

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Ģenētiski modificēta autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas (HCS), transducētas ar lentivīrusa vektoru (LVV), kas kodē β^{A-T87Q} globīna gēnu.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Gatavās zāles sastāv no viena vai vairākiem infūzijas maisiem, kas satur 1,2-20 × 10⁶ šūnas/ml dispersiju kriokonservētā šķīdumā. Katrs infūzijas maiss satur aptuveni 20 ml Zynteglo.

Kvantitatīvā informācija par zāļu stiprumu, CD34⁺ šūnām un zāļu devu ir norādīta Zāļu sērijas informācijas lapā. Zāļu sērijas informācijas lapa ir ievietota Zynteglo pārvadāšanai paredzētā kriokonteinera vākā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra deva satur 391-1564 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Dzidra vai viegli duļķaina, bezkrāsaina līdz dzeltena vai sārta dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zynteglo ir paredzēts transfūzijas atkarīgas β talasēmijas (TAT) ārstēšanai pacientiem vecumā no 12 gadiem, kuriem nav β⁰/β⁰ genotipa un kuriem būtu piemērota hematopoētisko cilmes šūnu (HCS) transplantācija, bet nav pieejams HCS donors ar atbilstošu cilvēka leukocītu antigēnu (human leukocyte antigen, HLA) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Zynteglo drīkst ievadīt kvalificētā ārstniecības iestādē ārsts(-i) ar pieredzi HCS transplantācijas veikšanā un pacientu ar TAT ārstēšanā.

Pacientiem jāiesaistās reģistrā un jāpakļaujas ilgstošai novērošanai, lai labāk izprastu Zynteglo drošumu un efektivitāti ilgtermiņā.

Devas

Minimālā ieteicamā Zynteglo deva ir $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg. Klīniskajos pētījumos tika ievadītas devas līdz 20×10^6 CD34⁺ šūnas/kg. Minimālā ieteicamā deva ir vienāda pieaugušajiem un pusaudžiem 12 gadu vecumā un vecākiem.

Zynteglo ir paredzēts autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu) un ievadīšanai tikai vienu reizi.

Mobilizācija un aferēze

Pacientiem nepieciešams veikt HCS mobilizāciju un aferēzi, lai iegūtu CD34⁺ cilmes šūnas zāļu ražošanai (klīniskajā pētījumā izmantotā mobilizācijas režīma aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā).

Minimālais mērķa CD34⁺ šūnu daudzums, kas jāiegūst, ir 12×10^6 CD34⁺ šūnas/kg. Ja pēc sākotnējā zāļu ražošanas procesa nav sasniegta minimālā Zynteglo deva, kas ir $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg, pacientam varētu būt nepieciešams viens vai vairāki papildu mobilizācijas un aferēzes cikli ar vismaz 14 dienu intervālu, lai iegūtu vairāk šūnu papildu zāļu ražošanai.

Nepieciešamas CD34⁺ cilmes šūnu rezerves ar vismaz $1,5 \times 10^6$ CD34⁺ šūnām/kg (ja šūnas iegūtas aferēzes ceļā) vai $>1,0 \times 10^8$ kopējām nukleārām šūnām (total nucleated cells, TNC)/kg (ja šūnas iegūtas no kaulu smadzenēm). Šīs šūnas jāiegūst no pacienta un jāveic to kriokonservācija pirms mieloablatīvās kondicionēšanas un Zynteglo infūzijas. Šūnu rezerve varētu būt nepieciešama kā glābšanas terapija šādos gadījumos: 1) nevēlama iedarbība uz Zynteglo (piesārņošana) pēc mieloablatīvās kondicionēšanas uzsākšanas un pirms Zynteglo infūzijas, 2) primāra šūnu pārstādīšanas jeb "iedzīvošanās" (engraftment) neveiksme vai 3) šūnu pārstādīšanas neveiksme pēc Zynteglo infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirmsterapijas sagatavošana

Pirms mieloablatīvās kondicionēšanas sākuma ārstējošajam ārstam jāapstiprina, ka HCS transplantācija pacientam ir piemērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms Zynteglo infūzijas jāveic pilna mieloablatīvā kondicionēšana (klīniskajā pētījumā izmantotā mieloablatīvā režīma aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā). Pacientiem ieteicams uzturēt hemoglobīna (Hb) līmeni >11 g/dl 30 dienas pirms mieloablatīvās kondicionēšanas. Dzelzs helācija jāpārtrauc vismaz 7 dienas pirms mieloablatīvās kondicionēšanas. Ieteicama aknu vēnu oklūzijas slimības (VOS) profilakse. Atkarībā no ievadītā mieloablatīvās kondicionēšanas līdzekļa, jāapsver krampju profilakse (klīniskajā pētījumā izmantotā profilakses režīma aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā).

Mieloablatīvo kondicionēšanu drīkst uzsākt tad, kad pilns infūzijas maisu komplekts ar Zynteglo devu ir saņemts un tiek uzglabāts ievadīšanas vietā, kā arī apstiprināta šūnu rezerves pieejamība.

Zynteglo ievadīšana

Lietošanas veidu skatīt tālāk, un 6.6. apakšpunktā skatīt sīkāku informāciju par Zynteglo ievadīšanu un rīkošanos ar to.

Pēc Zynteglo ievadīšanas

Visi asins produkti, kas jāievada pirmo 3 mēnešu laikā pēc Zynteglo infūzijas, ir jāapstaro.

Pēc Zynteglo infūzijas var būt nepieciešams atsākt dzelzs helāciju un tā jāveic saskaņā ar klīniskās prakses principiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Dzelzs helācijas vietā var veikt flebotomiju, ja tas ir iespējams.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Zynteglo nav pētīts pacientiem >65 gadu vecumā. Pacientam ar TAT, kuram paredzēta ārstēšana ar Zynteglo, jābūt piemērotam HCŠ transplantācijai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Zynteglo lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Lai pārliecinātos par piemērotību HCŠ transplantācijai, jāpārbauda, vai pacientu nieru darbības traucējumi ir definēti kā kreatinīna klīrenss ≥ 70 ml/min/1,73 m². Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Zynteglo lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Lai pārliecinātos par piemērotību HCŠ transplantācijai, jāpārbauda, vai pacientiem nav aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Zynteglo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Pacienti, kas seropozitīvi attiecībā uz cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) vai cilvēka T-limfotropo vīrusu (HTLV)

Zynteglo nav pētīts pacientiem ar HIV-1, HIV-2, HTLV-1 vai HTLV-2. Lai nodrošinātu aferēzes materiāla pieņemšanu Zynteglo ražošanai, nepieciešams negatīvs seroloģisks HIV tests. Aferēzes materiāls no pacientiem ar pozitīvu HIV testu netiks pieņemts Zynteglo ražošanai.

Lietošanas veids

Zynteglo paredzēts tikai intravenozai lietošanai (detalizētu ievadīšanas procesa aprakstu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Pēc mieloablatīvās kondicionēšanas 4 dienu kursa pabeigšanas, pirms Zynteglo infūzijas jābūt vismaz 48 stundas ilgam periodam zāļu izvadīšanai no organisma.

Pirms infūzijas jāpārliecinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Zynteglo infūzijas maisa(-iem). Turklāt zāļu sērijas informācijas lapā jāapstiprina ievadīšanai paredzētais kopējais infūzijas maisu skaits (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zynteglo infūzija jāpabeidz iespējami ātri un ne vēlāk kā 4 stundas pēc atkausēšanas. Katrs infūzijas maiss jāievada mazāk nekā 30 minūtēs. Ja sagatavots vairāk nekā viens infūzijas maiss, jāpārliecinās, ka visi infūzijas maisi ir ievadīti. Katrs infūzijas maiss jāievada pilnībā.

Pēc Zynteglo infūzijas jāveic standarta procedūras pacientu aprūpei pēc HCŠ transplantācijas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Iepriekšēja ārstēšana ar HCŠ gēnu terapiju.

Jāapsver mobilizācijas līdzekļu un mieloablatīvās kondicionēšanas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības.

Vispārīgi

Jāapsver brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar mobilizācijas līdzekļu un mieloablatīvās kondicionēšanas līdzekļu lietošanu.

Ar Zynteglo ārstētie pacienti nekad nedrīkst kļūt par asins vai transplantācijai paredzētu orgānu, audu vai šūnu donoriem. Šī informācija norādīta Pacienta brīdinājuma kartītē, kas jāizsniedz pacientam pēc ārstēšanas.

Dzelzs pārslodzes risks TAT gadījumā

Pacientiem ar TAT raksturīga dzelzs pārslodze saistībā ar hroniskām eritrocītu (red blood cell, RBC) transfūzijām, kas var izraisīt mērķorgānu bojājumu. HCŠ transplantācija ar mieloablatīvo kondicionēšanu nav piemērota pacientiem ar TAT, kuriem konstatēts izteikti paaugstināts dzelzs daudzums sirdī, t.i., pacientiem ar sirds T2* <10 msek, nosakot ar magnētiskās rezonanses (MR) izmeklēšanu. Visiem pacientiem pirms mieloablatīvās kondicionēšanas jāveic aknu MR izmeklēšana. Ja MR liecina, ka dzelzs saturs aknās ir ≥ 15 mg/g, pacientiem ieteicams veikt aknu biopsiju sīkākai izmeklēšanai. Ja aknu biopsija apstiprina tiltveida fibrozi, cirozi vai aktīvu hepatītu, HCŠ transplantācija ar mieloablatīvo kondicionēšanu nav piemērota.

Insercijas onkoģenēzes risks

Zynteglo klīniskajos pētījumos par pacientiem ar TAT nav ziņots par leikozes vai limfomas gadījumiem. Nav ziņots par LVV mediētu insercijas mutāģenēzi, kas izraisījusi onkoģenēzi. Tomēr teorētiski pastāv leikozes vai limfomas risks pēc ārstēšanas ar Zynteglo.

Pacientiem katru gadu jāveic pārbaude saistībā ar leikozes vai limfomas risku (ieskaitot pilnu asins ainu) 15 gadus pēc ārstēšanas ar Zynteglo. Ja kādam pacientam pēc ārstēšanas ar Zynteglo ir atklāta leikoze vai limfoma, nepieciešams paņemt asins paraugus, lai veiktu integrācijas vietas analīzi.

Seroloģiska testēšana

Visi pacienti pirms mobilizācijas un aferēzes jātestē uz HIV-1/2 un HTVL-1/2, lai nodrošinātu aferēzes materiāla pieņemšanu Zynteglo ražošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

HIV testēšanas traucējumi

Ir svarīgi zināt, ka pacientiem, kuri saņēmuši Zynteglo, paredzams pozitīvs HIV testa rezultāts, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), un tas ir skaidrojams ar viltus pozitīvu rezultātu LVV provīrusa insercijas. Tādēļ pacientiem, kuri ārstēti ar Zynteglo, HIV infekcijas skrīningam nedrīkst izmantot PĶR testu.

Šūnu pārstādīšanas neveiksme, vērtējot neitrofilo leukocītu iedzīvošanos

Ārstēšana ar Zynteglo ietver *ex vivo* ar LVV ģenētiski modificētu CD34⁺ HCŠ infūziju un pārstādīšanu. Klīniskajos pētījumos nevienam pacientam nekonstatēja kaulu smadzeņu funkcijas traucējumus, vērtējot neitrofilo leukocītu iedzīvošanos (N-42). Neitrofilo leukocītu iedzīvošanās notika mediānas (min., maks.) 19,5 dienās (13, 38) pēc zāļu infūzijas. Neitrofilo leukocītu iedzīvošanās neveiksme ir īslaicīga, bet potenciāli ļoti bīstams apdraudējums, kas definēts kā nespēja sasniegt absolūto neitrofilo leukocītu skaitu (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 500 šūnas/ μ l trīs reizes pēc kārtas dažādās dienās laika periodā līdz 43. dienai pēc Zynteglo infūzijas. Pacientiem, kuriem

konstatēta neitrofilo leukocītu iedzīvošanās neveiksme, jāsaņem glābšanas terapija ar sagatavotajām šūnu rezervēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aizkavēta trombocītu iedzīvošanās

Veiksmīga trombocītu iedzīvošanās ir definēta kā trombocītu skaits $\geq 20 \times 10^9/l$ trīs reizes pēc kārtas dažādās dienās pēc Zynteglo infūzijas, ja trombocītu transfūzija nav veikta 7 dienu laikā pirms infūzijas un arī novērtējuma periodā. Klīniskajos pētījumos ar Zynteglo ārstētiem TAT pacientiem (N=39), kuriem konstatēta veiksmīga trombocītu iedzīvošanās pēc šūnu pārstādīšanas, šāda rezultāta sasniegšanas mediāna (min., maks.) bija 41,0 dienas (19, 191). Netika konstatēta korelācija starp asiņošanas sastopamību un aizkavētu trombocītu iedzīvošanos. Pacienti jāinformē par asiņošanas risku, kamēr nav notikusi trombocītu atjaunošanās. Nepieciešams novērot pacientus saistībā ar trombocitopēnijas un asiņošanas risku saskaņā ar standarta vadlīnijām. Trombocītu skaits jāuzrauga atbilstoši medicīniskam vērtējumam, kamēr nav sasniegta transplantāta pieņemšana un trombocītu skaita atjaunošanās. Parādoties asiņošanas klīniskajiem simptomiem, tūlīt jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un citu attiecīgu izmeklējumu veikšana.

Antiretrovirālā terapija un hidroksiuurīnvielas lietošana

Pacienti nedrīkst lietot antiretrovirālu terapiju vai hidroksiuurīnvielu vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas un vismaz 7 dienas pēc Zynteglo infūzijas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja pacientam nepieciešama antiretrovirālā terapija pēc kontakta ar HIV/HTLV, ārstēšana ar Zynteglo jāatliek, līdz 6 mēnešus pēc kontakta tiks veikta HIV Western blot testa un vīrusa slodzes pārbaude.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 391-1564 mg nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 20 līdz 78 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pacienti nedrīkst saņemt antiretrovirālu terapiju vai hidroksiuurīnvielu vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas un vismaz 7 dienas pēc Zynteglo infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāapsver zāļu mijiedarbība starp dzelzs helātu veidotājiem un mieloablatīvās kondicionēšanas līdzekļiem. Dzelzs helātu veidotāju lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms kondicionēšanas sākuma. Nepieciešams izpētīt dzelzs helātu veidotāja un mieloablatīvā līdzekļa zāļu aprakstus (ZA), lai noskaidrotu ieteikumus par zāļu lietošanu vienlaicīgi ar CYP3A substrātiem.

Dažiem dzelzs helātu veidotājiem raksturīga mielosupresīva iedarbība. Pēc Zynteglo infūzijas nepieciešams 6 mēnešus atturēties no šo dzelzs helātu veidotāju lietošanas. Ja nepieciešama dzelzs helācija, apsveriet terapiju ar dzelzs helātu veidotājiem bez mielosupresīvas iedarbības (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Zynteglo nav sagaidāma mijiedarbība ar aknu citohroma P-450 enzīmiem vai zāļu transportētājielām.

Nav klīniskas pieredzes eritropoēzi stimulējošu līdzekļu lietošanā ar Zynteglo ārstētiem pacientiem.

Nav pētīts imunizācijas drošums ar dzīvām vīrusu vakcīnām Zynteglo terapijas laikā vai pēc tās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Dati par zāļu iedarbību nav pietiekami, lai sniegtu precīzus ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc Zynteglo terapijas. Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu jāizmanto

uzticama kontracepcijas metode (intrauterīna ierīce vai hormonālās un barjeras kontracepcijas kombinācija) no mobilizācijas sākuma līdz vismaz 6 mēnešiem pēc Zynteglo terapijas. Skatiet mieloablatīvā līdzekļa zāļu aprakstu, lai noskaidrotu informāciju par efektīvas kontracepcijas metodes nepieciešamību pacientiem, kuriem tiek veikta kondicionēšana.

Grūtniecība

Pirms mobilizācijas sākuma jāpārlicinās par negatīvu seruma grūtniecības testu, un negatīvs testa rezultāts atkārtoti jāpārbauda pirms kondicionēšanas procedūras un pirms zāļu ievadīšanas.

Klīniskie dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Zynteglo reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi nav veikti. Mieloablatīvās kondicionēšanas dēļ Zynteglo nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai Zynteglo transducētās šūnas iespējams dzemdē pārnest auglim.

Pēc ārstēšanas ar Zynteglo β^A -T87Q globīna gēna dzimumšūnas līnijas transmisija nav iespējama, tādēļ β^A -T87Q globīna gēna vispārējas somatiskas ekspresijas iespēja pēcnācējam uzskatāma par niecīgu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Zynteglo izdalās cilvēka pienā. Zynteglo ietekme uz ārstēto sieviešu zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav pētīta.

Zynteglo nedrīkst saņemt sievietes, kuras baro ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par Zynteglo ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

Ir pieejami dati par neauglības risku saistībā ar mieloablatīvo kondicionēšanu. Šī iemesla dēļ pirms ārstēšanas ieteicams veikt spermas vai olšūnu kriogēno saglabāšanu, ja iespējams.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zynteglo neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Zynteglo drošumu vērtēja 42 pacientiem ar TAT. Visnopietnākā nevēlamā ar Zynteglo saistītā blakusparādība bija trombocitopēnija (2,4 %). Ņemot vērā nelielo pacientu populāciju un grupu lielumu, tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības nerada pilnīgu priekšstatu par to veidu un biežumu.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Noteiktas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), un bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$).

Zynteglo klīniskajos pētījumos pacientiem ar TAT novērotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar mobilizāciju/aferēzi, mieloablatīvo kondicionēšanu un Zynteglo ir norādītas, attiecīgi 1., 2. un 3. tabulā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības saistībā ar mobilizāciju/aferēzi

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK):	Ļoti bieži (>10 %)	Bieži (>1 % - <10 %)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija	Splenomegālija, leukocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokalciēmija	Hipokaliēmija, hipomagniēmija
Psihiskie traucējumi		Uzбудinājums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, perifēra sensorā neiropātija	Reibonis, galvas diskomforts, parestēzija
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds plandīšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Deguna asiņošana, hipoksija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Slikta dūša	Slikta dūša	Vemšana, lūpu pietūkums, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, orāla parestēzija
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu sāpes	Muguras sāpes, skeleta-muskuļu diskomforts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pireksija, gripai līdzīga slimība, diskomforts krūšu kurvī, sāpes krūšu kurvī, reakcija injekcijas vietā, asiņošana katetra vietā, zilums katetra vietā, zilums injekcijas vietā, nogurums, nekardiālas sāpes krūšu kurvī, sāpes katetra vietā, sāpes injekcijas vietā, sāpes punkcijas vietā, sāpes
Izmeklējumi		Pazemināts magnija līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Citrātu toksicitāte, sasitums, ar manipulācijām saistītas sāpes

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības saistībā ar mieloablatīvo kondicionēšanu

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK):	Ļoti bieži (≥10 %)	Bieži (≥1% - <10%)
Infekcijas un infestācijas		Neitropēniska sepse, sistēmiska infekcija, stafilokoku infekcija, pneimonija, apakšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, gļotādu infekcija, celulīts, maksts infekcija, pustulāri izsitumi, folikulīts, gingivīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrīla neitropēnija, neitropēnija, trombocitopēnija, leukopēnija, anēmija	Limfopēnija, leukocitoze, samazināts monocītu skaits, neitrofīlija, paaugstināta vidējā hemoglobīna koncentrācija eritrocītā
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hipokaliēmija, metabolā acidoze, šķidruma pārslodze, šķidruma aizture, hipomagniēmija, hiponatrēmija, hipofosfatēmija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis, letarģija, disgeizija
Acu bojājumi		Asinsizplūdums konjunktīvā
Ausu un labirinta bojājumi		Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi		Priekškambaru fibrilācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, hematoma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana, balsenes iekaisums	Hipoksija, dispnoja, pleirāls izvīdums, trokšņi plaušās, augšējo elpceļu klepus sindroms, klepus, sāpes balsenē, žagas
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi	Stomatīts, vemšana, slikta dūša, diareja, smaganu asiņošana, aizcietējums, sāpes vēderā, anālās atveres iekaisums	Asiņošana anālās atveres rajonā, gastrīts, gastrointestināls iekaisums, vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera augšdaļā, anālā fisūra, dispepsija, disfāģija, ezofagīts, hemoroīdi, proktalģija, sausas lūpas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Holecistīts, žultsakmeņi, hepatomegālija, dzeltenā kaite, paaugstināts transferāžu līmenis, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija, nieze, ādas hiperpigmentācija	Petēhijas, ekhimozes, ādas sāpīgums, palpējama purpura, petēhijas, ģeneralizēta nieze, purpura, sviedru dziedzeru slimības, nātrene, sausa āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Kaulu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātē, muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Maksts asiņošana	Olnīcu mazspēja, neregulāras menstruācijas, priekšlaicīga menopauze, paaugstināts folikulus stimulējošā hormona līmenis asinīs, pazemināts testosterona līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, nogurums	Ģlotādu iekaisums, sejas tūska, hipotermija, salšanas sajūta, sāpes, kseroze
Izmeklējumi		Paaugstināts C reaktīvā olbaltuma līmenis, pozitīvs aspergilozes tests, pazemināts kālija līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās, pazemināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, pazemināts magnija līmenis asinīs, samazināts forsētas izelpas plūsmas ātrums, pazemināts kopējā olbaltuma līmenis, pazemināts albumīna līmenis asinīs, samazināts retikulocītu skaits, samazināts retikulocītu procentuālais daudzums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Transfūzijas reakcija, ādas nobrāzums

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības saistībā ar Zynteglo

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK):	Ļoti bieži (≥10 %)	Bieži (≥1% - <10%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Dispnoja
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes ekstremitātē
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nekardiālas sāpes krūšu kurvī

Atlasītu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Asiņošana ir potenciāla trombocitopēnijas komplikācija pēc mieloablatīvās kondicionēšanas un ārstēšanas ar Zynteglo. Vienam pacientam bija nopietns hipotensijas gadījums deguna asiņošanas dēļ, kas sākās 11 dienas pēc ārstēšanas ar Zynteglo. Visi citi asiņošanas gadījumi nebija nopietni. Pacientiem, kam ir nepārtraukta trombocitopēnija, pastāv asiņošanas risks līdz trombocītu ieaugšanai.

Pēc trombocītu ieaugšanas, visiem pacientiem saglabājās trombocītu līmenis $\geq 20 \times 10^9/L$ bez trombocītu transfūzijām. Mediānas (min., maks.) laiki līdz trombocītu skaitam bez papildināšanas bija $\geq 50 \times 10^9/l$ un $\geq 100 \times 10^9/l$, attiecīgi 52 (20, 268) dienas un 63 (20, 1231) dienas. (Norādījumus par trombocītu uzraudzību un pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.)

Aknu vēnu oklūzija

Pēc mieloablatīvās kondicionēšanas, 11,9 % pacientu bija nopietni aknu vēnu oklūzijas (VOS) gadījumi; 80 % no šiem pacientiem nesaņēma VOS profilaksi. Visi pacienti, kam bija VOS, saņēma ārstēšanu ar defibrotīdu un atveseļojās. Pacientiem, kas nesaņem VOS profilaksi, ir ar paaugstinātu VOS veidošanās risku. Pacientiem ar TAT var būt paaugstināts VOS risks pēc mieloablatīvās kondicionēšanas, salīdzinot ar citām pacientu grupām.

Ar Zynteglo infūziju saistītas reakcijas

Premedikācija pret infūzijas reakcijām tika veikta pēc ārsta ieskatiem. Ar Zynteglo infūziju saistītas reakcijas novēroja 11,9 % pacientu, un tās notika Zynteglo infūzijas dienā. Visas reakcijas pārgāja. Notikumi bija viegli un ietvēra sāpes vēderā, karstuma viļņus, dispnoju un nekardiālas sāpes krūšu kurvī, attiecīgi 9,5 %, 2,4 %, 2,4 % un 2,4 % pacientu.

Pediatriskā populācija

Saskaņā ar pieejamajiem datiem nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe pusaudžiem 12 -17 gadu vecumā līdzinās pieaugušo rādītājiem, izņemot VOS un drudzi, kas pusaudžiem bija biežāka.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami dati no klīniskajiem pētījumiem par Zynteglo pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiskie līdzekļi, ATĶ kods: vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Zynteglo ievieto funkcionālas modificēta β globīna gēna kopijas pacientu HCŠ, pateicoties autologo CD34⁺ šūnu transdukcijai ar BB305 LVV, kas ļauj novērst slimības ģenētisko cēloni. Pēc Zynteglo infūzijas notiek transducēto CD34⁺ HCŠ iedzīvošanās kaulu smadzenēs un diferenciacija, lai ražotu RBC ar bioloģiski aktīvu β^{A-T87Q} globīnu (modificētu β globīna proteīnu), kas kopā ar α globīnu nodrošina funkcionālu, β^{A-T87Q} globīnu saturošu hemoglobīna (HbA^{T87Q}) veidošanos. Iespējams noteikt β^{A-T87Q} globīna daudzumu perifērajās asinīs salīdzinājumā ar citiem globīna veidiem, izmantojot augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju. Paredzēts, ka β^{A-T87Q} globīna ekspresija ļaus izlabot β/α globīna līdzsvara traucējumus eritroīdajās šūnās pacientiem ar TAT, nodrošinot kopējā Hb līmeņa paaugstināšanos līdz normālam līmenim un palīdzot atbrīvoties no hronisku RBC transfūziju atkarības. Pēc veiksmīgas zāļu pieņemšanas un neatkarības no transfūzijas, paredzams, ka to iedarbība saglabāsies visu mūžu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Visiem pacientiem ar TAT un ne- β^0/β^0 genotipu, kuri saņēma Zynteglo ar vismaz 3 mēnešu novērošanas periodu, novēroja HbA^{T87Q} veidošanos (N=10, HGB -204; N=4, HGB -205; N=14, HGB-207; N=1, HGB -212). Pacientiem ar vismaz 6 mēnešu novērošanas periodu HbA^{T87Q} (līmenis pēc Zynteglo infūzijas visumā pakāpeniski pieauga un stabilizējās aptuveni 6 līdz 9 mēnešus pēc infūzijas. Pacientiem novērotā HbA^{T87Q} mediāna (min., maks.) pēc 6 mēnešiem bija 4,90 (1,0, 9,6) g/dl I/II fāzes pētījumos (N=14, HGB -204 un HGB -205) un 9,49 (3,4, 10,6) g/dl joprojām noritošajā III fāzes pētījumā (N=11, HGB -207).

HbA^{T87Q} līmenis lielākoties saglabājās stabils līdz 24. mēnesim ar mediāno (min., maks.) vērtību 6,44 (1,1, 10,1) g/dl (N=14, HGB -204 un HGB -205) un arī ilgtermiņa novērošanas periodā LTF -303, kas liecina par stabilu β^{A-T87Q} globīna gēna integrāciju HCŠ ilgtermiņā un stabilu β^{AT87Q} globīna gēna ekspresiju eritroīdās līnijas šūnās.

Klīniskā efektivitāte

Dati par efektivitāti iegūti no 32 pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem ar TAT un ne- β^0/β^0 genotipu, kuri tika ārstēti ar Zynteglo (N=10, HGB -204; N=4, HGB -205; N=15, HGB -207; N=3, HGB -212) (skatīt 4. tabulu). Klīniskajos pētījumos bija iekļauti tikai daži pacienti ar genotipiem, kam raksturīga zema endogēnā β -globīna veidošanās, fenotipiski līdzīgi pacientiem ar β^0/β^0 genotipu, piemēram, pacientiem, kas homozigoti ar IVS-I-110 vai IVS-I-5.

4. tabula. Sākumstāvokļa raksturlielumi pacientiem ar TAT bez β^0/β^0 , vecumā ≥ 12 gadiem, ārstētiem ar Zynteglo (pētījumi HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Pētījums	Pacienti bez β^0/β^0			
	Kopskaits (pusaudži)	Vecums mediāna (min., maks.)	Transfūzijas tilpumi pirms ārstēšanas (ml/kg/gadā) mediāna (min., maks.)	Transfūzijas pirms ārstēšanas gada laikā mediān (min., maks.)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16, 19)	181,85 (138,8, 197,3)	12,50 (10,5, 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16, 34)	151,28 (140,0, 234,5)	13,75 (10,0, 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12, 34)	192,92 (152,3, 251,3)	17,50 (11,5, 37,0)
HGB-212	3 (1)	21,0 (17, 33)	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,50, 39,5)

No transfūzijas atkarīga talasēmija (TAT)

Pacienti tika uzskatīti par atkarīgiem no transfūzijas, ja anamnēzē bija vismaz 100 ml/kg RBC transfūzijas gadā vai ≥ 8 RBC transfūzijas gadā 2 gadu laikā pirms iekļaušanas pētījumā. Klīniskajos pētījumos RBC transfūzijas tilpuma mediāna (min., maks.) pacientiem bija 175,7 (139; 251) ml/kg/gadā, savukārt RBC transfūziju skaita mediāna (min., maks.) bija 14,8 (10; 40).

Pusaudžus izslēdza no III fāzes pētījumiem, ja viņiem bija zināms un pieejams HCŠ donors ar atbilstošu HLA. Pacientu vecuma mediāna (min.; maks.) pētījumos bija 19,0 (12; 34) gadi, 56,3 % bija sievietes, 59,4 % bija aziātu izcelsme un 40,6 % piederēja baltajai rasei. Visiem pacientiem novērtējums pēc Karnovska bija ≥ 80 , un vairumam sākumstāvoklī novērtējums bija 100. Sirds T2* sākumstāvoklī bija >20 msec. Seruma ferritīna mediāna (min., maks.) sākumstāvoklī bija 3778,7 (784, 22517) pmol/l un dzelzs koncentrācijas aknās mediāna (min., maks.) bija 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilizācija un aferēze

Visi pacienti saņēma G -CSF un pleriksaforu, lai panāktu cilmes šūnu mobilizēšanu pirms aferēzes procedūras. Plānotā G -CSF deva bija 10 µg/kg/dienā pacientiem, kuriem bija liesa, un 5 µg/kg/dienā pacientiem, kuriem nebija liesas, ievadot no rīta 1. līdz 5. mobilizēšanas dienā. Plānotā pleriksafora deva bija 0,24 mg/kg/dienā, ievadot 4. un 5. mobilizēšanas dienas vakarā. Ja bija nepieciešama trešā savākšanas diena, pleriksaforu un G -CSF devu pagarināja līdz 6. dienai. G -CSF deva uz pusi jāsamazina, ja leikocītu (white blood cell, WBC) skaits dienu pirms aferēzes ir $>100 \times 10^9/l$. Vairumam pacientu minimālo CD34⁺ šūnu daudzumu Zynteglo ražošanai ieguva ar 1 mobilizēšanas un aferēzes ciklu.

Kondicionēšana pirms ārstēšanas

Pirms ārstēšanas ar Zynteglo visiem pacientiem tika veikta pilna mieloablatīvā kondicionēšana ar busulfānu. Pacientiem ≥ 18 gadu vecumā plānotā busulfāna deva bija 3,2 mg/kg/dienā, ievadot 3 stundas ilgās i.v. infūzijas veidā katru dienu 4 dienas ar ieteicamo mērķa AUC_{0-24h} vērtību 3800 -4500 µM*min. Pacientiem 12 -17 gadu vecumā plānotā busulfāna deva bija 0,8 mg/kg, ievadot 2 stundas ilgās IV infūzijas veidā ik pēc 6 stundām un sasniedzot kopumā 16 devas ar ieteicamo mērķa AUC_{0-6h} vērtību 950 -1125 µM*min. Informācija par piemērotāko metodi devas noteikšanai, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, tika iegūta busulfāna zāļu aprakstā. Busulfāna devas pielāgošana tika veikta, balstoties uz farmakokinētisko monitoringu.

Busulfāna mediānā (min.; maks.) deva bija 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dienā (N=32). AUC_{0-24h} vērtību noteica 1. dienā un izmantoja 3. dienas devas noteikšanai; aprēķinātā AUC dienas vērtības mediāna (min.; maks.) bija 4417,0 (3030; 9087) µM*min (N=31). Visi pacienti ar ne- β^0/β^0 genotipu pirms busulfāna lietošanas saņēma pretkrampju profilakses zāles, izņemot fenitoīnu. Fenitoīns netika lietots pretkrampju profilaksei tā labi zināmās glutaciona-S-transferāzes un citohroma P450 indukcijas dēļ, kas izraisa palielinātu busulfāna klīrensu, kā arī efektīvu pretkrampju zāļu, kas neietekmē busulfāna metabolismu, plašās pieejamības dēļ.

HGB -207 un HGB -212 pētījumos bija nepieciešama VOS/aknu sinusoidālās obstrukcijas sindroma profilakse ar ursodezoksiholskābi vai defibrotīdu saskaņā ar iestādes praksi.

Zynteglo lietošana

Visi pacienti saņēma Zynteglo, un mediānā (min.; maks.) šūnu deva bija $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) CD34⁺ šūnas/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā (N=32).

Pēc Zynteglo lietošanas

Kopumā 28,6 % pacientu (12/42; HGB -204, HGB -205, HGB -207, HGB -212) saņēma G -CSF 21 dienas laikā pēc Zynteglo infūzijas. Tomēr III fāzes pētījumos G -CSF lietošana 21 dienas laikā pēc Zynteglo infūzijas netika ieteikta.

HGB -204 un HGB -205 pētījumi

HGB -204 un HGB -205 bija I/II fāzes atklāti, vienas grupas 24 mēnešus ilgi pētījumi, kas ietvēra 22 ar Zynteglo ārstētus TAT pacientus (N=18, HGB -204; N=4, HGB -205), no kuriem 14 bija ne- β^0/β^0 genotips (N=10, HGB -204; N=4, HGB -205) un 8 bija β^0/β^0 genotips (HGB -204). Visi pacienti pabeidza HGB -204 un HGB -205 un piedalījās ilgstošos novērojumos LTF -303 pētījumā. Novērošanas ilguma mediāna (min.; maks.) bija 40,48 (29,3; 58,6) mēneši. Pēdējā novērojuma laikā visi pacienti bija dzīvi.

Primārais mērķa kritērijs bija no transfūzijām neatkarīgs stāvoklis (TNS) 24 mēnešu laikā, definēts kā svērtais vidējais Hb līmenis ≥ 9 g/dl bez RBC transfūzijām nepārtrauktu laika periodu ≥ 12 mēneši jebkurā laikā pētījuma ietvaros pēc Zynteglo infūzijas. No pacientiem ar ne

- β^0/β^0 genotipu 11/14 (78,6 %, 95 % TI 49,2 % -95,3 %) sasniedza TNS 24 mēnešu laikā (5. tabula). Starp šiem 11 pacientiem mediānais (min.; maks.) svērtais vidējais Hb līmenis TNS laikā bija 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (5. tabula).

Visi pacienti, kuri kādā brīdī sasniedza TNS, saglabāja to līdz 30. mēnesim ar minimālo un maksimālo TNS attiecīgi 21,2+ un 56,3+ mēneši (N=11). Pēc Zynteglo infūzijas mediānais (min.; maks.) laiks līdz pēdējai RBC transfūzijai bija 0,46 (0,2; 5,8) mēneši.

Trim pacientiem, kuri nerasniedza TNS, laikā no 6. mēneša līdz 24. mēneša vizītei novēroja transfūzijas tilpuma samazināšanos par 100 %, 86,9 % un 26,8 % un transfūziju biežuma samazināšanos par 100 %, 85,3 % un 20,7 %, salīdzinot ar RBC transfūziju rādītājiem pirms pētījuma.

Pacientiem, kuri nebija saņēmuši transfūzijas iepriekšējo 60 dienu laikā, mediānais (min., maks.) kopējā Hb līmenis 6. mēnesī bija 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N=11). Kopējais Hb līmenis saglabājās stabils 24. mēnesī ar mediāno (min.; maks.) vērtību 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N=12) un 36. mēnesī ar mediāno (min.; maks.) vērtību 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (N=11).

Pēc Zynteglo infūzijas taktiku saistībā ar pacienta dzelzs līmeni noteica ārsts. Visiem pacientiem HGB -204 pētījumā tika atsākta dzelzs helācija, un viņi turpināja dzelzs helātu veidotāju lietošanu. Vienam pacientam HGB -205 pētījumā tika atsākta dzelzs helācija, un viņš turpināja dzelzs helātu veidotāju lietošanu. Trim pacientiem HGB -205 pētījumā uzsāka flebotomijas procedūras.

Pacientiem, kuri sasniedza TNS, 48 mēnešus pēc Zynteglo infūzijas mediānā vērtība (min.; maks.) seruma ferritīna līmeņa samazinājumam no sākumstāvokļa bija 75,02 % (39,2, 84,8) (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205). Dzelzs satura aknās samazinājumam no sākumstāvokļa mediāna bija 67,14 %, robežās no 83,3 % samazinājuma līdz 269,2 % palielinājumam (N=3, HGB -204; N=2, HGB -205).

HGB -207 un HGB -212 pētījumi

HGB -207 un HGB -212 ir joprojām noritoši III fāzes atklāti, vienas grupas 24 mēnešus ilgi pētījumi, kuros iecerēts iekļaut aptuveni 39 pieaugušos, pusaudžus un bērnus ar TAT (N=23, HGB -207; N=16, HGB -212), no kuriem 29 cilvēkiem ir ne - β^0/β^0 genotips (N=23, HGB -207; N=6, HGB -212) un 10 cilvēkiem ir β^0/β^0 genotips HGB -212 pētījumā. Šie pētījumi norit ar uzlabotu transdukciju salīdzinājumā ar I/II fāzes pētījumiem, izraisot autologajās CD34⁺ šūnās integrētā transgēna (β^A -T87Q globīna) vidējā funkcionālo kopiju daudzuma palielināšanos. Astoņpadsmit pieaugušie un pusaudži ar TAT un ne - β^0/β^0 genotipu saņēma ārstēšanu ar Zynteglo III fāzes pētījumos (N=15, HGB -207; N=3, HGB -212), un to novērošanas ilguma mediāna (min.; maks.) bija 10,0 (1,3; 22,2) mēneši. Pēdējā novērojuma laikā visi pacienti bija dzīvi.

Primārais mērķa kritērijs bija no transfūzijām neatkarīgs stāvoklis (TNS) 24 mēnešu laikā, definēts kā svērtais vidējais Hb līmenis ≥ 9 g/dl bez RBC transfūzijām nepārtrauktu laika periodu ≥ 12 mēneši jebkurā laikā pētījuma ietvaros pēc Zynteglo infūzijas. Pieci pacienti bija piemēroti TNS novērtējumam. No tiem 4/5 (80,0 %; 95 % TI 28,4 -99,5 %) sasniedza TNS pēdējā novērošanas vizītē. Starp šiem 4 pacientiem mediānais (min.; maks.) svērtais vidējais Hb līmenis TNS laikā bija 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (5. tabula).

Visi pacienti, kuri sasniedza TNS, to saglabāja ar minimālo un maksimālo ilgumu attiecīgi 12,0+, 18,2+ mēneši (N=4). Pēc Zynteglo infūzijas mediānais (min.; maks.) laiks līdz pēdējai RBC transfūzijai bija 0,95 (0,5; 1,1) mēneši.

Vienīgajam pacientam, kurš nerasniedza TNS, novēroja transfūzijas tilpuma samazināšanos par 75,8 % un transfūziju biežuma samazināšanos par 74,9 % laikā starp izrakstīšanu no slimnīcas un pēdējo pētījuma vizīti, salīdzinot ar RBC transfūziju rādītājiem pirms pētījuma.

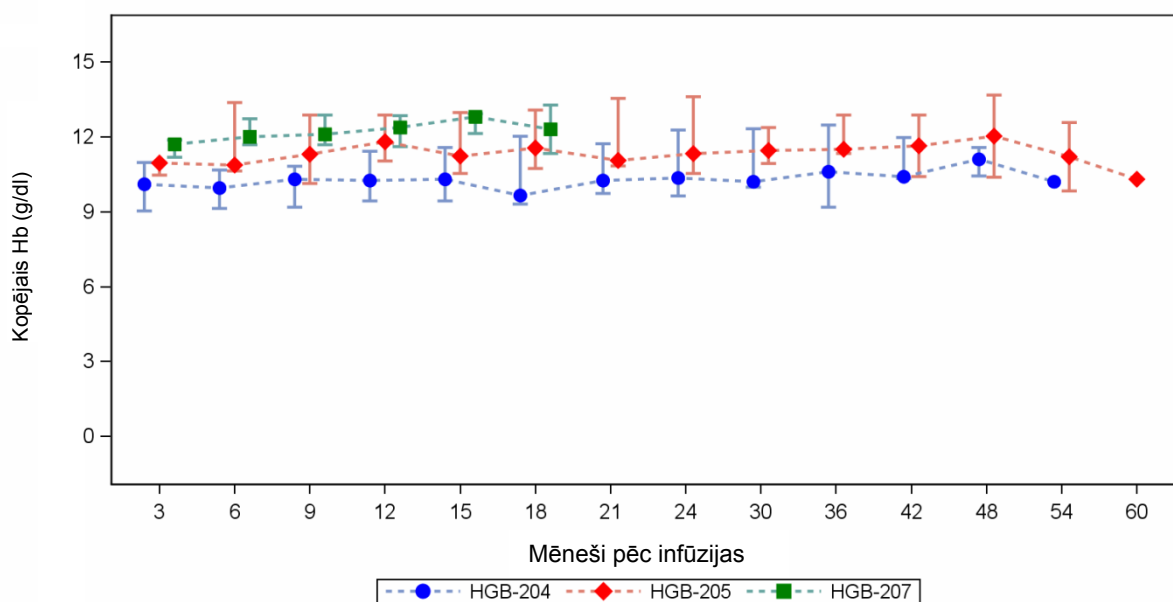
Pacientiem, kuri nebija saņēmuši transfūzijas iepriekšējo 60 dienu laikā, mediānais (min.; maks.) kopējā Hb līmenis 6. mēnesī bija 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (N=11).

Pēc Zynteglo infūzijas taktiku saistībā ar pacienta dzelzs helāciju noteica ārsts. No 11 pacientiem, kuri tika novēroti vismaz 6 mēnešus pēc Zynteglo infūzijas, 6 pacientiem neatsāka dzelzs helāciju un neveica flebotomiju, 3 pacientiem atsāka dzelzs helāciju un 2 pacientiem veica flebotomiju dzelzs līmeņa pazemināšanai.

Tika veiktas pētnieciskas analīzes, lai apstiprinātu fundamentālās fizioloģiskās TAT pazīmes, diseritropoēzes likvidāciju kaulu smadzenēs. Pirms ārstēšanas paņemtie kaulu smadzeņu biopsijas paraugi bija atbilstoši TAT diagnozei, ieskaitot zemu mieloīdu/eritroīdu attiecību (N=15, HGB-207), kas atspoguļo eritroīdo hipoplāziju. Tiem 8 pacientiem, kam bija pietiekama novērošana pētījuma laikā, lai iegūtu kaulu smadzeņu novērtējumu novērojumā pēc 12 mēnešiem, mieloīdu/eritroīdo attiecība 7 pacientiem pieauga no diapazona 0,1 līdz 0,5 sākumstāvoklī, līdz diapazonam 0,6 līdz 1,9 aptuveni 12 mēnešus pēc Zynteglo infūzijas, liecinot, ka Zynteglo uzlabo TAT pacientu eritropoēzi.

Vispārējie rezultāti

1. attēls. Kopējā hemoglobīna līmeņa mediāna pacientiem ar TAT un ne- β^0/β^0 genotipu, kuri tika ārstēti ar Zynteglo un sasniedza no transfūzijām neatkarīgu stāvokli (HGB -204, HGB -205, HGB -207, LTF -303 pētījumi)



	Pacientu skaits													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
HGB-204	5	6	8	8	8	8	8	8	8	7	5	3	1	1
HGB-205	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1
HGB-207	3	4	4	4	4	2								

Nogriežņi rāda starpkvartiņu diapazonu.

5. tabula. Efektivitātes iznākumi pacientiem, ārstētiem ar Zynteglo (HGB -204, HGB -205, HGB -207, LTF -303 pētījumi)

HbA ^{T87Q} (g/dl) pēc 6 mēnešiem n mediāna (min., maks.)	HbA ^{T87Q} (g/dl) pēc 24 mēnešiem n mediāna (min., maks.)	Hb (g/dl) pēc 6 mēnešiem* n mediāna (min., maks.)	Hb (g/dl) pēc 24 ēnešiem* n mediāna (min., maks.)	TNS** n/N [^] (%) [95% CI]	WA Hb TNS laikā (g/dl) n mediāna* (min., maks.)	TNS ilgums (mēneši) n mediāna (min., maks.)
Pētījums HGB-205						
4 7,543 (4,94, 9,59)	4 8,147 (6,72, 10,13)	4 10,73 (7,6, 13,4)	4 10,91 (8,8, 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4, 99,4]	3 11,30 (10,5, 13,0)	3 NR (34,9+, 56,3+)
Pētījums HGB-204						
10 4,153 (1,03, 8,52)	10 5,418 (1,10, 9,60)	7 9,20 (7,7, 13,3)	8 10,35 (9,1, 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4, 97,5]	8 10,27 (9,3, 13,2)	8 NR (21,2+, 45,3+)
Pētījums HGB-207						
11 9,494 (3,35, 10,60)	NA***	11 11,90 (8,4, 13,3)	NA***	4/5 (80,0%) [28,4, 99,5]	4 12,42 (11,5, 12,6)	4 NR (12,0+, 18,2+)

* Pacienti, kas iepriekšējās 60 dienās nav saņēmuši transfūzijas.

**No transfūzijām neatkarīgs stāvoklis (TNS): svērtais vidējais Hb līmenis ≥ 9 g/dl bez RBC transfūzijām nepārtrauktu laika periodu ≥ 12 mēneši jebkurā laikā pētījuma ietvaros pēc zāļu infūzijas.

***Šiem kritērijiem pašlaik nav vērtēšanai pieejamu pacientu.

[^]N parāda kopējo pacientu skaitu, kas vērtējamās pēc TNS, definētas kā pacienti, kas pabeiguši pamata pētījumu (t.i., 24 mēnešu novērošanu), vai sasniedza TNS, vai nesasniedza TNS pamata pētījumā.

NR = Netika sasniegti. NA = Nav piemērojams. Hb = Kopējais Hb. WA Hb = Svērtais vidējais Hb

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Zynteglo pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar β talasēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zynteglo ir autologas gēnu terapijas zāles, kas sastāv no *ex vivo* ģenētiski modificētām autologām šūnām. Sakarā ar Zynteglo veidu un lietošanu standarta farmakokinētikas pētījumi par zāļu uzsūkšanos, izkliedi, vielmaiņu un elimināciju nav piemērojami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta pētījumi par mutagenitāti, kancerogenitāti un iespējamu toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti.

Transducijā un Zynteglo ražošanā izmantotā BB305 LVV farmakoloģisko drošumu, toksikoloģiju un genotoksicitāti novērtēja *in vitro* un *in vivo*. Ar BB305 LVV transducēto peļu kaulu smadzeņu šūnu (bone marrow cells, BMC) *in vitro* imortalizācija (IVIM) liecināja par minimālu mutagēno potenciālu (derīguma (fitness) vērtējums $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Pretransplantācijas transducēto peļu BMC un cilvēka CD34⁺ HCŠ insercijas vietas analīze (IVA) neuzrādīja insercijai raksturīgo bagātināšanos ar vēzi saistītos gēnos vai tiem līdzās. Tika veikts farmakoloģijas, bioizklīdes, toksicitātes un

genotoksicitātes pētījums, izmantojot β talasēmijas peļu modeli. Šajā pētījumā nebija datu par toksicitāti, genotoksicitāti vai onkoģenēzi (tumorigenitāti) saistībā ar BB305 LVV integrāciju, un nebija datu par toksicitāti saistībā ar β^A -T87Q globīna veidošanos. Pēctransplantācijas BMC IVA neliecināja par noslieci uz integrāciju gēnos, kas klīniski saistīti (gamma-retrovirāliem vektoriem) ar klonālu dominanci vai leikozi, vai integrāciju šo gēnu tuvumā, un turklāt nebija datu par klonālu dominanci. Papildu pētījumi ar cilvēka CD34⁺ HCS, kas ievadītas pelēm ar imūndeficītu un mieloablāciju, neliecināja par toksicitāti, tumorigenitāti vai genotoksicitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cryostor CS5

Nātrija hlorīds

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Sasaldētā veidā: 1 gads $\leq -140^{\circ}\text{C}$ temperatūrā.

Pēc atkausēšanas: maksimāli 4 stundas istabas temperatūrā (20°C - 25°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt $\leq -140^{\circ}\text{C}$ temperatūrā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai.

Uzglabāt infūzijas maisu(-us) metāla kasetnē(-ēs).

Nesasaldēt atkārtoti pēc atkausēšanas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml fluoretilēnpropilēna infūzijas maiss(-i), katrs ievietots caurspīdīgā iepakojuma maisiņā un metāla kasetnē.

No ražošanas vietas Zynteglo piegādā uzglabāšanai iestādē, kur tiks veikta infūzija, ievietotu pārvadāšanai paredzētā kriokonteinerā, kurā var ietilpt vairākas metāla kasetnes, kas paredzētas vienam pacientam. Katra metāla kasetne satur vienu Zynteglo infūzijas maisu. Pacientam var būt nepieciešami vairāki infūzijas maisi.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Apstarošana var izraisīt zāļu inaktivāciju.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

- Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Zynteglo, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzības līdzekļi), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Sagatavošanās infūzijai

- Izņemiet katru metāla kasetni no šķidrā slāpekļa glabātuves un izņemiet katru infūzijas maisu no metāla kasetnes.
- Pārliedzieties, ka uz infūzijas maisa(-iem) norādīts Zynteglo nosaukums.

- Pārliecinieties, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta identifikācijas informācijai uz Zynteglo infūzijas maisa(-iem). Neveiciet Zynteglo infūziju, ja unikālā pacienta identifikācija uz infūzijas maisa neatbilst paredzētajam pacientam.
- Uzskaitiet visus infūzijas maisus un, izmantojot pievienoto zāļu sērijas informācijas lapu, pārliecinieties, ka uz katra infūzijas maisa norādītais sērijas derīguma termiņš nav beidzies.
- Pirms atkausēšanas un infūzijas katrs infūzijas maiss jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tas nav bojāts. Ja infūzijas maiss ir bojāts, ievērojiet vietējos norādījumus un nekavējoties sazinieties ar bluebird bio.

Atkausēšana un ievadīšana

- Atkausējiet Zynteglo 37 °C temperatūrā, izmantojot ūdens peldi vai sauso atkausēšanas metodi. Infūzijas maisa atkausēšana aizņem aptuveni 2 līdz 4 minūtes. Neveiciet zāļu atkausēšanu pārāk ilgi. Neatstājiet zāles bez uzraudzības un neiegremdējiet infūzijas pieslēgvietas ūdenī, ja atkausēšana notiek ūdens peldē.
- Pēc atkausēšanas saudzīgi samaisiet zāles, grozot rokās infūzijas maisu, lai tā saturs kļūtu viendabīgs. Noņemiet aizsargpārklājumu, lai atsegtu infūzijas maisa sterilo pieslēgvietu.
- Nodrošiniet pieeju zāļu infūzijas maisa ievadīšanai un veiciet infūziju saskaņā ar ievadīšanas vietā ievērotajām standarta procedūrām šūnu terapijas produktu ievadīšanai. Nelietojiet intravenozās sistēmas ar filtru vai infūzijas sūkni.
- Neņemiet zāļu paraugus, izvairieties no iedarbības uz zālēm vai to apstarošanas.
- Ievadiet katru Zynteglo infūzijas maisu intravenozas infūzijas veidā ne ilgāk kā 30 minūšu laikā. Ja paredzēts ievadīt vairākus infūzijas maisus, ievadiet katra infūzijas maisa saturu pilnībā, pirms sākat nākamā maisa atkausēšanu un infūziju.
- Veiciet Zynteglo infūziju, cik ātri vien iespējams, ne vēlāk par 4 stundām pēc atkausēšanas. Ievadīšanas beigās izskalojiet Zynteglo infūzijas maisu un sistēmu ar vismaz 50 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai pacientam ievadītu maksimāli daudz šūnu.

Norādījumi par zāļu likvidēšanu

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Rīkojoties ar neizmantotajām zālēm vai atkritumiem, jāievēro vietējās bioloģiskās drošības vadlīnijas. Visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Zynteglo (cietie un šķidrie atkritumi), jāpārstrādā un jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās bioloģiskās drošības vadlīnijas.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1367/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{GGGG. DD. mēnesis}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu> un {Dalībvalsts Aģentūras nosaukums (saite)} tīmekļa vietnē.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
VĀCIJA

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Zynteglo laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas par izglītojošās un kontrolētās izplatīšanas programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikācijas vidi, izplatīšanas modalitātes un visiem citiem programmas aspektiem ar dalībvalsts kompetento iestādi.

Izglītojošā un kontrolētās izplatīšanas programma ir vērsta uz informācijas nodrošināšanu par Zynteglo drošu lietošanu.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Zyntaglo tiek laists tirgū, visi veselības aprūpes speciālisti un pacienti/aprūpētāji, kas varētu parakstīt, izsniegt un/vai lietot Zynteglo, varētu piekļūt/tiktu nodrošināti ar turpmāko izglītojošo komplektu izplatīšanai ar profesionālo organizāciju starpniecību:

- izglītojošs materiāls ārstiem;
- informācijas komplekts pacientiem.

Izglītojošam materiālam ārstiem jāsatur

- Zāļu apraksts.
- Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem.
- Rokasgrāmata par rīkošanos un lietošanas veidu.
- **Rokasgrāmatai veselības aprūpes speciālistiem jāsatur turpmākie galvenie elementi**
 - Jāizskata brīdinājumi un piesardzības pasākumi par mobilizācijas līdzekļiem un mieloablatīvās kondicionēšanas līdzekli.
 - Ārstēšana ar Zynteglo klīniskajos pētījumos bija saistīta ar aizkavētu trombocītu ieaugšanu. Netika novērota korelācija starp asiņošanas nevēlamo blakusparādību (NB) biežumu un trombocītu ieaugšanas laiku. Jāveic piesardzības pasākumi saistībā ar asiņošanu kā trombocitopēnijas sekām. Pacienti jāinformē par asiņošanas notikumu risku, kas nav viegli identificējami, piemēram iekšēja asiņošana.
 - Teorētiski ārstēšana ar Zynteglo ir saistīta ar ievadītas mutāģenēzes risku, kas potenciāli var izraisīt ļaundabīgu audzēju. Visi pacienti jāinformē par leikozes pazīmēm, un tūlītēju vēršanos pēc medicīniskas palīdzības, ja novēro šīs pazīmes.
 - Lai nodrošinātu aferēzes materiāla pieņemšanu Zynteglo ražošanai, nepieciešams negatīvs seroloģiskais HIV tests.
 - Potenciālais reakcijas trūkums uz gēnu terapiju var izraisīt transfūzijas neatkarības zudumu vai palielinātu vajadzību pēc transfūzijas pacientiem, kas nesasniedza neatkarību no transfūzijas.
 - Visiem pacientiem jāsaņem ikgadējs pilnas asins analīzes un pilna hemoglobīna līmeņa monitorings, lai uzraudzītu, attiecīgi leikozī/limfomu un efektivitātes saglabāšanu.
 - Potenciāls īslaicīgs risks, ārstējot ar Zynteglo, ir neieaugšana, kas jāpārvalda ar glābšanas šūnu ievadīšanu.
 - Nepieciešamība izskaidrot un nodrošināt, ka pacienti saprot:
 - potenciālus riskus, ārstējot ar Zynteglo,
 - leikozes/limfomas pazīmes un kādi pasākumi jāveic,
 - pacienta rokasgrāmatas saturu,
 - nepieciešamību nēsāt līdzī pacienta brīdinājuma kartiņu un parādīt to katram veselības aprūpes speciālistam,
 - iesaistīšanos zāļu reģistrā.
 - Reģistra apjoms un pacientu iesaistīšana.
- **Rokasgrāmatai par rīkošanos un lietošanas veidu veselības aprūpes speciālistiem jāsatur turpmākie galvenie elementi**
 - Instrukcijas par Zynteglo saņemšanu un uzglabāšanu un Zynteglo pārbaudīšanu pirms lietošanas.
 - Instrukcijas par Zynteglo atkausēšanu.
 - Instrukcijas par aizsardzības aprīkojumu un izšļakstījušos zāļu apstrādi.

Informācijas komplektam pacientiem jāsatur

- Lietošanas instrukcija.
- Rokasgrāmata pacientam/aprūpētājam.
- Pacienta brīdinājuma kartiņa.

- **Rokasgrāmatai pacientam/aprūpētājam** jāsaturs turpmākā galvenā informācija
 - Teorētiski ārstēšana ar Zynteglo ir saistīta ar laundabīga audzēja attīstīšanās risku. Leikozes pazīmes un nepieciešamība steidzami saņemt medicīnisku palīdzību, ja novērojamas šīs pazīmes.
 - Pacienta brīdinājuma kartiņa un nepieciešamība nēsāt to līdzī, un pastāstīt ārstējošam veselības aprūpes speciālistam, ka viņš tiek ārstēts Zynteglo.
 - Potenciālais risks zaudēt reakciju uz gēnu terapiju var izraisīt transfūzijas neatkarības zaudēšanu vai palielināt transfūzijas nepieciešamību pacientiem, kas nerasniedza neatkarību no transfūzijas.
 - Ikgadējās novērošanas svarīgums.
 - Ārstēšana ar Zynteglo ir saistīta ar aizkavētas trombocītu ieaugšanas risku, kas var izraisīt palielinātu asiņošanas tendenci.
 - Asiņošanas pazīmes un simptomi, un nepieciešamība vērsties pie ārsta, ja novēro jebkādas neparastas vai ilgstošas asiņošanas pazīmes vai jebkādas citas būtiskas pazīmes.
 - Iesaistīšanās zāļu reģistrā.

- **Pacienta brīdinājuma kartiņai** jāsaturs turpmākā galvenā informācija
 - Informācija par aizkavētas trombocītu ieaugšanas risku, kas potenciāli var izraisīt asiņošanas, un teorētiskie riski.
 - Paziņojums, ka pacients ticis ārstēts ar gēnu terapiju un nedrīkst būt asins, orgānu, audu vai šūnu donors.
 - Paziņojums, ka pacients ticis ārstēts ar Zynteglo, ieskaitot sērijas numuru un ārstēšanas datumu(-s).
 - Sīkāka informācija par ziņošanu par nevēlamām blakusparādībām.
 - Informācija par iespējamu viltus pozitīvu rezultātu noteikumiem komerciāliem HIV testiem Zynteglo dēļ.
 - Kontaktinformācija veselības aprūpes speciālistiem papildu informācijas saņemšanai.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur Zynteglo tiek laists tirgū, būtu sistēma, kas paredzēta Zynteglo izplatīšanas kontrolei papildus kontroles līmenim, ko nodrošina rutīnas riska samazināšanas pasākumi. Pirms zāles tiek parakstītas, ražotas, izsniegtas un lietotas, jāizpilda turpmākās prasības

- Zynteglo būs pieejams tikai ar bluebird bio kvalificētu ārstniecības centru starpniecību, lai nodrošinātu pacienta šūnu un saražoto zāļu izsekojamību starp ārstējošo slimnīcu un ražošanas vietu. Ārstēšanas centru atlase tiks veikta, sadarbojoties ar valsts veselības aizsardzības iestādēm.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>Lai tālāk apstiprinātu pieņemšanas kritēriju atbilstību, RAĪ atkārtoti jāizvērtē pieņemšanas kritēriju atribūti saistībā ar potences testiem, izmantojot sēriju izlaides datus un klīniskos rezultātus pēc 20 pacientu, kas ārstēti ar komerciālām sērijām, 6 mēnešu novērošanas.</p>	<p>Starpposma ziņojums: katras gadskārtējās atjaunošanas reizē</p> <p>Kad 20 pacienti ir ārstēti, ar 6 mēnešu novērošanu</p>
<p>Pēcreģistrācijas drošuma un efektivitātes pētījums bez iejaukšanās: lai papildus raksturotu un kontekstualizētu Zynteglo ilgtermiņa drošumu un efektivitāti 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar transfūzijas atkarīgu β-talasēmiju (TAT), kam nav β^0/β^0 genotipa, RAĪ jāveic pētījums, kas pamatojas uz datiem no zāļu reģistra (REG-501) un lietošanas datiem pacientiem, kas ārstēti ar transfūzijām un/vai HLA saskaņotu alogēnu HSCT, no vispārzināma Eiropas reģistra kā salīdzinājuma grupu, un jāiesniedz pētījuma rezultāti.</p>	<p>Protokola iesniegšana: 2020. gada februārī</p> <p>Starpposma rezultāti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - katrā gadskārtējā atjaunošanas reizē - 2024. gada decembrī - 2034. gada decembrī <p>Galarezultāti: 2039. gada 4. ceturksnī</p>

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laikā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu Zynteglo drošumu un efektivitāti 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar transfūzijas atkarīgu β -talasēmiju (TAT), kam nav β^0/β^0 genotipa, RAĪ jāiesniedz starpposma un noslēguma dati par pētījumu HGB-207	Starpposma rezultāti: katras gadskārtējās atjaunošanas reizē Galarezultāti: 2012. gada decembris
Lai apstiprinātu Zynteglo drošumu un efektivitāti 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar transfūzijas atkarīgu β -talasēmiju (TAT), kam nav β^0/β^0 genotipa, RAĪ jāiesniedz starpposma un noslēguma dati par pacientiem ar smagu slimību bez β^0/β^0 genotipa, piemēram, IVS-I-110, kas iekļauti pētījumā HGB-212.	Starpposma rezultāti: katrā ikgadējās atjaunošanas reizē Galarezultāti: 2021. gada decembris
Lai apstiprinātu Zynteglo drošumu un efektivitāti 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar transfūzijas atkarīgu β -talasēmiju (TAT), kam nav β^0/β^0 genotipa, RAĪ jāiesniedz starpposma dati un 5 gadu novērošanas rezultāti par pētījumu LTF-303.	Starpposma rezultāti: katrā ikgadējās atjaunošanas reizē Galarezultāti: 2024. gada decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

METĀLA KASETNE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ šūnas/ml dispersija infūzijām

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Ģenētiski modificēta autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas, transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas kodē β^A-T87Q globīna gēnu, ar stiprumu $1,2-20 \times 10^6$ šūnas/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī Cryostor CS5 un nātrija hlorīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām.

20 ml

Skatīt sērijas informācijas lapu par infūziju maisu skaitu un CD34⁺ šūnām uz pacienta kg.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ≤-140°C temperatūrā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Uzglabāt infūzijas maisu(-s) metāla kasetnē(-s). Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas asins šūnas. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģiskās drošības vadlīnijām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/0/1/19/1367/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Pacienta ID
COI ID:
Uzvārds:
Vārds:
Dzimšanas datums:
DIN:
Sērija:
Maisa ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojama.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojama.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INFŪZIJAS MAISS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ šūnas/ml dispersija infūzijām
Autologas CD34⁺ šūnas, kas kodē β^{A-T87Q} globīna gēnu
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Pacienta ID
COI ID:
Uzvārds
Vārds:
Dzimšanas datums:
DIN:
Sērija:
Maisa ID:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Skatīt sērijas informācijas lapu par infūziju maisu skaitu un CD34⁺ šūnām uz pacienta kg.
20 ml

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ SĒRIJAS INFORMĀCIJAS LAPAS, KAS IEKĻAUTA SŪTĪJUMĀ VIENAM PACIENTAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Zynteglo ir ģenētiski modificēta autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas, transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas kodē β^{A-T87Q} globīna gēnu.

3. DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

INFORMĀCIJA PAR PACIENTU

Vārds (uzvārds, vārds):
Dzimšanas datums (DD/MMM/GGGG)
Svars pirmās savākšanas laikā (kg):
Pacienta ID

4. SĒRIJAS NUMURS, SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS, UN DERĪGUMA TERMIŅŠ

INFORMĀCIJA PAR PIEGĀDĀTO(-ĀM)SĒRIJU(-ĀM)

Sūtījumā ir iekļauta(-s) šāda(-s) ražotā(-s) sērija(-s)

Sērijas numurs / COI ID	Infūzijas maisu skaits	Maisa ID (Pirmais infūzijas maiss)	Maisa ID (Otrais infūzijas maiss)	Stiprums (× 10 ⁶ šūnas/ml)	CD34 ⁺ šūnas (× 10 ⁶ CD34 ⁺ šūnas)	Derīguma termiņš (DD/MM/GGGG)

5. ZĀĻU DEVA

Infūzijas maisu skaits kopā: __
Deva: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg

Zynteglo ieteicamā minimālā deva ir 5,0 × 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg.
Klīniskajos pētījumos tika ievadītas devas līdz 20 x 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg.

6. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

SAGLABĀJIET ŠO DOKUMENTU UN NODROŠINIET TĀ PIEEJAMĪBU ZYNTEGLO INFŪZIJAS LAIKĀ.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai autologai lietošanai.

7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

NORĀDĪJUMI UZGLABĀŠANAI UN LIETOŠANAI

Uzglabāt $\leq -140^{\circ}\text{C}$ temperatūrā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Glabājiet ZYNTEGLO infūzijas maisu(-s) metāla kasetnē(-s). Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas asins šūnas. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģiskās drošības vadlīnijām.

9. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS UN NUMURS

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

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/0/1/19/1367/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam vai aprūpētājam

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām Autologas CD34⁺ šūnas, kas kodē β^{A-T87Q} globīna gēnu

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Jums izsniegs **Pacienta brīdinājuma kartīti**, kas satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina par ārstēšanu ar Zynteglo. Pacienta brīdinājuma kartīti nepieciešams vienmēr nēsāt sev līdzī un parādīt to ārstam vai medmāsai, kad tiekaties ar viņiem, vai kad Jūs uzņemt slimnīcā.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Izlasiet Pacienta brīdinājuma kartīti rūpīgi un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zynteglo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Zynteglo lietošanas
3. Kā saņemt Zynteglo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zynteglo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zynteglo un kādam nolūkam to lieto

Zynteglo lieto, lai ārstētu nopietnu ģenētisku slimību, ko sauc par transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju (TAT), kas ietver slimību, ko parasti pazīst kā bēta talasēmiju, pacientiem kas ir 12 gadus veci vai vecāki. Cilvēkiem ar šo slimību organismā neveidojas pietiekami daudz hemoglobīna, olbaltumvielas, kas asinīs pārnēsā skābekli. Precīzāk sakot, cilvēkiem ar TAT gēna defekta dēļ organismā neveidojas pietiekami daudz hemoglobīna sastāvdaļas, ko sauc par bēta globīnu. Šī defekta dēļ cilvēkiem ar TAT veidojas anēmija un izdzīvošanai nepieciešamas biežas asins transfūzijas.

Zynteglo pieder pie zālēm, ko sauc par gēnu terapiju. Tās gatavo īpaši katram pacientam, izmantojot paša pacienta (sauktas arī par autologām) asins cilmes šūnas. Zynteglo iedarbojas, ievietojot šajās šūnās funkcionālas bēta globīna gēna kopijas, kā rezultātā pacienta organismā var izveidoties pietiekami daudz bēta globīna, lai palielinātu kopējā hemoglobīna līmeni, mazinātu anēmiju un ļautu pārnēsāt organismā lielāku skābekļa daudzumu. Tas samazina vai novērš vajadzību pēc asins transfūzijām.

2. Kas Jums jāzina, pirms Zynteglo lietošanas

Zynteglo nedrīkst ievadīt, ja:

- Jums ir alerģija pret jebkuru (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir grūtniecība vai Jūs barojat bērnu ar krūti;
- Jums ir bijusi ārstēšana ar gēnu terapiju, izmantojot Jūsu asins cilmes šūnas;
- Jums ir alerģija pret kādu no mobilizācijai un ķīmijterapijai izmantoto zāļu sastāvdaļām (skatīt 3. punktu);

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zynteglo saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Pirms ārstēšanas ar Zynteglo, Jūs saņemsiet zāles, kas zināmas kā mobilizācijas zāles, un ķīmijterapijas zāles (sīkāku informāciju par šīm zālēm, ieskaitot iespējamās blakusparādības, skatīt 3. un 4. punktā).

Pirms ārstēšanas ar Zynteglo Jūsu ārsts veiks analīzes, lai pārliecinātos, ka Jums nav sirds un aknu funkciju traucējumu un Jūs varat droši saņemt ārstēšanu ar Zynteglo.

Zynteglo gatavo īpaši Jums, no Jūsu paša asins cilmes šūnām.

Pēc ārstēšanas ar Zynteglo Jūs nekad vairs nevarēsiet nodot asinis, orgānus vai audus kā donors. Tas ir tāpēc, ka Zynteglo ir gēnu terapijas zāles.

Jauna gēna ievietošana Jūsu asins cilmes šūnu DNS teorētiski varētu izraisīt leikozi vai limfomu, lai gan Zynteglo klīniskajos pētījumos pacientiem nav ziņots par leikozes vai limfomas rašanos. Pēc ārstēšanas ar Zynteglo Jūs lūgs iekļaut reģistrā uz vismaz 15 gadiem, lai labāk izprastu Zynteglo ilglaicīgo iedarbību. Ilgtermiņa novērošanas periodā Jūsu ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas leikozes vai limfomas pazīmes.

Zynteglo ražošanas procesā izmantotas cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) daļas, kas ir izmainītas, lai nespētu izraisīt HIV infekciju. Modificēto vīrusu izmanto, lai ievietotu funkcionālu bēta globīna gēnu Jūsu asins cilmes šūnās. Lai gan šīs zāles neizraisa HIV infekciju, Zynteglo klātbūtne Jūsu asinīs var izraisīt viltus pozitīvu HIV testa rezultātu, izmantojot dažus komerciālus testus, kas “atpazīst” Zynteglo ražošanā izmantoto HIV daļu. Ja Jums pēc ārstēšanas konstatēts pozitīvs HIV tests, lūdzu, sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Pirms Zynteglo ievadīšanas Jūs saņemsiet ķīmijterapiju, lai noņemtu Jūsu esošās kaulu smadzenes. Ja pēc ķīmijterapijas Zynteglo nevar ievadīt vai ja Jūsu organismā nav notikusi modificēto cilmes šūnu pieņemšana, ārsts varētu Jums nozīmēt asins cilmes šūnu infūziju, izmantojot Jūsu paša šūnas, kas savāktas un uzglabātas pirms ārstēšanas sākuma (skatīt 3. punktu “Kā ievada Zynteglo”).

Pēc Zynteglo saņemšanas Jums var būt pazemināts trombocītu skaits asinīs. Tas nozīmē, ja Jums varētu būt asinsreces traucējumi un nosliece uz asiņošanu. Vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jums ir:

- galvas sasitums vai ievainojums;
- simptomi, kas varētu liecināt par iekšēju asiņošanu, piemēram, neparastas sāpes vēderā vai mugurā, vai spēcīgas galvassāpes;
- neparasti asinsizplūdumi vai asiņošana (piemēram, asinsizplūdumi bez traumām, asinis urīnā vai izkārnījumos, vemšana ar asinīm vai asins atklepošana).

Jūsu ārsts pastāstīs, kad Jums būs atjaunojies normāls trombocītu skaits.

Citas zāles un Zynteglo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jūs nedrīkstat lietot hidroksiurīnvielu (zāles asins traucējumu ārstēšanai) vai kādu no HIV infekcijas ārstēšanai paredzētajām zālēm vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas procedūras un vismaz 7 dienas pēc Zynteglo infūzijas (skatīt 3. punktu “Kā ievada Zynteglo”).

Jums ir jāpārtrauc lietot zāles, kas palīdz izvadīt dzelzi no organisma (tā saucamie helātu veidotāji: deferoksamīns, deferiprons un/vai deferazirokss), 7 dienas pirms ķīmijterapijas saistībā ar Zynteglo infūziju (skatīt 3. punktu “Kā ievada Zynteglo”). Jūsu ārsts dos norādījumus, vai un kad sākt šo zāļu lietošanu pēc Zynteglo infūzijas.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nepieciešams veikt jebkādu vakcināciju.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs esat sieviete, Jums veiks grūtniecības testu pirms mobilizācijas uzsākšanas, pirms ķīmijterapijas lietošanas un pirms ārstēšanas ar Zynteglo, lai apstiprinātu, ja Jums nav iestājusies grūtniecība.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu jāsāk izmantot efektīva kontracepcijas metode, sākot ar laiku pirms asins cilmes šūnu saņemšanas līdz vismaz 6 mēnešus pēc Zynteglo ievadīšanas. Drošas kontracepcijas metodes ietver intrauterīnu ierīci vai perorālu kontracepcijas līdzekli (pazīstami arī kā tablete) kombināciju ar prezervatīviem.

Ar Zynteglo ievietoto gēnu nav iespējams nodot bērniem. Jūsu bērniem saglabāsies risks pārmantot no Jums bēta globīna gēnu.

Jūs nedrīkstat saņemt Zynteglo, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Zynteglo sastāvdaļas var izdalīties cilvēka pienā.

Pēc ķīmijterapijas zāļu lietošanas pastāv iespēja, ka Jūs zaudēsiet spēju ieņemt bērnu vai kļūt par tēvu. Ja raizējaties par iespēju ieņemt bērnu nākotnē, Jums jāpārrunā tas ar ārstu pirms ārstēšanas. Opcijas var ietvert reproduktīvā materiāla nodošanu glabāšanai audu bankā, lai izmantotu vēlāk. Vīriešiem tā var būt sperma vai sēklinieka audi. Sievietēm tās var būt olšūnas (ocīti) vai olnīcu audi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zynteglo neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 391 -1564 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 20 -78 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā saņemt Zynteglo

Zynteglo saņem vēnā pilienu (infūzijas) veidā. To var saņemt tikai specializētā slimnīcā un ar TAT slimu pacientu ārstēšanā, kaulu smadzeņu transplantēšanā un gēnu terapijas zāļu lietošanā pieredzējis ārsts.

Zynteglo iespējams izgatavot tikai tādā gadījumā, ja no Jūsu asinīm var iegūt pietiekami daudz noteikta veida asins cilmes šūnu (CD34⁺ asins cilmes šūnas). Aptuveni 2 mēnešus pirms ārstēšanas ar Zynteglo Jūs saņemsiet mobilizācijas zāles, kas veicinās asins cilmes šūnu pārvietošanos no kaulu smadzenēm asinsritē. Pēc tam iespējams iegūt asins cilmes šūnas, izmantojot iekārtu, kas atdala asins sastāvdaļas (aferēzes iekārta). Iespējams, būs nepieciešama vairāk nekā 1 diena, lai iegūtu pietiekami daudz asins cilmes šūnu Zynteglo izgatavošanai un šūnu rezerves uzglabāšanai gadījumiem, ja Zynteglo nevar ievadīt vai tas neiedarbojas.

Laiks	Kas notiek	Kāpēc
Aptuveni 2 mēnešus pirms Zynteglo infūzijas	Saņemsiet mobilizācijas zāles	Lai pārvietotu Jūsu asins cilmes šūnas no kaulu smadzenēm asinsritē.
Aptuveni 2 mēnešus pirms Zynteglo infūzijas	Paņem asins cilmes šūnas	Lai izgatavotu Zynteglo un nodrošinātu šūnas rezervei, ja nepieciešams.
Vismaz 6 dienas pirms Zynteglo infūzijas	4 dienas slimnīcā ievada ķīmijterapijas zāles	Lai sagatavotu Jūsu kaulu smadzenes ārstēšanai ar Zynteglo.
Sākas ārstēšana ar Zynteglo	Zynteglo ievada pilienu (infūzijas) veidā vēnā. Tas notiks slimnīcā, un katra infūzijas maisa ievadīšana aizņems mazāk par 30 minūtēm. Infūzijas maisu skaits pacientiem var būt dažāds.	Lai pievienotu Jūsu kaulu smadzenēm asins cilmes šūnas, kas satur funkcionējošas bēta-globīna kopijas.
Pēc Zynteglo infūzijas	Jūs būsiet slimnīcā aptuveni 3-6 nedēļas	Lai atveseļotos un būtu mediķu uzraudzībā, līdz ārsts izlems, ka ir droši izrakstīt Jūs no slimnīcas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas Zynteglo klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības ir saistītas ar mobilizāciju un asins cilmes šūnu iegūšanu vai ķīmijterapijas zālēm, kas nepieciešamas Jūsu kaulu smadzeņu sagatavošanai pirms ārstēšanas ar Zynteglo.

Jums ir jāpārrunā ar ārstu iespējamās blakusparādības saistībā ar mobilizācijai un ķīmijterapijai paredzēto zāļu lietošanu. Tāpat Jums ir jāizlasa šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Mobilizācija un asins cilmes šūnu paņemšana

Lielākoties šīs blakusparādības novēro ārstēšanas/procedūras laikā vai pāris dienu laikā pēc mobilizācijas un asins cilmes šūnu savākšanas procedūras, tomēr blakusparādības var izpausties arī vēlāk. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja blakusparādības ir smagi izteiktas vai nopietnas.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts trombocītu skaits asinīs, kas var izraisīt asinsreces traucējumus;
- sāpes kaulos;
- nejutīgums un sāpes plaukstās un pēdās;
- slikta dūša;
- galvassāpes;
- pazemināts kalcija līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana;
- pazemināts skābekļa līmenis asinīs;
- zems asinsspiediens;
- vēdersāpes;
- sāpes mugurā;
- kaulu vai muskuļu sāpes;
- sāpes vai diskomforta sajūta krūšu kurvī;

- citas sāpes;
- uzbudinājums;
- neparasti asins analīzes rezultāti (magnija un kālija līmeņa samazināšanās, pārāk daudz citrāta vai balto asins šūnu skaita palielināšanās);
- neparasts sirds ritms;
- zilumi, asiņošana vai sāpes no katetra vai injekcijas vietā;
- reakcija injekcijas vietā;
- zilumi;
- reibonis, nogurums;
- galvas diskomforts;
- pārmērīga svīšana;
- gripai līdzīga slimība;
- lūpu pietūkums;
- roku, pēdu vai mutes tirpšana vai nejutīgums;
- drudzis;
- izsitumi;
- palielināta liesa, kas var izraisīt sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē vai kreisajā plecā;
- vemšana.

Ķīmijterapijas zāles

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no minētajām blakusparādībām pēc ķīmijterapijas zāļu lietošanas. Parasti tās novēro dažās pirmajās dienās un pāris nedēļās pēc ķīmijterapijas zāļu lietošanas, tomēr blakusparādības var izpausties arī daudz vēlāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Sāpes labajā paribē, acu vai ādas dzelte, strauja pieņemšanās svarā, roku un kāju tūska, vēdera palielināšanās apjomā un apgrūtināta elpošana. Šīs pazīmes var liecināt par smagu aknu bojājumu, ko sauc par aknu vēnu oklūziju.
- Ilgstoša asiņošana vai asiņošana bez redzama iemesla, piemēram, deguna asiņošana, smaganu asiņošana vai maksts asiņošana.

Citas iespējamās blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja blakusparādības ir smagi izteiktas vai nopietnas.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits, dažkārt noris kopā ar drudzi;
- paaugstināts noteiktu enzīmu līmenis asinīs, kas var norādīt uz aknu darbības traucējumiem;
- samazināts trombocītu skaits asinīs, kas var izraisīt asinsreces traucējumus;
- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki;
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējumi, caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- drudzis;
- mutes sāpīgums;
- rīkles iekaisums;
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā, kas var norādīt uz zemu kalcija, zemu kālija, zemu magnija, zemu nātrija, zemu fosfāta līmeni, proteīna samazināšanos vai albumīna samazināšanos;
- tumši plankumi uz ādas;
- taisnās zarnas apvidus sāpīgums;
- miega traucējumi;
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- nogurums;
- ādas nieze.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- dzīvību apdraudoša iekaisīga atbildes reakcija uz infekciju, kas noris ar samazinātu balto asins šūnu skaitu;
- infekcijas, kas var izraisīt karstumus, drebuļus vai svīšanu;
- vēdera uzpūšanās;
- palielināta liesa;
- elpošanas grūtības;
- vēdersāpes;
- asiņošana vai asinsizplūdumi;
- asinis urīnā;
- neliels plīsums audos ap anālo atveri;
- reibonis, līdzsvara traucējumi vai sajūta, ka apkārtējā vide griežas;
- trauksme;
- pozitīvs aspergilozes (sēnītes izraisītas plaušu slimības) tests;
- sirds ritma izmaiņas un traucējumi;
- sāpes mugurā, kaulos, ādā, ekstremitātēs, anālās atveres apvidū vai muskuļos;
- grēmas;
- žultspūšļa iekaisums;
- žultsakmeņi;
- klepus;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- rīšanas traucējumi;
- sejas pietūkums;
- aukstuma sajūta;
- liekais ūdens organismā;
- matu folikulu iekaisums vai infekcija;
- no plaušām izplūstošā gaisa ātruma samazināšanās;
- diskomforta sajūta vēderā ar sliktu dūšu un vemšanu;
- kuņģa-zarnu trakta gļotādas iekaisums;
- smaganu slimība;
- hemoroīdi;
- žagas;
- zems asinsspiediens;
- pazemināta ķermeņa temperatūra;
- pazemināts skābekļa līmenis asinīs;
- ādas un acu dzelte;
- balsenes sāpes;
- nogurums;
- kuņģa-zarnu trakta gļotādas sāpīgums un pietūkums no mutes dobuma līdz anālai atverei (mukozīts);
- neregulāras mēnešreizes;
- olnīcu funkcijas zudums;
- priekšlaicīga menopauze;
- zemādas asinsizplūdumu izraisīti plankumi uz ādas;
- ādas krāsas izmaiņas, pūtītes vai ādas pigmentācijas traucējumi;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās vai pleiras dobumā;
- sausa, niezoša āda;
- sausas lūpas;
- izsitumi ar čūliņu veidošanos, dažreiz ar strutām;
- iekaisīgi ādas bojājumi;
- ādas nobrāzums/skrambas;
- sviedru dziedzeru slimības;
- asins pārliešanas reakcija;

- ķermeņa masas samazināšanās;
- aknu funkcionālo testu novirzes;
- paaugstināta hemoglobīna koncentrācija šūnās;
- pazemināts magnija, kalcija, kālija, fosfātu, albumīna, nātrija līmenis asinīs;
- pārāk skāba vide organismā nieru darbības traucējumu rezultātā;
- palielināts vai samazināts balto asins šūnu skaits;
- pazemināts nenobriedušu (nepilnīgi attīstītu) sarkano asins šūnu skaits;
- paaugstināts vai pazemināts olbaltuma līmenis asinīs;
- paaugstināts sievišķo hormonu līmenis;
- pazemināts testosterona līmenis.

Zynteglo

Lielākoties blakusparādības novēro ārstēšanas ar Zynteglo laikā vai pāris dienu laikā pēc ārstēšanas, tomēr blakusparādības var izpausties arī vēlāk. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja blakusparādības ir smagi izteiktas vai nopietnas.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts trombocītu skaits asinīs, kas var izraisīt asinsreces traucējumus;
- elpas trūkums;
- sāpes krūšu kurvī, kas nav saistītas ar sirds slimību;
- sāpes vēderā;
- piesarkums (ādas apsārtums un karstuma sajūta);
- sāpes kājās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zynteglo

Šī informācija ir paredzēta tikai ārstiem.

Tā kā šīs zāles ievadīs kvalificēti ārsti, viņi atbild par pareizu zāļu uzglabāšanu pirms zāļu lietošanas un tās laikā, kā arī par pareizu zāļu iznīcināšanu.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma marķējuma un infūzijas maisa marķējuma.

Uzglabāt temperatūrā $\leq -140^{\circ}\text{C}$ līdz vienam gadam. Neatkausēt zāles, kamēr tās nav gatavas lietošanai. Pēc atkausēšanas uzglabāt istabas temperatūrā (20°C - 25°C) un izlietot 4 stundu laikā.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas asins šūnas. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģiskās drošības vadlīnijām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zynteglo satur

- Zynteglo aktīvā, viela sastāv no Jūsu paša asins cilmes šūnām, kas satur funkcionālas bēta globīna gēna kopijas un kuru daudzums asinīs ir nosakāms. Koncentrācija ir $1,2-20 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas (asins cilmes šūnas) mililitrā.
- Citas sastāvdaļas ir šķīdums sasaldēto šūnu saglabāšanai un nātrijs hlorīds. Nātrija saturu skatiet 2. punktā.

Zynteglo ārējais izskats un iepakojums

Zynteglo ir dzidra vai viegli duļķaina, bezkrāsaina līdz dzeltena vai sāra šūnu dispersija, kas piegādāta vienā vai vairākos caurspīdīgos infūzijas maisos, kas katrs ievietots caurspīdīgā iepakojuma maisiņā un noslēgtā metāla kasetnē.

Jūsu vārds un dzimšanas datums, kā arī kodēta pacienta informācija Jūsu identificēšanai ir norādīti uz katra infūzijas maisa un katra metāla konteīnera.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nīderlande

medinfo@bluebirdbio.com

Ražotājs

apceth Biopharma GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0890 181 0702)

France

bluebird bio (France) SAS

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél / Tel / Тел / Tlf / Τηλ / Sími / Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Italia

bluebird bio (Italy) Srl

Tel: +39 029 475 9755 (0800 728 026)

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu> un {Dalībvalsts Aģentūras nosaukums (saite)} tīmekļa vietnē.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Zynteglo tiek piegādāts no ražošanas vietas uz infūzijas centra uzglabāšanas vietu pārvadāšanai paredzētā kriokonteinerā, kurā var ietilpt vairākas metāla kasetnes, kas paredzētas vienam pacientam. Katra metāla kasetne satur vienu Zynteglo infūzijas maisu. Pacientam var būt nepieciešami vairāki infūzijas maisi. Infūzijas maiss(-i) jāuzglabā metāla kasetnē(-s), līdz tas ir gatavs atkausēšanai un lietošanai.

Pārliedzinieties, ka uz infūzijas maisa(-iem) norādīts Zynteglo nosaukums. Pirms infūzijas pārliedzinieties, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Zynteglo infūzijas maisa(-iem) un metāla kasetnes(-ēm). Uzskaitiet visus infūzijas maissus un, izmantojot pievienoto Zāļu sērijas informācijas lapu, pārliedzinieties, ka uz katra Zynteglo infūzijas maisa norādītais sērijas derīguma termiņš nav beidzies.

Pirms atkausēšanas un infūzijas katrs infūzijas maiss jāpārbauda, lai pārliedzinātos, ka tas nav bojāts. Ja infūzijas maiss ir bojāts, ievērojiet vietējās bioloģiskās drošības vadlīnijas un nekavējoties sazinieties ar bluebird bio.

Zynteglo ir paredzēts tikai autologai lietošanai.

Pēc ārējā metāla konteineru uzmanīgas noņemšanas katrs infūzijas maiss jāatkausē 37 °C temperatūrā, izmantojot ūdens peldi vai sauso atkausēšanas metodi, aptuveni 2–4 minūtes. Neveiciet zāļu atkausēšanu pārāk ilgi. Neatstājiet zāles bez uzraudzības un neiegremdējiet infūzijas pieslēgvietas ūdenī, ja atkausēšana notiek ūdens vannā. Pēc atkausēšanas saudzīgi samaisiet zāles, grozot rokās infūzijas maisu, lai tā saturs kļūtu viendabīgs. Noņemiet aizsargpārklājumu, lai atsegtu infūzijas maisa sterilo pieslēgvietu. Nodrošiniet pieeju infūzijas maisa ievadīšanai un veiciet infūziju saskaņā ar ievadīšanas vietā ievērotajām standarta procedūrām šūnu terapijas produktu ievadīšanai. Nelietojiet intravenozās sistēmas ar filtru vai infūzijas sūkni. Neņemiet zāļu paraugus, izvairieties no iedarbības uz zālēm vai to apstarošanas.

Ievadiet katru infūzijas maisu intravenozas infūzijas veidā ne ilgāk kā 30 minūšu laikā. Ja paredzēts ievadīt vairākus infūzijas maissus, ievadiet katra infūzijas maisa saturu pilnībā, pirms sākat nākamā maisa atkausēšanu un infūziju.

Zynteglo nedrīkst atkārtoti sasaldēt. Infūzija jāveic, cik ātri vien iespējams, ne vēlāk par 4 stundām pēc atkausēšanas.

Izskalojiet Zynteglo, kas palicis infūzijas maisā un pievienotajās caurulēs ar vismaz 50 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai pacientam ievadītu maksimāli daudz šūnu.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Rīkojoties jāievēro vietējās bioloģiskās drošības vadlīnijas, kas paredzētas šādām zālēm.

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Zynteglo, jāievēro standarta piesardzības pasākumi (cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzības līdzekļi), lai izvairītos no infekcijas slimību pārnesēšanas.

Darba virsmas un materiāli, kas, iespējams, ir nonākuši saskarē ar Zynteglo, jādezinficē ar virīcīdu dezinfekcijas līdzekli saskaņā ar ražotāja norādījumiem. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģiskās drošības vadlīnijām.

IV PIELIKUMS

**EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR
NOSACĪJUMIEM**

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.