hemorojus, proktalgija, lūpų sausumas

Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	Cholecistitas, tulžies pūslės akmenligė, hepatomegalija, gelta, transaminazių aktyvumo padidėjimas, gama gliutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija, niežulys, odos hiperpigmentacija	Petechijos, ekchimozė, odos skausmas, apčiuopiama purpura, pigmentacijos sutrikimas, generalizuotas niežulys, purpura, prakaito liaukų sutrikimas, dilgėlinė, sausa oda, išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kaulų skausmas, mialgija, skausmas galūnėse, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija, poliakiurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Kraujavimas iš makšties	Kiaušidžių nepakankamumas, nereguliarios menstruacijos, ankstyva menopauzė, padidėjęs folikulus stimuliuojančių hormonų kiekis kraujyje, sumažėjęs testosterono kiekis kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, nuovargis, gleivinės uždegimas	Veido edema, hipotermija, šalčio pojūtis, skausmas, kserozė
Tyrimai		Padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis, teigiamas <i>Aspergillus</i> testas, sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, sumažėjęs svoris, sumažėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, sumažėjęs magnio kiekis kraujyje, sumažėjęs forsuoto iškvėpimo greitis, sumažėjęs bendrojo baltymo kiekis, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, sumažėjęs retikulocitų skaičius, sumažėjusi retikulocitų procentinė dalis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Reakcija į transfuziją, odos nubrozdinimas

3 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Zynteglo

Organų sistemų klasė (SOC)	Labai dažnas (≥1/10)	Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, neutropenija
Kraujagyslių sutrikimai		Kraujo samplūdis į veidą
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Skausmas galūnėse
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas

Rinktinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kraujavimas

Kraujavimas yra galima trombocitopenijos po mieloabliacinio kondicionavimo ir gydymo Zynteglo komplikacija. Dauguma praneštų kraujavimo atvejų buvo nesunkūs. Pacientams su užsitęsusia trombocitopenija kraujavimo pavojus kyla prieš trombocitų išvirtinimą ir gali tęstis po jų išvirtinimo.

Po trombocitų išvirtinimo visų pacientų trombocitų kiekis išliko $\geq 20 \times 10^9/l$. Laiko iki nepalaikomo trombocitų kiekio kraujyje $\geq 50 \times 10^9/l$ ir $\geq 100 \times 10^9/l$ mediana (min., maks.) buvo atitinkamai 51 (20, 268) dienos (N=45) ir 63,5 (20, 1231) dienos (N=42) (rekomendacijas dėl trombocitų kiekio stebėjimo ir valdymo žr. 4.4 skyriuje).

Kepenų venų okliuzinė liga (VOL)

Sunkūs kepenų VOL atvejai po mieloabliacinio kondicionavimo pasireiškė 11,1 % pacientų; 80 % šių pacientų nebuvo skirtas profilaktinis gydymas nuo VOL. Visiems pacientams, kuriems pasireiškė VOL, buvo skirtas gydymas defibrotidu, ir jie visi pasveiko. TDT sergantiems pacientams gali kilti didesnė VOL rizika po mieloabliacinio kondicionavimo nei kitų grupių pacientams.

Su infuzija susijusios reakcijos į Zynteglo

Sprendimą dėl išankstinio vaistinių preparatų nuo reakcijos į infuziją skyrimo priėmė gydytojas. Su infuzija susijusios reakcijos į Zynteglo stebėtos 13,3 % pacientų ir jos pasireiškė Zynteglo infuzijos dieną. Visos reakcijos išnyko ir dauguma atvejų buvo nesunkūs. Pasireiškusios reakcijos buvo pilvo skausmas, dusulys, karščio pylimas ir su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas, atitinkamai 11,1 %, 2,2 %, 2,2 %, ir 2,2 % pacientų.

Vaikų populiacija

Remiantis turimais duomenimis, 12–17 metų paauglių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas yra panašūs į suaugusiųjų, išskyrus tai, kad VOL ir karščiavimas paaugliams pasireiškė dažniau.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie Zynteglo perdozavimą nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kitos hematologinės medžiagos, ATC kodas – B06AX02.

Veikimo mechanizmas

Zynteglo papildo pacientų HSC veikiančiomis modifikuoto β -globino geno kopijomis, transdukuojant autologines CD34⁺ ląsteles BB305 LVV, taip paveikiant pagrindinę genetinę ligos priežastį. Po Zynteglo infuzijos transdukuotos CD34⁺ HSC išsivertina kaulų čiulpuose ir diferencijuojasi, kad galėtų gaminti RBC, kurių sudėtyje yra biologiškai aktyvaus β^{A-T87Q} -globino (modifikuoto β -globino baltymo), kuriam susijungus su α -globinu bus gautas veikiantis Hb, kuriame yra β^{A-T87Q} -globino (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globino kiekis gali būti įvertintas santykinai, lyginant su kitomis globinų rūšimis, periferiniame kraujyje, naudojant didelio efektyvumo skysčių chromatografiją. β^{A-T87Q} -globino ekspresija yra skirta koreguoti β/α -globinų disbalansą TDT sergančių pacientų eritroidinėse ląstelėse ir gali padidinti bendrą Hb kiekį iki normalaus lygio, taip panaikinant priklausomybę nuo nuolatinių RBC transfuzijų. Numatoma, kad po sėkmingo išsivertinimo ir tapus nepriklausomam nuo transfuzijos vaistinio preparato poveikis truks visą gyvenimą.

Farmakodinaminis poveikis

Visų TDT sergančių pacientų, kurių genotipas nėra β^0/β^0 , vartojusių Zynteglo ir mažiausiai 3 mėnesius stebėtų po gydymo, organizme pradėta gaminti HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212). Pacientams, kurie po gydymo buvo stebimi bent 6 mėnesius, HbA^{T87Q} gamyba po Zynteglo infuzijos daugiausiai nuolat didėjo ir stabilizavosi maždaug 6 mėnesį. Pacientų 6 mėnesio HbA^{T87Q} mediana (min., maks.) buvo 4,901 (1,03, 9,59) g/dl 1/2 fazės tyrimuose (N = 14, HGB-204 ir HGB-205) ir 9,409 (3,35, 10,60) g/dl tebevykstančiuose 3 fazės tyrimuose (N = 16, HGB-207 ir HGB-212).

HbA^{T87Q} kiekis daugiausiai išliko stabilus iki 24 mėn., jo mediana (min., maks.) – 6,444 (1,10, 10,13) g/dl užbaigtuose 1/2 fazės tyrimuose (N = 14, HGB-204 ir HGB-205) ir 8,766 (0,89, 11,40) g/dl tebevykstančiuose 3 fazės tyrimuose (N = 3, HGB-207). HbA^{T87Q} išliko stabilus per paskutinį tolesnio stebėjimo vizitą iki 60 mėnesio; matoma stabili β^{A-T87Q} -globino geno integracija į ilgalaikes HSC ir stabili β^{A-T87Q} -globino geno ekspresija eritroidinės linijos ląstelėse.

Klinikinis veiksmingumas

Veiksmingumo duomenys gauti iš 32 TDT sergančių ir ne β^0/β^0 genotipo suaugusiųjų ir paauglių pacientų, gydytų Zynteglo (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (žr. 4 lentelę). Į klinikinius tyrimus buvo įtraukta keletas pacientų, kurių genotipas išsiskyrė maža endogenine β -globino gamyba, bet pagal fenotipą jie buvo panašūs į β^0/β^0 genotipo pacientus, pvz., pacientai, kurių IVS-I-110 arba IVS-I-5 homozigotiniai.

4 lentelė Ne β^0/β^0 tipo TDT sergančių ≥ 12 metų pacientų, gydytų Zynteglo, pradinės charakteristikos (tyrimai HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Tyrimas	Bendras pacientų skaičius (jauni žmonės/paaugliai)	Amžius (metai) mediana (min., maks.)	Transfuzijos tūriai prieš įtraukimą (ml/kg/metus) mediana (min., maks.)	Transfuzijų dažnis prieš įtraukimą (skaičius per metus) mediana (min., maks.)
HGB-205	4 (2)	jauni žmonės/paaugliai*	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)	suaugusieji/paaugliai*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

*Amžiaus grupė nėra nurodyta, siekiant apsaugoti paciento tapatybę.

Nuo transfuzijos priklausoma beta talasemija (TDT)

Pacientai buvo laikomi priklausomais nuo transfuzijos, jei jiems buvo atlikta bent 100 ml/kg RBC perpylimų per metus arba ≥ 8 RBC perpylimai per metus 2-ų metų prieš įtraukimą į tyrimą laikotarpiu. Per klinikinius tyrimus pacientų gauto RBC perpylimo tūrio mediana (min., maks.) buvo 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg per metus, o RBC perpylimų kiekio per metus mediana (min., maks.) buvo 14,75 (10,0, 39,5).

Paaugliai nebuvo įtraukti į 3 fazės tyrimus, jei jiems buvo žinomas ir prieinamas atitinkančio HLA tipo giminingas HSC donoras. Amžiaus mediana (min., maks.) tyrimuose buvo 19,0 (12, 34) metų; 56,3 % tiriamųjų buvo moterys, 59,4 % – azijiečiai ir 40,6 % – baltodžiai. Visiems pacientams Karnovskio ir Lanskio funkcinės būklės indeksas buvo ≥ 80 , o daugumos jų (18/32, 56,3 %) funkcinės būklės indeksas tyrimo pradžioje buvo 100. Širdies T2* tyrimo pradžioje buvo >20 ms. Feritino koncentracijos serume mediana (min., maks.) tyrimo pradžioje buvo 3778,7 (784, 22 517) pmol/l, o geležies koncentracijos kepenyse mediana (min., maks.) buvo 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212).

Mobilizacija ir aferezė

Visiems pacientams prieš aferezės procedūrą buvo skiriama G-CSF ir pleriksaforo kamieninėms ląstelėms mobilizuoti. Planuojama G-CSF dozė buvo 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per parą pacientams, turintiems blužnį, ir 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per parą pacientams, neturintiems blužnies, skiriant 1–5 mobilizacijos dienomis rytais. Planuojama pleriksaforo dozė buvo 0,24 mg/kg per parą, skiriant 4 ir 5 mobilizacijos dienomis vakarais. Jei buvo reikalinga trečioji surinkimo diena, pleriksaforo ir G-CSF dozės skyrimas buvo pratęstas iki 6 dienų. Jei baltųjų kraujo kūnelių (WBC, angl. *white blood cell*) kiekis buvo $>100 \times 10^9/\text{l}$ prieš aferezės dieną, G-CSF dozė buvo sumažinta perpus. Daugumai pacientų minimalus CD34⁺ ląstelių skaičius Zynteglo pagaminti buvo surinktas per 1 mobilizacijos ir aferezės ciklą.

Kondicionavimas prieš gydymą

Prieš gydymą Zynteglo visiems pacientams buvo atliktas pilnas mieloabliacinis kondicionavimas busulfanu. Planuojama busulfano dozė ≥ 18 metų pacientams buvo 3,2 mg/kg per parą, skiriant kaip 3 valandų IV infuziją kasdien 4 dienas; rekomenduojamas tikslinis $\text{AUC}_{0-24 \text{ val.}}$ buvo 3800–4500 $\mu\text{M} \cdot \text{min.}$ Planuojama busulfano dozė 12–17 metų pacientams buvo 0,8 mg/kg, skiriant kaip 2 valandų trukmės IV infuziją kas 6 valandas, iš viso 16 dozių; rekomenduojamas tikslinis $\text{AUC}_{0-6 \text{ val.}}$ buvo 950–1125 $\mu\text{M} \cdot \text{min.}$ Busulfano PCS buvo naudojama informacijai apie tinkamą dozės nustatymo

metodą pagal paciento svorį gauti. Busulfano dozė buvo koreguojama pagal poreikį, remiantis farmakokinetiniu stebėjimu.

Busulfano dozės mediana (min., maks.) buvo 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg per parą (N = 32). AUC_{0-24} val. buvo matuojamas per 1-ąją dieną ir juo remiantis buvo nustatyta 3-osios dienos dozė; apskaičiuoto paros AUC mediana (min., maks.) buvo 4394,5 (3030, 9087) $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (N = 32). Visiems ne β^0/β^0 genotipo pacientams prieš pradedant skirti busulfaną buvo taikoma traukulių profilaktika kitais vaistiniais preparatais nei fenitoinas. Fenitoinas nebuvo vartojamas traukulių profilaktikai, nes gerai suprantama, kad jis indukuoja glutationo S-transferazę ir citochromą P450, dėl to padidėja busulfano klirensas. Be to, yra plačiai prieinamų veiksmingų vaistinių preparatų nuo traukulių, kurie neturi poveikio busulfano metabolizmui.

HGB-207 ir HGB-212 tyrimuose pagal institucinę praktiką reikėjo profilaktinio gydymo nuo VOT / sinusoidinės kepenų obstrukcijos sindromo, skiriant ursodeoksicholio rūgštį arba defibrotidą.

Zynteglo vartojimas

Visiems pacientams buvo skiriamas Zynteglo, kurio dozės mediana (min., maks.) buvo $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) $\text{CD}34^+$ ląstelių/kg, atliekant infuziją į veną (N = 32).

Po Zynteglo vartojimo

Iš viso 31,1 % pacientų (14/45); HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) gavo G-CSF per 21 dieną po Zynteglo infuzijos. Tačiau 3 fazės tyrimuose buvo nerekomenduojama vartoti G-CSF 21 dieną po Zynteglo infuzijos.

Tyrimai HGB-204 ir HGB-205

HGB-204 ir HGB-205 buvo 1/2 fazės atviri vienos grupės 24 mėnesių tyrimai, kuriuose dalyvavo 22 TDT sergantys pacientai, gydyti Zynteglo (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), iš kurių 14 buvo ne β^0/β^0 genotipo (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) ir 8 buvo β^0/β^0 genotipo (HGB-204 tyrimas). Visi pacientai užbaigė HGB-204 ir HGB-205 tyrimus ir buvo įtraukti į ilgalaikį tolesnį stebėjimą LTF-303 tyrime. Pacientų, kurių genotipas nebuvo β^0/β^0 , tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmės mediana (min., maks.) buvo 44,63 (35,8, 61,3) mėnesio. Per paskutinį tolesnio stebėjimo vizitą visi pacientai buvo gyvi.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepriklausomybė nuo transfuzijos (TI, angl., *transfusion independence*) iki 24 mėn., apibrėžiama kaip svartinis Hb vidurkis ≥ 9 g/dl be jokių RBC transfuzijų per ištisinį ≥ 12 mėnesių laikotarpį bet kuriuo tyrimo metu po Zynteglo infuzijos. Iš ne β^0/β^0 genotipo pacientų 11/14 (78,6 %, 95 % PI 49,2 %-95,3 %) pasiekė TI iki 24 mėn. (5 lentelė). Šių 11 pacientų svartinio vidutinio Hb kiekio TI metu mediana (min., maks.) buvo 10,51 (9,3, 13,3) g/dl (5 lentelė.).

Visi pacientai, kurie TI pasiekė bet kuriuo metu, 36-ą mėnesį išlaikė TI; min., maks. TI trukmės reikšmės – 28,3+, 57,6+ mėn. (N = 11). Trukmės iki paskutinės RBC transfuzijos mediana (min., maks.) buvo 0,46 (0,2, 5,8) mėn. po Zynteglo infuzijos.

3 pacientams, kurie nepasiekė TI, nuo 6 mėn. iki 24 mėn. vizito buvo stebimas 100 %, 86,9 % ir 26,8 % perpylimo tūrio poreikio sumažėjimas ir 100 %, 85,3 % ir 20,7 % perpylimų dažnio sumažėjimas, lyginant su RBC perpylimų lygiais prieš tyrimą. Tūrio ir dažnio sumažėjimas išliko per paskutinį tolesnio stebėjimo vizitą LTF-303 tyrime.

Bendrojo Hb kiekio 6-ą mėn. mediana (min., maks.) pacientams, kuriems nebuvo atlikta transfuzija per ankstesnes 60 dienų, buvo 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N = 11). Bendrasis Hb kiekis išliko stabilus 24-ą mėn., jo mediana (min., maks.) buvo 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N = 12), o 36-ą mėn. jo mediana (min., maks.) buvo 10,60 (7,8, 13,5) g/dl (N = 13).

Po Zynteglo infuzijos pacientų geležies chelacija buvo valdoma gydytojo nuožiūra. Iš 14 ne β^0/β^0 genotipo pacientų, gydytų HGB-204 ir HGB-205 tyrimuose, kurie užbaigė 6 mėnesį, 9 pacientai (64,3%) pranešė apie tęsiamą chelacijos taikymą per paskutinį tolesnio stebėjimo vizitą. Likusiems 5 pacientams (35,7 %) geležies chelacija sustabdyta, iš jų 4 pacientams (28,6 %) chelacija sustabdyta bent 6 mėnesiams; šiems 4 pacientams laiko nuo chelacijos sustabdymo iki paskutinio tolesnio stebėjimo vizito mediana (min., maks.) buvo 26,40 (11,5, 42,2) mėnesio. Be to iš 14 gydytų pacientų, 3 pacientams iš HGB-205 tyrimo (21,4 %) taikyta flebotomija geležiai pašalinti. Iš 11 pacientų, kurie pasiekė TI, 4 pacientams (36,4%) chelacija sustabdyta bent 6 mėnesiams, o 3 pacientams (27,3 %) taikyta flebotomija.

48-ą mėnesį po Zynteglo infuzijos pacientams, pasiekusiems TI, feritino koncentracijos serume sumažėjimo nuo tyrimo pradžios mediana (min., maks.) buvo 70,00 % (39,2, 84,8) (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205). Geležies kiekio kepenyse sumažėjimo nuo tyrimo pradžios mediana (min., maks.) buvo 62,50 %; pokyčių diapazonas apėmė nuo sumažėjimo 83,3 % iki padidėjimo 269,2 % (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205).

Tyrimai HGB-207 ir HGB-212

HGB-207 ir HGB-212 yra tebevykstantys 3 fazės atviri vienos grupės 24 mėnesių tyrimai, į kuriuos planuojama įtraukti apie 39 suaugusiuosius, paauglius ir vaikus, sergančius TDT (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), iš kurių 29 yra ne β^0/β^0 genotipo (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) ir 10 yra β^0/β^0 genotipo (HGB-212 tyrime). Šie tyrimai atliekami su pagerinta transdukcija, lyginant su 1/2 fazės tyrimais, todėl padidėjo vidutinis veikiančių transgeno (β^{A-T87Q} -globino), integruoto į autologines CD34⁺ ląsteles, kopijų skaičius. Aštuoniolika TDT sergančių ne β^0/β^0 genotipo suaugusiųjų ir paauglių buvo gydomi Zynteglo 3 fazės tyrimuose (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212), jų tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmės mediana (min., maks.) buvo 15,92 (5,6, 26,3) mėn. Per paskutinį tolesnio stebėjimo vizitą visi pacientai buvo gyvi.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepriklausomybė nuo transfuzijos (TI) iki 24 mėn., apibrėžiama kaip svertinis Hb vidurkis ≥ 9 g/dl be jokių RBC transfuzijų per ištisinį ≥ 12 mėnesių laikotarpį bet kuriuo tyrimo metu po Zynteglo infuzijos. Dešimt pacientų galima įvertinti dėl TI. 9 iš 10 (90,0 %, 95 % PI 55,5–99,7 %) pasiekė TI per paskutinį tolesnio stebėjimo vizitą. Šių 9 pacientų svartinio vidutinio Hb kiekio TI metu mediana (min., maks.) buvo 12,22 (11,4, 12,8) g/dl (5 lentelė).

Visi TI pasiekę pacientai išlaikė TI; min., maks. TI trukmės reikšmės – 12,1+, 21,3+ mėn. (N = 9). Trukmės iki paskutinės RBC transfuzijos mediana (min., maks.) buvo 1,08 (0,5, 2,2) mėn. po Zynteglo infuzijos.

Vieninteliam pacientui, nepasiekusiam TI, nuo 12 mėnesio iki 24 mėnesio transfuzijos tūrio poreikis sumažėjo 51,5 %, o transfuzijos dažnis sumažėjo 43,4 %, palyginti su RBC transfuzijų lygiais prieš tyrimą.

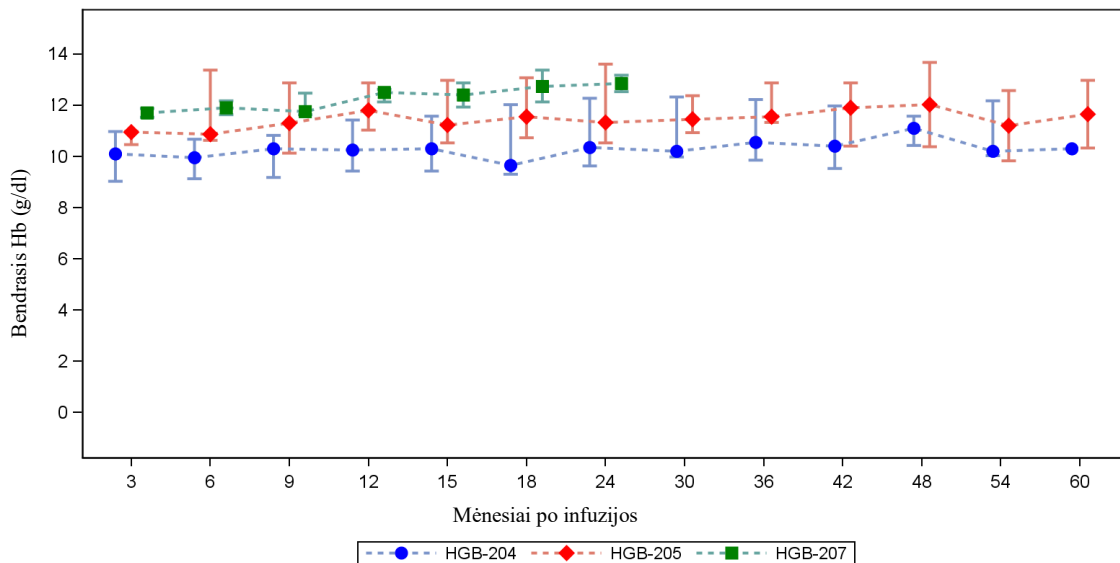
Bendrojo Hb kiekio 6-ą mėn. mediana (min., maks.) pacientams, kuriems nebuvo atlikta transfuzija per ankstesnes 60 dienų, buvo 11,85 (8,4, 13,3) g/dl (N = 18). Bendrasis Hb kiekis išliko stabilus 24-ą mėnesį, jo mediana (min., maks.) buvo 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (N = 2).

Po Zynteglo infuzijos pacientų geležies chelacija buvo valdoma gydytojo nuožiūra. Iš 18 ne β^0/β^0 genotipo pacientų, gydytų HGB-207 ir HGB-212 tyrimuose, kurie užbaigė 6 mėnesį, 5 pacientai (27,8 %) pranešė apie tęsiamą chelacijos taikymą per paskutinį tolesnio stebėjimo vizitą. Likusiems 13 pacientų (72,2 %) geležies chelacija sustabdyta, iš jų 9 pacientams (50,0 %) chelacija sustabdyta bent 6 mėnesiams; šiems 9 pacientams laiko nuo chelacijos sustabdymo iki paskutinio tolesnio stebėjimo vizito mediana (min., maks.) buvo 16,89 (6,9, 25,4) mėnesių. Be to, iš 18 gydytų pacientų 5 pacientams HGB-207 tyrime (27,8 %) taikyta flebotomija geležiai pašalinti. Iš 9 pacientų, kurie pasiekė TI, 6 pacientams (66,7 %) chelacija sustabdyta bent 6 mėnesiams, o 2 pacientams (22,2 %) taikyta flebotomija.

Buvo atliktos tiriamosios analizės, skirtos įvertinti, ar kaulų čiulpuose eliminuota diseritropoezė – esminė patofiziologinė TDT ypatybė. Kaulų čiulpų biopsijos mėginiai, paimti prieš gydymą, atitiko TDT diagnozę, įskaitant mažą mieloidų / eritroidų santykį (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212), rodantį eritroidų hiperplaziją. Iš 9 pacientų, kurie pasiekė TI ir buvo gautas 12-to mėnesio kaulų čiulpų įvertinimas, mieloidų / eritroidų santykis padidėjo nuo medianinio (min., maks.) 0,2 (0,1–0,7) pradinio vertinimo metu iki medianinio (min., maks.) 0,83 (0,6–1,9) 12-tą mėnesį po Zynteglo infuzijos. Tai rodo, kad Zynteglo pagerina eritropoezę TDT sergantiems pacientams.

Bendri rezultatai

1 pav. Vidutinis bendrasis hemoglobino kiekis per laiką ne β^0/β^0 genotipo TDT sergantiems pacientams, gydytiems Zynteglo, kurie pasiekė nepriklausomybę nuo transfuzijos (tyrimai HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Pacientų skaičius	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						

Brūkšniai žymi tarpkvartilines sritis.
Bendrasis Hb rodiklis reprezentuoja tuos pacientus, kuriems nebuvo atlikta jokia ūminė ar lėtinė RBC transfuzija per 60 dienų iki matavimo dienos.

Neberegistruota

5 lentelė Veiksmingumo rezultatai ne β^0/β^0 genotipo TDT sergantiems pacientams, gydytiems Zynteglo (tyrimai HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} po 6 mėnesių (g/dl) n mediana (min., maks.)	HbA ^{T87Q} po 24 mėnesių (g/dl) n mediana (min., maks.)	Hb po 6 mėnesių* (g/dl) n mediana (min., maks.)	Hb po 24 mėnesių* (g/dl) n mediana (min., maks.)	TI** n/N [^] (%) [95 % PI]	WA Hb per TI (g/dl) n mediana (min., maks.)	TI trukmė (mėnesiai) n mediana (min., maks.)
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 NP (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 NP (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)NA***	9/10 (90,0 %) [55,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NP (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***

*Pacientai, kuriems per ankstesnes 60 dienų nebuvo atlikta transfuzija.

**Nepriklausomybė nuo transfuzijos (TI, angl. *transfusion independence*): Hb svartinis vidutinis ≥ 9 g/dl be jokių RBC perpylimų per ištinį ≥ 12 mėnesių laikotarpį bet kuriuo tyrimo metu po vaistinio preparato infuzijos.

***Šiuo metu negalima įvertinti šių bangčių jokiems pacientams.

N[^] žymi bendrą skaičių pacientų, kurie yra įvertinami dėl TI: jie apibrėžiami kaip pacientai, užbaigę pirminį tyrimą (t. y. 24 mėnesius tolesnio stebėjimo), arba pasiekę TI, arba nepasiekę TI per pirminį tyrimą.

NP: nepasiekta. NA – netaikoma, Hb: bendrasis Hb kiekis. WA Hb: svartinis vidutinis (angl. *weighted average*) Hb kiekis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zynteglo tyrimų su vienu ar daugiau beta talasemija sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Zynteglo yra autologinis genų terapijos vaistinis preparatas, sudarytas iš *ex vivo* genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių. Atsižvelgiant į Zynteglo prigimtį, įprastų farmakokinetikos, absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir eliminacijos tyrimų atlikti nereikia.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprasti mutageniškumo, kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai bei vystymuisi tyrimai nebuvo atlikti.

Buvo atliktas gaminant Zynteglo transdukcijai naudojamo BB305 LVV farmakologijos, toksikologijos ir genotoksiškumo vertinimas *in vitro* ir *in vivo*. *In vitro* imortalizacijos (IVIM, angl. *in vitro immortalisation*) tyrimas, atliktas su BB305 LVV transdukuotų pelių kaulų čiulpų ląstelėmis (BMC, angl. *bone marrow cells*), parodė minimalų mutageninį potencialą (tinkamumo balas $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Prieš transplantaciją transdukuotų pelių BMC ir žmogaus CD34⁺ HSC įterpimo vietos analizė (ISA, angl. *insertion site analysis*) neparodė įterpimo pagerinimo į su vėžiu susijusius genus ar šalia jų. Naudojant beta talasemijos pelės modelį atliktas farmakologijos, biologinio pasiskirstymo, toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimas. Šiame tyrime nepastebėta toksiškumo, genotoksiškumo ar onkogenės (tumorigeniškumo) požymių, susijusių su BB305 LVV integracija, ir toksiškumo, susijusio su β^{A-T87Q} -globino gamyba, požymių. BMC ISA po transplantacijos neparodė polinkio geriau integruotis netoli genų ar genuose, kurie klinikiniu požiūriu (gama retrovirusų vektoriams) yra susiję su klonų dominavimu ar leukemija, ir nepastebėta jokių klonų dominavimo požymių. Papildomi tyrimai su žmogaus CD34⁺ HSC, skiriamomis pelėms, paveiktoms imunodeficito ir mieloabliacijos, neparodė toksiškumo, tumorigeniškumo ar genotoksiškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Cryostor CS5
Natrio chloridas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Užšaldyto vaistinio preparato: 1 metai esant ≤ -140 °C.
Atšildžius: ne ilgiau kaip 4 valandas kambario temperatūroje (20–25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti garų fazės skystame azote ≤ -140 °C temperatūroje, kol bus pasiruošta atšildymui ir vartojimui.

Laikyti infuzinį (-ius) maišelį (-ius) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse).

Negalima užšaldyti pakartotinai po atšildymo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml fluorinto etilenpropileno infuzinis (-iai) maišelis (-iai), kiekvienas supakuotas į permatomą maišelį metalinėje kasetėje.

Zynteglo pervežamas iš gamybos centro į infuzijos centro saugyklą kriogeninėje gabenimo talpyklėje, kurioje gali būti kelios metalinės kasetės, skirtos vienam pacientui. Kiekvienoje metalinėje kasetėje yra vienas infuzinis maišelis su Zynteglo. Pacientas gali turėti kelis infuzinius maišelius.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Švitinimas gali sukelti preparato inaktyvumą.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

- Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, dirbantys su Zynteglo, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines, dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti akių apsaugą), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas infuzijai

- Kiekvieną metalo kasetę išimkite iš skysto azoto saugyklos, tada iš metalo kasetės išimkite kiekvieną infuzinį maišelį.
- Patikrinkite, ar ant infuzinio (-ių) maišelio (-ių) yra išspausdinta „Zynteglo“.
- Patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka unikalią paciento identifikavimo informaciją, esančią ant Zynteglo infuzinio (-ių) maišelio (-ių). Neleiskite Zynteglo, jei informacija ant konkretaus paciento etiketės, esančios ant infuzinio maišelio, neatitinka numatytojo paciento.
- Suskaičiuokite, ar yra visi infuziniai maišeliai, ir patikrinkite, ar nė vieno infuzinio maišelio galiojimo laikas nesibaigė, pasitelkę pridedamą serijos informacinį lapą.
- Prieš atšildymą ir infuziją reikia apžiūrėti kiekvieną infuzinį maišelį, ar ant jų nematoma kokių nors vientisumo pažeidimų. Jei infuzinis maišelis yra pažeistas, vadovaukitės vietinėmis rekomendacijomis ir nedelsdami kreipkitės į „bluebird bio“.

Atšildymas ir suleidimas

- Atšildykite Zynteglo 37 °C temperatūros vandens arba sausoje vonelėje. Kiekvieno infuzinio maišelio atšildymas trunka apie 2–4 minutes. Nepalikite vaistinio preparato atšilti per ilgai. Nepalikite vaistinio preparato be priežiūros ir napanardinkite infuzijos angų į vandenį, jei maišeliai atšildomi vandens vonelėje.
- Po atšildymo vaistinį preparatą švelniai sumaišykite, masažuodami infuzinį maišelį, kol visas turinys bus vienodas. Atidengkite infuzinio maišelio sterilią angą, nuplėsdami apsauginį apvalkalą, dengiantį angą.
- Prijunkite vaistinio preparato infuzinį maišelį ir infuzuokite pagal standartines gydymo centro ląstelių terapijos produktų suleidimo procedūras. Nenaudokite linijos kraujo filtro ar infuzinio siurblio.
- Neimkite vaistinio preparato mėginio, jo nekeiskite ir nešvitinkite.
- Kiekvieną Zynteglo infuzinį maišelį reikia infuzuoti į veną per mažiau nei 30 minučių laikotarpį. Jei teikiamas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, suleiskite kiekvieną infuzinį maišelį iki galo prieš atšildydami ir infuzuodami kitą maišelį.
- Infuzuokite Zynteglo kuo greičiau ir ne vėliau nei praėjus 4 valandoms po atšildymo. Praplaukite visą infuziniame maišelyje ir susijusiuose vamzdeliuose likusį Zynteglo bent 50 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad kuo daugiau ląstelių būtų suleista pacientui.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis išmetant vaistinį preparatą

Vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinės žmogaus gautos medžiagos tvarkymo reikalavimų. Visas medžiagas, kurios lietsi su Zynteglo (kietos ir skystos atliekos), reikia tvarkyti ir šalinti kaip potencialiai infekcines atliekas, laikantis vietinių iš žmogaus gautos medžiagos tvarkymo reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1367/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. gegužės 29 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. rugsėjis 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu> <ir {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI
- E. SPECIFINIS IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
VOKIETIJA

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
VOKIETIJA

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, išsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš išleidžiant Zynteglo kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi susitarti su nacionaline atsakinga valdžios institucija dėl edukacinės ir kontroliuojamo platinimo programos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Edukacinė ir kontroliuojamo platinimo programa skirta informacijai apie saugų Zynteglo vartojimą teikti.

Registruotojas užtikrins, kad visose šalyse narėse, kuriose registruotas Zynteglo, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai ar jų globėjai, kurie, kaip numatoma, išrašys, išduos ir (arba) vartos Zynteglo, turėtų prieigą prie šio edukacinio paketo arba šis paketas būtų jiems pateikiamas. Edukacinis paketas turi būti platinamas specializuotose įstaigose.

- Edukacinė medžiaga gydytojams
- Informacijos paketas pacientui

- **Edukacinė medžiaga gydytojams** turi apimti:
 - preparato charakteristikų santrauką,
 - vadovą sveikatos priežiūros specialistams,
 - ruošimo ir vartojimo metodo vadovą.

- **Vadove sveikatos priežiūros specialistams** turi būti šie pagrindiniai elementai:
 - Reikia atsižvelgti į mobilizacijos medžiagų ir mieloabliacinio kondicionavimo medžiagos įspėjimus ir atsargumo priemones.
 - Pacientui reikia aiškiai užsiminti ir paaiškinti apie padidėjusią piktybinių auglių riziką po mieloabliacinio kondicionavimo.
 - Gydytas Zynteglo klinikiniuose tyrimuose buvo siejamas su uždelstu trombocitų įsitvirtinimu. Nebuvo stebėta koreliacijos tarp kraujavimo nepageidaujamų reiškinių (NR) dažnumo ir laiko iki trombocitų įsitvirtinimo. Reikia imtis atsargumo priemonių dėl trombocitopenijos sukulto kraujavimo. Pacientus reikia informuoti apie kraujavimo reiškinių, kuriuos nelengva atpažinti (pvz., vidinis kraujavimas), riziką.
 - Gydytas Zynteglo teoriškai yra siejamas su terptinės mutagenzės, dėl kurios gali išsivystyti piktybinis susirgimas, rizika. Visus pacientus reikia pakonsultuoti apie mielodisplazijos, leukemijos ir limfomos požymius ir nurodyti jiems nedelsiant kreiptis medikų pagalbos, jei pasireiškia šie požymiai.
 - Siekiant užtikrinti aferezės medžiagos priimtinumą Zynteglo gamybai, būtinas neigiamas serologinis ŽIV testas.
 - Dėl galimos rizikos prarasti atsaką į genų terapiją gali būti prarasta nepriklausomybė nuo transfuzijos arba padidėti transfuzijos poreikis pacientams, nepasiekusiems nepriklausomybės nuo transfuzijos.
 - Visiems pacientams bent kasmet turi būti atliekamas bendras kraujo tyrimas ir išmatuojamas bendras hemoglobino kiekis, siekiant, atitinkamai, stebėti, ar nepasireiškia mielodisplazijos/leukemijos/limfomos požymiai ir palaikyti veiksmingumą.
 - Galima trumpalaikė gydymo Zynteglo rizika yra nesėkmingas įsitvirtinimas; tai galima išspręsti suleidžiant gelbstimojo gydymo ląsteles.
 - Poreikis paaiškinti pacientams ir įsitikinti, kad jie suprato šiuos aspektus:
 - galimą gydymo Zynteglo riziką;
 - mielodisplazijos/leukemijos/limfomos požymius ir kokių veiksmų imtis;
 - paciento vadovo turinį;
 - poreikį nešiotis su savimi paciento įspėjimą kortelę ir parodyti ją kiekvienam sveikatos priežiūros specialistui;
 - įtraukimą į vaistinio preparato registrą;
 - Registro aprėptis ir kaip įtraukti pacientus.

- **Ruošimo ir vartojimo metodo vadove sveikatos priežiūros specialistams** turi būti šie pagrindiniai elementai:
 - Nurodymai, kaip gauti ir laikyti Zynteglo ir kaip tikrinti Zynteglo prieš vartojimą.
 - Nurodymai, kaip atšildyti Zynteglo.
 - Nurodymai dėl apsauginių priemonių ir kaip tvarkyti išsiliejusį vaistinį preparatą.

- **Informacijos pakete pacientui** turi būti:
 - pakuotės lapelis,
 - vadovas pacientui ar jo globėjui,
 - paciento išpėjamoji kortelė.
- **Vadove pacientui ar jo globėjui** turi būti pateikti šie pagrindiniai pranešimai:
 - Gydytas Zynteglo teoriškai yra susijęs su piktybinio susirgimo išsivystymo rizika. Mielodisplazijos, leukemijos ir limfomos požymiai ir skubios medicininės priežiūros poreikis, jei požymiai pasireiškia.
 - Paciento išpėjamoji kortelė ir būtinybė nešiotis ją su savimi, taip pat pranešti bet kuriam gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, kad pacientas buvo gydytas Zynteglo.
 - Dėl galimos rizikos prarasti atsaką į genų terapiją gali būti prarasta nepriklausomybė nuo transfuzijos arba padidėti transfuzijos poreikis pacientams, nepasiekusiems nepriklausomybės nuo transfuzijos.
 - Kasmetinių patikrų svarba bent kartą per metus.
 - Gydytas Zynteglo yra siejamas su uždelsto trombocitų įsitvirtinimo rizika, dėl to gali atsirasti dažnesnis polinkis kraujuoti.
 - Kraujavimo požymiai ir simptomai; būtinybė kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia bet kokie neįprasto ar užsitęsusio kraujavimo arba bet kokie kiti reikšmingi požymiai.
 - Įtraukimas į vaistinio preparato registrą.
- **Paciento išpėjamojoje kortelėje** turi būti pateikti šie pagrindiniai pranešimai:
 - Informacija apie uždelsto trombocitų įsitvirtinimo riziką, dėl kurios gali kilti kraujavimas, ir teorines rizikas.
 - Pareiškimas, kad pacientas buvo gydomas genų terapija ir neturėtų aukoti kraujo, organų, audinių ar ląstelių.
 - Pareiškimas, kad pacientas buvo gydytas Zynteglo, įskaitant SERIJOS numerį ir gydymo datą (-as).
 - Išsami informacija, kaip pranešti apie nepageidaujamus reiškinius.
 - Informacija apie klaidingai teigiamų tam tikrų rinkoje teikiamų ŽIV testų rezultatų galimybę dėl Zynteglo.
 - Kontaktinių asmenų, į kuriuos sveikatos priežiūros specialistas gali kreiptis dėl išsamesnės informacijos, duomenys.

Registruotojas užtikrins, kad visose šalyse narėse, kuriose registruotas Zynteglo, bus įdiegta sistema, skirta kontroliuoti Zynteglo platinimą geriau nei kontrolę užtikrina įprastinės rizikos mažinimo priemonės. Šie reikalavimai turi būti įvykdyti prieš išrašant, gaminant, išduodant ir vartojant preparatą:

- Zynteglo bus galima gauti tik per „bluebird bio“ sertifikuotus gydymo centrus, kad būtų užtikrintas paciento ląstelių ir pagaminto vaistinio preparato atsekamumas tarp gydančiosios ligoninės ir gamybos centro. Gydymo centrų atranka bus vykdoma bendradarbiaujant su atitinkamomis nacionalinėmis sveikatos priežiūros institucijomis.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Kad išsamiau patvirtintų priimtino kriterijų tinkamumą, registruotojas turi iš naujo įvertinti priimtino kriterijus atsižvelgdamas į savybes, susijusias su stiprumo testais, naudodamas serijos išleidimo duomenis ir klinikinius rezultatus po 6 mėnesių tolesnio 20 pacientų, gydytų rinkoje teikiamais paketais, stebėjimo laikotarpio.	Tarpinė ataskaita: per kiekvieną kasmetinį atnaujinimą Kai 20 pacientų bus gydyti ir toliau stebėti 6 mėnesių laikotarpiu
Neintervencinis saugumo tyrimas po registracijos (PASS): kad būtų išsamiau apibūdintas ir kontekste pateiktas ilgalaikis Zynteglo saugumas ir veiksmingumas 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems priklausomybę nuo transfuzijos lemiančia β -talasemija (TDT), kurių genotipas nėra β^0/β^0 , registruotojas turi atlikti tyrimą, parengtą remiantis duomenimis iš vaistinių preparatų registro (REG-501), ir pateikti jo rezultatus, taip pat panaudoti duomenis apie pacientus, gydytus sutampančio HLA alogeninių HSCT, iš pripažinto Europos registro kaip palyginamąją grupę.	Protokolo pateikimas: 2020 m. gruodžio mėn. Tarpiniai rezultatai: - per kiekvieną kasmetinį atnaujinimą - 2024 m. gruodžio mėn. - 2034 m. gruodžio mėn. Galutiniai rezultatai: 2039 m. 4 ketv.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 7 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Kad būtų patvirtintas Zynteglo veiksmingumas ir saugumas 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems priklausomybę nuo transfuzijos lemiančia β -talasemija (TDT), kurių genotipas nėra β^0/β^0 , registruotojas turi pateikti tarpinius ir galutinius tyrimo HGB-207 duomenis.	Tarpiniai rezultatai: per kiekvieną kasmetinį atnaujinimą Galutiniai rezultatai: 2021 m. gruodžio mėn.
Kad būtų patvirtintas Zynteglo veiksmingumas ir saugumas 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems priklausomybę nuo transfuzijos lemiančia β -talasemija (TDT), kurių genotipas nėra β^0/β^0 , registruotojas turi pateikti tarpinius ir galutinius duomenis, gautus iš pacientų su sunkiu ne β^0/β^0 genotipu pvz., IVS-I-110, įtrauktų į tyrimą HGB-212.	Tarpiniai rezultatai: per kiekvieną kasmetinį atnaujinimą Galutiniai rezultatai: 2021 m. gruodžio mėn.
Kad būtų patvirtintas Zynteglo veiksmingumas ir saugumas 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems priklausomybę nuo transfuzijos lemiančia β -talasemija (TDT), kurių genotipas nėra β^0/β^0 , registruotojas turi pateikti tyrimo LTF-303 tarpinius duomenis ir 5 metų tolesnio stebėjimo laikotarpio rezultatus.	Tarpiniai rezultatai: per kiekvieną kasmetinį atnaujinimą Galutiniai rezultatai: 2024 m. gruodžio mėn.

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegištuotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – METALINĖ KASETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
(betibeglogeno autotemcelis)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Genetiškai modifikuota autologinė CD34⁺ ląstelėmis praturtinta populiacija, kurioje yra hematopoetinių kamieninių ląstelių, transdukuotų lentiviruso vektoriumi, koduojančiu β^{A-T87Q}-globino geną, kurios stiprumas – 1,2–20 × 10⁶ ląstelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra Cryostor CS5 ir natrio chlorido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

20 ml

Žr. serijos informacinį lapą, kuriame nurodytas šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių kiekis ir CD34⁺ ląstelių kiekis kilogramui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti garų fazės skystame azote ≤ -140 °C temperatūroje, kol bus pasiruošta atšildymui ir vartojimui. Laikyti infuzinį (-ius) maišelį (-us) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse). Atšildžius negalima užšaldyti pakartotinai.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvertotą vaistinį preparatą reikia išmesti laikantis vietinių iš žmogaus gautos medžiagos tvarkymo reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nyderlandai
Tel.: +31 (0) 303 100 450
El. paštas: medinfo@bluebirdbio.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1367/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Paciento ID:
COI ID:
Pavardė:
Vardas:
Gimimo data:
DIN:
Serija:
Maišelio ID:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

INFUZINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ ląstelių/ml infuzinė dispersija
(betibeglogeno autotemcelis)
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Paciento ID:
COI ID:
Pavardė
Vardas:
Gimimo data:
DIN:
Lot:
Maišelio ID:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Žr. serijos informacinį lapą, kuriame nurodytas šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių kiekis ir CD34⁺ ląstelių kiekis kilogramui.
20 ml

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.

INFORMACIJA SERIJOS INFORMACINIAME LAPE, PRIDEDAMAME SU KIEKVIENA SIUNTA VIENAM PACIENTUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynteglo 1,2–20 x 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
(betibeglogeno autotemcelis)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Zynteglo – tai genetiškai modifikuota autologinė CD34⁺ ląstelėmis praturtinta populiacija, kurioje yra hematopoetinių kamieninių ląstelių, transdukuotų lentiviruso vektoriumi, koduojančiu β^{A-T870}-globino geną.

3. DONACIJA IR PREPARATO KODAI

PACIENTO INFORMACIJA

Vardas, pavardė:
Gimimo data (MMMM mm DD):
Svoris per pirmą surinkimą (kg):
Paciento ID:

4. SERIJOS NUMERIS, KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR TINKAMUMO LAIKAS

INFORMACIJA APIE TEIKIAMĄ SERIJĄ (-AS)

Toliau nurodyta (-os) serija (-os) buvo pagaminta (-os) ir įtraukta (-os) į siuntą:

Serijos numeris / COI ID	DIN (Išvardinkit e visus rinkinius)	Infuzinių maišelių skaičius	Maišelio ID (Išvardinkite kiekvieną infuzinį maišelį)	Stiprumas (× 10 ⁶ ląstelių/ml)	CD34 ⁺ ląstelės (× 10 ⁶ CD34 ⁺ ląstelių)	Tinkamumo laikas (MMMM mm dd)

5. VAISTINIO PREPARATO DOZĖ

Bendras infuzinių maišelių skaičius: ___
Dozė: {N,N} × 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg

Minimali rekomenduojama Zynteglo dozė yra 5,0 × 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg. Per klinikinius tyrimus buvo skiriamos iki 20 × 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg dozės.

6. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

PASILIKITE ŠĮ DOKUMENTĄ IR TURĖKITE JĮ PASIRUOŠĘ ZYNTEGLO INFUZIJOS METU.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik autologiniam vartojimui.

7. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

LAIKYMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Laikyti garų fazės skystajame azote ≤ -140 °C temperatūroje, kol bus pasiruošta atšildyti ir vartoti.
Laikyti infuzinį (-ius) maišelį (-ius) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse). Atšildžius negalima užšaldyti pakartotinai.

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti laikantis vietinių iš žmogaus gautos medžiagos tvarkymo reikalavimų.

9. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

REGISTRUOTOJAS IR NUMERIS

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nyderlandai
El. paštas: medinfo@bluebirdbio.com

10. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU1/19/1367/001

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui arba globėjui
Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
Betibeglogeno autotemcelis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Jums bus duota **įspėjamoji paciento kortelė** su svarbia saugos informacija, kurią reikia žinoti apie gydymą Zynteglo. Įspėjamąją paciento kortelę turėtumėte visuomet laikyti su savimi ir parodyti ją savo gydytojui ar slaugytojui, kai pas juos apsilankote arba jei esate paguldomi į ligoninę.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodyta), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Atidžiai perskaitykite įspėjamąją paciento kortelę ir vadovaukitės joje pateiktomis instrukcijomis.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zynteglo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zynteglo
3. Kaip vartoti Zynteglo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zynteglo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zynteglo ir kam jis vartojamas

Zynteglo vartojamas sunkiai genetinei ligai, vadinamai nuo transfuzijos priklausoma beta talasemija (TDT), kuri apima ligą, paprastai vadinamą didžiąja beta talasemija, gydyti 12 metų ir vyresnius asmenis. Šia liga sergantys žmonės negali pasigaminti pakankamai hemoglobino – kraujo baltymo, pernešančio deguonį. Konkrečiau kalbant, dėl genų defekto TDT sergantys žmonės nepasigamina pakankamai hemoglobino dalies, vadinamos beta globinu. Dėl šio defekto žmonėms, sergantiems TDT, pasireiškia mažakraujystė ir jiems reikia dažnų kraujo perpylimų, kad išgyventų.

Zynteglo yra tam tikro tipo vaistas, vadinamas genų terapija. Jis gaminamas kiekvienam pacientui atskirai, naudojant paties paciento kraujo kamienines ląsteles (dar vadinamas autologinėmis). Zynteglo veikia papildydamas šias ląsteles veikiančiomis beta globino genų kopijomis, kad pacientas galėtų pasigaminti pakankamai beta globino ir jam padidėtų bendras hemoglobino kiekis, pagerėtų anemijos būseną ir po organizmą būtų išnešiojama daugiau deguonies. Tokiu būdu kraujo perpylimus reikia atlikti rečiau arba jų visai nebereikia.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zynteglo

Zynteglo vartoti negalima:

- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs esate nėščia arba žindote;
- jeigu Jums anksčiau buvo taikoma Jūsų kraujo kamieninių ląstelių genų terapija.
- jeigu yra alergija bet kuriai vaistų, kurių Jums bus skiriama mobilizacijai ir chemoterapijai, pagalbinei medžiagai (žr. 3 skyrių).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Zynteglo.

Prieš gydymą Zynteglo Jums bus duota vaistų, vadinamų mobilizavimo ir chemoterapijos vaistais (daugiau informacijos apie šiuos vaistus, įskaitant galimą šalutinį poveikį, rasite 3 ir 4 skyriuose).

Prieš gydymą Zynteglo gydytojas atliks tyrimus, kad įsitikintų, jog Jūsų širdis ir kepenys veikia tinkamai, kad galėtumėte būti saugiai gydomi Zynteglo.

Zynteglo yra pagamintas konkrečiai Jums, naudojant Jūsų paties kraujo kamienines ląsteles.

Po gydymo Zynteglo ateityje Jūs negalėsite aukoti kraujo, organų ar audinių. Taip yra todėl, kad Zynteglo yra genų terapijos vaistas.

Naujo geno įtraukimas į Jūsų kraujo kamieninių ląstelių DNR teoriškai gali sukelti mielodisplaziją, leukemiją ar limfomą, nors klinikiniuose Zynteglo tyrimuose nė vienam pacientui neišsivystė mielodisplazija, leukemija ar limfoma. Po gydymo Zynteglo Jūs bus paprašyta įregistruoti į registrą bent 15-ai metų, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Zynteglo poveikį. Per ilgalaikį tolesnio stebėjimo laikotarpį Jūsų gydytojas bent kartą per metus stebės, ar Jums nepasireiškia kokių nors mielodisplazijos, leukemijos ar limfomos požymių.

Zynteglo gaminamas naudojant žmogaus imunodeficitą viruso (ŽIV) dalis, kurios buvo pakeistos taip, kad jos negali sukelti ŽIV infekcijos. Modifikuotas virusas naudojamas veikiančiam beta globino genui įterpti į kraujo kamienines ląsteles. Nors šis vaistas nesukels Jums ŽIV infekcijos, dėl Jūsų kraujyje esančio Zynteglo ŽIV testo rezultatas gali būti klaidingai teigiamas, atlikus kai kuriuos rinkoje teikiamus tyrimus, kurie atpažįsta ŽIV dalį, naudotą Zynteglo pagaminti. Jei po gydymo gaunate teigiamą ŽIV testo rezultatą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš vartojant Zynteglo, Jums bus skiriama chemoterapija, kad būtų sunaikinti Jūsų esami kaulų čiulpai. Jei po chemoterapijos negalima vartoti Zynteglo arba jei modifikuotos kamieninės ląstelės neprigyja (neįsitvirtina) Jūsų organizme, gydytojas gali skirti Jums Jūsų paties pirminių kraujo kamieninių ląstelių infuziją; šios ląstelės buvo surinktos prieš pradėdant gydymą ir saugomos (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Zynteglo“).

Gavus Zynteglo, Jūsų kraujyje gali būti mažas trombocitų kiekis. Tai reiškia, kad galbūt Jūsų kraujas negalės krešėti taip gerai, kaip įprastai, ir Jūs galite būti linkę į kraujavimą. Turite kreiptis į gydytoją, jei:

- susimušate galvą arba patiriate galvos traumą;
- Jums pasireiškia simptomai, kurie gali atsirasti dėl vidinio kraujavimo, pvz., neįprastas skrandžio ar nugaros skausmas arba stiprus galvos skausmas;
- Jums atsirado nenormalių kraujosruvų ar kraujavimas (pvz., kraujosruvos be sužeidimų, kraujas šlapime, išmatose, vėmaluose arba jei atkosite kraujo).

Gydytojas pasakys, kai trombocitų skaičius vėl pasieks normalų lygį.

Kiti vaistai ir Zynteglo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Negalima vartoti hidroksiurėjos (vaisto nuo kraujo sutrikimų) ir jokių vaistų nuo ŽIV infekcijos nuo mažiausiai vieno mėnesio iki mobilizacijos iki mažiausiai 7 dienų po Zynteglo infuzijos (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Zynteglo“).

7 dienas prieš pradėdant chemoterapiją prieš Zynteglo infuziją reikia nustoti vartoti vaistus, skirtus pašalinti geležį iš Jūsų organizmo (vadinamuosius chelatinus vaistus: deferoksamina, deferiproną ir (arba) deferaziroksą) (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Zynteglo“). Gydytojas Jums patars, ar ir kada turite pradėti vartoti šiuos vaistus po Zynteglo infuzijos.

Jeigu Jums reikia kokių nors skiepų, pasikalbėkite su gydytoju.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jei esate moteris, Jums reikės atlikti nėštumo testą prieš pradėdant mobilizaciją, prieš Jums skiriant chemoterapiją ir prieš gydymą Zynteglo, siekiant patikrinti, ar nesate nėščia.

Moterys, galinčios pastoti, ir vyrai, galintys tapti tėvu, turi pradėti naudoti patikimą kontracepcijos metodą laikotarpiu, prasidedančiu prieš surenkant jų kraujo kamienines ląsteles ir besitęsiančiu iki mažiausiai 6 mėnesių po Zynteglo skyrimo. Patikimi kontracepcijos metodai yra gimdos spirālė arba geriamųjų kontraceptikų (taip pat vadinamų tabletėmis nuo pastojimo) ir prezervatyvų derinys.

Papildomas Zynteglo genas nebus perduotas Jūsų vaikams. Jūsų vaikai vis tiek rizikuoja paveldėti Jūsų originalų beta globino geną.

Jei žindote kūdikį, Zynteglo vartoti negalima. Nežinoma, ar Zynteglo sudėtyje esančios medžiagos gali patekti į motinos pieną.

Gali būti, kad po chemoterapijos vaisto vartojimo nebegalėsite pastoti ar tapti vaiko tėvu. Jei nerimaujate dėl galimybės susilaukti vaikų, prieš gydymą turite tai aptarti su savo gydytoju. Galbūt galite pasirinkti pateikti reprodukcinę medžiagą saugoti audinių banke vėlesniam naudojimui. Vyrams tai gali būti sperma arba sėklidžių audinys. Moterims tai gali būti kiaušinėliai (oocitai) arba kiaušidžių audinys.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zynteglo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Tačiau, mobilizacija ir chemoterapijos vaistai gali sukelti galvos svaigimą ir nuovargį. Venkite vairavimo ir mechanizmų valdymo, jeigu Jums svaigsta galva, jaučiatės pavargę ar jaučiatės prastai.

Zynteglo sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra 391–1564 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 20–78 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Zynteglo

Zynteglo suleidžiamas lašinant (atliekant infuziją) į veną. Specializuotoje ligoninėje jį gali skirti tik gydytojai, turintys patirties gydant TDT sergančius pacientus, persodinant kaulų čiulpus ir vartojant genų terapijos vaistus.

Zynteglo galima pagaminti tik tuo atveju, jei iš Jūsų kraujo galima paimti pakankamai tinkamų kraujo kamieninių ląstelių (CD34⁺ kraujo kamieninių ląstelių). Maždaug prieš 2 mėnesius iki gydymo Zynteglo Jums bus skiriamas mobilizacijos vaistas, kuris perkels kraujo kamienines ląsteles iš kaulų čiulpų į kraują. Tuomet kraujo kamienines ląsteles galima surinkti aparatu, kuris atskiria kraujo komponentus (aferezės aparatas). Gali prireikti daugiau nei 1 dienos pakankamam kraujo kamieninių ląstelių kiekiui surinkti, kad būtų galima pagaminti Zynteglo ir išsaugoti pakaitines ląsteles, jei Zynteglo nebūtų galima skirti arba jis neveiktų.

Laikas	Kas nutinka	Kodėl
Maždaug prieš 2 mėnesius iki Zynteglo infuzijos	Skiriama mobilizavimo vaistų.	Kad kraujo kamieninės ląstelės būtų perkeltos iš Jūsų kaulų čiulpų į kraujotaką.
Maždaug prieš 2 mėnesius iki Zynteglo infuzijos	Surenkamos kraujo kamieninės ląstelės.	Zynteglo pagaminti ir naudoti kaip pakaitines ląsteles, jei jų prireiks.
Ne mažiau kaip 6 dienas prieš Zynteglo infuziją	4 dienas ligoninėje yra skiriamas chemoterapijos vaistas.	Skirtas paruošti kaulų čiulpus gydymui Zynteglo.
Gydymo Zynteglo pradžia	Zynteglo skiriamas lašinant į veną (infuzija). Tai vyks ligoninėje, kiekvienas infuzinis maišelis bus sulašintas per mažiau nei 30 minučių. Maišelių skaičius kiekvienam pacientui skirsis.	Papildyti Jūsų kaulų čiulpus kraujo kamieninėmis ląstelėmis su veikiančiomis beta globulino kopijomis.
Po Zynteglo infuzijos	Jūs liksite ligoninėje maždaug 3–6 savaites.	Kad atsigautumėte ir Jus būtų galima stebėti, kol gydytojas įsitikins, kad Jums yra saugu išeiti iš ligoninės.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai, pastebėti klinikiniuose Zynteglo tyrimuose, yra susiję su mobilizacija ir kraujo kamieninių ląstelių surinkimu arba chemoterapijos vaistu, vartojamu kaulų čiulpams paruošti gydymui Zynteglo vaistu.

Turėtumėte su savo gydytoju aptarti galimą šalutinį poveikį, atsirandantį dėl mobilizacijos vaistų ir chemoterapijos vaisto. Taip pat turėtumėte perskaityti šių vaistų pakuotės lapelius.

Mobilizacija ir kraujo kamieninių ląstelių surinkimas

Dauguma šių šalutinių poveikių pasireiškia mobilizacijos metu ir surenkant kraujo kamienines ląsteles arba praėjus kelioms dienoms po šių procedūrų, bet gali pasireikšti ir vėliau. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei šalutinis poveikis tampa sunkus arba pavojingas.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas trombocitų kiekis kraujyje, kuris gali sumažinti kraujo gebėjimą krešėti
- kaulų skausmas
- plaštakų ir pėdų tirpimas ir skausmas
- šleikštelys (pykinimas)
- galvos skausmas
- mažas kalcio kiekis kraujyje

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kraujavimas
- mažas deguonies kiekis kraujyje
- žemas kraujospūdis
- pilvo skausmas
- nugaros skausmas
- kaulų ar raumenų skausmas
- diskomfortas ar skausmas krūtinėje
- kiti skausmai

- sujaudinimas
- nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai (sumažėjęs magnio ir kalio kiekis, per didelis citratų kiekis arba padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis)
- nenormalus širdies ritmas
- mėlynės, kraujavimas arba skausmas kateterio įvedimo ar injekcijos vietoje
- reakcija injekcijos vietoje
- mėlynės
- galvos svaigimas, nuovargis
- galvos diskomfortas
- per smarkus prakaitavimas
- į gripą panaši liga
- lūpų patinimas
- plaštakų, pėdų ar burnos dilgčiojimas ar tirpimas
- karščiavimas
- išbėrimas
- padidėjusi blužnis, dėl kurios galite jausti skausmą viršutinėje kairiojoje pilvo dalyje arba kairiajame petyje
- vėmimas

Chemoterapijos vaistas

Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pavartojus chemoterapijos vaisto pasireiškia bet kuris iš šių šalutinio poveikio reiškinių. Paprastai jie pasireiškia per pirmąsias kelias dienas ir keletą savaičių po chemoterapijos vaisto skyrimo, bet gali išsivystyti ir gerokai vėliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Skausmas dešinėje viršutinėje pilvo dalyje po šonkauliais, akių ar odos pageltimas, greitas svorio padidėjimas, rankų, kojų ir pilvo patinimas ir kvėpavimo sunkumas. Tai gali būti sunkios kepenų ligos, vadinamos venų okliuzine liga, požymiai.
- Ilgalakis kraujavimas arba kraujavimas be sužeidimų, pvz., kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantėnų arba kraujavimas iš makšties.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Nedelsdami praneškite gydytojui, jei šalutinis poveikis tampa sunkus arba pavojingas.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis, kartais su karščiavimu
- tam tikrų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas, kuris gali nurodyti kepenų sutrikimą
- mažas trombocitų kiekis kraujyje, kuris gali sumažinti kraujo gebėjimą krešėti
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas
- skrandžio skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas
- šleikštulys (pykinimas), vėmimas
- karščiavimas
- burnos skausmas
- gerklės uždegimas
- tamsios dėmės ant odos
- skausmas tiesiosios žarnos plote
- miego sutrikimas
- apetito sumažėjimas
- galvos skausmas
- nuovargis
- niežtinti oda
- virškinimo trakto gleivinės, einančios nuo burnos iki išangės, skausmas ir patinimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- gyvybei pavojingas uždegiminis atsakas į infekciją ir mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis
- širdies nepakankamumas
- infekcijos, dėl kurių galite jaustis sušilęs, sušalęs ar prakaituotas
- dėmės plaučiuose
- padidėjęs pilvas
- padidėję kepenys
- pasunkėjęs kvėpavimas
- pilvo skausmas
- kraujavimas ar mėlynės
- kraujas šlapime
- akių ar odos pageltimas
- nedidelis audinio, dengiančio išangę, įplyšimas
- galvos svaigimas, jausmas lyg praradus pusiausvyrą arba jausmas lyg kambarys sukūtsi
- atminties sutrikimai
- nerimas
- teigiamas Aspergillus testo rezultatas (plaučių liga, kurią sukelia grybelis)
- širdies ritmo pokyčiai ir sutrikimai
- skausmas, įskaitant nugaros, kaulų, odos, galūnių, išangės ar raumenų
- makšties mieliagrybių infekcija
- rėmuo
- tulžies pūslės uždegimas
- tulžies akmenys
- kosulys
- nenormalus skonio pojūtis arba skonio pojūčio praradimas
- sunkumas ryti
- veido patinimas
- šalčio pojūtis
- vandens perteklius organizme
- plaukų folikulų uždegimas ar infekcija
- sumažėjęs oro ištekėjimo iš plaučių greitis
- skrandžio diskomfortas su pykinimu ir vėmimu
- uždegimas virškinimo trakte
- dantenų liga
- hemorojus
- žagsulys
- žemas kraujospūdis
- žema kūno temperatūra
- mažas deguonies kiekis kraujyje
- burnos, ryklės ar gerklų (tikrojo balso aparato) skausmas
- energijos trūkumasnereguliarios menstruacijos
- kiaušidžių ar sėklidžių funkcijos praradimas arba sumažėjimas
- priešlaikinė menopauzė
- dėmės ant odos nuo kraujavimo po oda
- pakitusios spalvos, dėmėta, tamsesnė arba šviesesnė nei įprastai oda
- skystis plaučiuose ar aplink juos
- karščio pylimas
- padidąžnėjęs šlapinimasis
- sausa, niežtinti oda
- sausos lūpos
- išbėrimas, kartais su pažeidimais ar pūliais
- odos pažeidimai su uždegimu
- odos nubrozdinimas / įdrėskimas
- prakaito liaukų sutrikimas

- reakcija į perpylimą
- kūno svorio sumažėjimas
- nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai
- padidėjusi hemoglobino koncentracija ląstelėse
- pakitęs magnio, kalcio, kalio, fosfatų, albumino, baltymo, natrio kiekis kraujyje
- kraujo tyrimo rodiklio, žyminčio uždegimą, padidėjimas
- rūgšties perteklius organizme, kurio nepašalina inkstai
- padidėjęs arba sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis
- mažas nesubrendusių (ne visiškai išsivysčiusių) raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- moteriškų hormonų pagausėjimas
- sumažėjęs testosterono kiekis

Zynteglo

Dauguma šalutinio poveikio reiškinių pasireiškia gydymo Zynteglo metu arba po kelių dienų, bet gali atsirasti ir vėliau. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei šalutinis poveikis tampa smarkus arba sunkus.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skrandžio skausmas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mažas trombocitų kiekis kraujyje, kuris gali sumažinti kraujo gebėjimą krešėti
- mažas leukocitų kiekis kraujyje
- dusulys
- krūtinės skausmas ne dėl širdies problemų
- staigus paraudimas (odos paraudimas ir šiluma)
- skausmas kojose

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zynteglo

Ši informacija skirta tik gydytojams.

Kadangi šį vaistą skirs kvalifikuotas gydytojas, jis bus atsakingas už tinkamą vaisto saugojimą prieš vartojimą ir vartojimo metu, taip pat už tinkamą jo išmetimą.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės talpyklės etiketės (-ių) po „Tinka iki“ ir infuzinio maišelio etiketės (-ių) po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ≤ -140 °C temperatūroje iki vienerių metų. Negalima atšildyti preparato, kol nebus pasiruošta jį vartoti. Atšildžius laikyti kambario temperatūroje (20–25 °C) ir suvartoti per 4 valandas.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvartotą vaistą reikia šalinti laikantis vietinių iš žmogaus gautos medžiagos tvarkymo reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zynteglo sudėtis

- Veiklioji Zynteglo medžiaga yra sudaryta iš Jūsų paties kraujo kamieninių ląstelių, kuriose yra veikiančių beta globino geno kopijų, kurias galima išmatuoti Jūsų kraujyje. Koncentracija yra $1,2-20 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių (kraujo kamieninių ląstelių) mililitre.
- Pagalbinės medžiagos yra tirpalas, naudojamas šaldytoms ląstelėms išsaugoti, ir natrio chloridas. Žr. 2 skyriaus dalį „Natrio kiekis“.

Zynteglo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zynteglo yra skaidri arba šiek tiek drumsta, bespalvė, geltona arba rausva ląstelių dispersija, kuri teikiama viename arba keliuose skaidriuose infuziniuose maišeliuose; kiekvienas iš jų yra supakuotas į permatomą maišelį uždaroje metalinėje talpyklėje.

Jūsų vardas, pavardė ir gimimo data, taip pat koduota informacija, identifikuojanti jus kaip pacientą, atspausdinama ant kiekvieno infuzinio maišelio ir kiekvienos metalinės talpyklės.

Registruotojas ir gamintojas

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nyderlandai

Tel: +31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Gamintojas

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu> <ir {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Zynteglo gabenamas iš gamybos centro į infuzijos centro saugyklą kriogeninėje pervežimo talpyklėje, kurioje gali būti kelios metalinės kasetės, skirtos vienam pacientui. Kiekvienoje metalinėje kasetėje yra vienas infuzinis maišelis su Zynteglo. Pacientas gali turėti kelis infuzinius maišelius. Infuzinis (-iai) maišelis (-iai) turi būti laikomas (-i) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ose), kol bus pasiruošta jį atšildyti ir vartoti.

Patikrinkite, ar ant infuzinio (-ių) maišelio (-ių) išspausdinta „Zynteglo“. Prieš infuziją patikrinkite, ar paciento tapatybė atitinka unikalią paciento informaciją, esančią ant infuzinio (-ių) maišelio (-ių) ir metalinės (-ių) kasetės (-ių). Suskaičiuokite, ar yra visi infuziniai maišeliai, ir patikrinkite, ar nesibaigė nė vieno Zynteglo infuzinio maišelio galiojimo laikas, naudodami pridedamą serijos informacinį lapą.

Prieš atšildymą ir infuziją reikia apžiūrėti kiekvieną infuzinį maišelį, ar ant jų nematoma kokių nors vientisumo pažeidimų. Jei infuzinis maišelis yra pažeistas, nedelsdami vadovaukitės vietiniais biologinėsiš žmogaus gautos medžiagos tvarkymo reikalavimais ir nedelsiant kreipkitės į registruotoją („bluebird bio“).

Zynteglo skirtas tik autologiniam vartojimui.

Atsargiai išėmę iš išorinės metalinės talpyklės, atšildykite kiekvieną infuzinį maišelį, apytiksliai 2–4 minutes palaikydami 37 °C temperatūroje vandens arba sausoje vonelėje. Nepalikite vaistinio preparato atšilti per ilgai. Nepalikite vaistinio preparato be priežiūros ir nepanardinkite infuzijos angų į vandenį, jei maišeliai atšildomi vandens vonelėje. Po atšildymo vaistinį preparatą švelniai sumaišykite, masažuodami infuzinį maišelį, kol visas turinys bus vienodas. Atidenkite infuzinio maišelio sterilią angą, nuplėsdami apsauginį apvalkalą, dengiantį angą. Prijunkite infuzinį maišelį ir infuzuokite pagal standartines gydymo centro ląstelių terapijos produktų suleidimo procedūras. Nenaudokite linijos kraujo filtro ar infuzinio siurblio. Neimkite vaistinio preparato mėginio, jo nekeiskite ir nesvitinkite.

Kiekvieną infuzinį maišelį reikia infuzuoti į veną per mažiau nei 30 minučių laikotarpį. Jei teikiamas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, suleiskite kiekvieną infuzinį maišelį iki galo prieš atšildydami ir infuzuodami kitą maišelį.

Zynteglo negalima užšaldyti pakartotinai. Infuzuokite Zynteglo kuo greičiau ir ne vėliau nei praėjus 4 valandoms po atšildymo.

Praplaukite visą infuziniame maišelyje ir susijusiuose vamzdeliuose likusį Zynteglo bent 50 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad užtikrintumėte, jog kuo daugiau ląstelių būtų suleista pacientui.

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Reikia laikytis vietinių iš žmogaus gautos medžiagos ir atliekų tvarkymo reikalavimų, taikomų tokiems vaistiniams preparatams.

Sveikatos priežiūros specialistai, dirbantys su Zynteglo, privalo imtis standartinių atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugą), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo.

Darbo paviršiai ir medžiagos, kurios galbūt lietsi su Zynteglo, turi būti nukenksmintos viricidine dezinfekcijos priemone pagal gamintojo instrukcijas.