

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynteglo  $1.2-20 \times 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1. Deskrizzjoni ġenerali

Popolazzjoni arrikkita biċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi modifikati ġenetikament li fiha ċelluli staminali ematopojetici (HSC) trasdotti b'vettur lentivirali (LVV) li jikkodifika l- $\beta^A-T87Q$ -gene globina.

### 2.2. Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Il-prodott lest huwa magħmul minn borża waħda tal-infużjoni jew aktar li fihom dispersjoni ta'  $1.2-20 \times 10^6$  ċelluli/mL sospiżi f'soluzzjoni krijopreservattiva. Kull borża tal-infużjoni fiha madwar 20 mL ta' Zynteglo.

L-informazzjoni kwantitattiva rigward is-saħħa, iċ-ċelluli CD34<sup>+</sup>, u d-doża għall-prodott mediċinali hija pprovduta fil-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott. L-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott hija inkluża fl-għatu tal-cryoshipper użat għat-trasport ta' Zynteglo.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull doża fiha 391-1564 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

Dispersjoni ċara sa ftit imdardra, bla kulur sa safra jew roża.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zynteglo huwa indikat għall-kura ta' pazjenti ta' 12-il sena u ikbar b'talassemija  $\beta$  dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) li m'għandhomx ġenotip  $\beta^0/\beta^0$ , li għalihom huwa xieraq it-trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSC) iżda donatur ta' HSC relatat mal-antigen tal-lewkoċit uman (HLA) imqabbel ma jkunx disponibbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### 4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zynteglo għandu jingħata f'ċentru ta' kura kkwalifikat minn tabib(tobba) b'esperjenza fit-trapjant ta' HSC u fil-kura ta' pazjenti b'TDT.

Il-pazjenti huma mistennija li jirreġistraw f' reġistru u jkunu segwiti fit-tul fir-reġistru sabiex wiehed jifhem aħjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Zynteglo.

### Požoloġija

Id-doża rakkomandata minima ta' Zynteglo hija  $5.0 \times 10^6$  ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg. Fi studji kliniċi ngħataw doži sa  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg. Id-doża minima rakkomandata hi l-istess għall-adulti u għall-adolexxenti ta' 12-il sena jew iżjed.

Zynteglo huwa maħsub għal użu awtologu (ara sezzjoni 4.4) u għandu jingħata darba biss.

### *Mobilizzazzjoni u aferesi*

Il-pazjenti huma meħtieġa jgħaddu minn mobilizzazzjoni ta' HSC segwita minn aferesi biex jiksbu ċelluli staminali CD34<sup>+</sup> għall-manifattura ta' prodotti mediċinali (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-kors ta' mobilizzazzjoni użat fi studji kliniċi).

In-numru ta' mira minimu ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> li għandhom jingābru huwa  $12 \times 10^6$  ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg. Jekk id-doża minima ta' Zynteglo ta'  $5.0 \times 10^6$  ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg ma tiġix sodisfatta wara l-manifattura tal-prodott mediċinali inizjali, il-pazjent jista' jgħaddi minn ċiklu wiehed addizzjonali jew aktar ta' mobilizzazzjoni u aferesi, separati b'mill-inqas 14-il jum, sabiex jikseb aktar ċelluli għal manifattura addizzjonali.

Hija meħtieġa kollezzjoni ta' backup ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> staminali ta' mill-inqas  $1.5 \times 10^6$  ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg (jekk miġbura bl-aferesi) jew  $>1.0 \times 10^8$  TNC/kg (jekk miġbura bil-ħsad tal-mudullun). Dawn iċ-ċelluli għandhom jingābru mill-pazjent u jkunu krijopreservati qabel il-kondizzjonament majeloablattiv u l-infużjoni b'Zynteglo. Tista' tkun meħtieġa kollezzjoni ta' back-up għal kura ta' salvataġġ jekk ikun hemm: 1) kompromess ta' Zynteglo wara l-bidu ta' kondizzjonament majeloablattiv u qabel l-infużjoni ta' Zynteglo, 2) falliment primarju tat-trapjant, jew 3) telf tat-trapjant wara infużjoni b'Zynteglo (ara sezzjoni 4.4).

### *Kondizzjonament minn qabel il-kura*

It-tabib li qed jikkura għandu jikkonferma li t-trapjant HSC huwa xieraq għall-pazjent qabel jinbeda l-kondizzjonament majeloablattiv (ara sezzjoni 4.4).

Kondizzjonament majeloablattiv sħiħ irid jingħata qabel l-infużjoni ta' Zynteglo (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-kors majeloablattiv użat fi studji kliniċi). Huwa rakkomandat li l-pazjenti jzommu l-emoglobina (Hb)  $\geq 11$  g/dL għal 30 jum qabel il-kondizzjonament majeloablattiv. Il-kelazzjoni tal-ħadid għandha titwaqqaf mill-inqas 7 ijiem qabel il-kondizzjonament majeloablattiv. Hija rakkomandata profilassi għall-marda veno-okklussiva tal-fwied (VOD, hepatic veno-occlusive disease). Skont l-aġent tal-kondizzjonament majeloablattiv mogħti, għandha tiġi kkunsidrata profilassi għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-kors ta' profilassi użat fi studji kliniċi).

Il-kondizzjonament majeloablattiv m'għandux jibda sakemm is-sett komplut ta' borża (boroż) tal-infużjoni li jikkostitwixxi d-doża ta' Zynteglo jkun ġie riċevut u maħżun fis-sit tal-għoti, u d-disponibbiltà tal-ġbir ta' back-up tkun ikkonfermata.

### *Għoti ta' Zynteglo*

Ara l-Metodu ta' kif għandu jingħata hawn taħt u sezzjoni 6.6 għal dettalji dwar l-għoti u l-immaniġġjar ta' Zynteglo.

### *Wara l-għoti ta' Zynteglo*

Kwalunkwe prodott tad-demem meħtieġ fl-ewwel 3 xhur wara l-infużjoni ta' Zynteglo għandu jiġi rradjat.

Bidu mill-ġdid tal-kelazzjoni tal-ħadid wara l-infużjoni ta' Zynteglo jista' jkun meħtieġ u għandu jkun ibbażat fuq il-prassi klinika (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Il-flebotomija tista' tintuża minflok kelazzjoni tal-ħadid, meta jkun xieraq.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Zynteglo ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom >65 sena. Trapjant ta' HSC irid ikun xieraq għal pazjent b'TDT li jkun ikkurat b'Zynteglo (ara sezzjoni 4.4). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Zynteglo ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal indeboliment tal-kliwi definiti bħala tneħħija tal-kreatinina  $\leq 70$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> biex jiġi żgurat li t-trapjant HSC huwa xieraq. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

##### *Indeboliment tal-fwied*

Zynteglo ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal indeboliment tal-fwied biex jiġi żgurat li t-trapjant ta' HSC huwa xieraq (ara sezzjoni 4.4). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zynteglo fit-tfal li għandhom <12-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa.

##### *Pazjenti seropożittivi għall-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) jew għall-virus T-limfotropiku uman (HTLV, human T-lymphotropic virus)*

Zynteglo ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom HIV-1, HIV-2, HTLV-1, jew HTLV-2. Test seroloġiku negattiv għall-HIV huwa neċessarju biex tiġi żgurata l-aċċettazzjoni tal-materjal tal-aferesi għall-manifattura ta' Zynteglo. Materjal tal-aferesi minn pazjenti li jittestjaw pożittiv għall-HIV mhux se jiġi aċċettat għall-manifattura ta' Zynteglo.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Zynteglo huwa għal użu ġol-vini biss (ara sezzjoni 6.6 għad-dettalji kollha dwar il-proċess tal-għoti).

Wara li jitlesta l-kors ta' 4 ijiem ta' kondizzjonament majeloablattiv, irid ikun hemm perjodu ta' washout minimu ta' 48 siegħa qabel l-infużjoni ta' Zynteglo.

Qabel l-infużjoni, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża (boroż) tal-infużjoni ta' Zynteglo. In-numru totali ta' boroż tal-infużjoni li għandhom jingħataw għandu jkun ikkonfermat ukoll mal-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (ara sezzjoni 4.4).

L-infużjoni ta' Zynteglo għandha titlesta kemm jista' jkun malajr u mhux aktar tard minn 4 sigħat wara li jinħall. Kull borża tal-infużjoni għandha tingħata f'inqas minn 30 minuta. Fil-każ li tkun ipprovduta aktar minn borża tal-infużjoni waħda, għandhom jingħataw il-boroż kollha tal-infużjoni. Il-volum kollu ta' kull borża tal-infużjoni għandu jkun infuż.

Proċeduri standard għall-immaniġġjar tal-pazjent wara trapjant HSC għandhom jiġu segwiti wara l-infużjoni ta' Zynteglo.

### **4.3. Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Kura preċedenti bit-terapija tal-gene HSC.

Għandhom jiġu kkunsidrati kontraindikazzjonijiet għall-aġenti ta' mobilizzazzjoni u l-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv.

#### **4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tat-traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażata fuq iċ-ċelluli.

##### Ġenerali

Twissijiet u prekawzjonijiet tal-aġenti ta' mobilizzazzjoni u tal-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv għandhom jiġu kkunsidrati.

Pazjenti kkurati b'Zynteglo m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti jew ċelluli għat-trapjant fi kwalunkwe hin fil-futur. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Karta ta' Twissija tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara l-kura.

##### Riskji assoċjati ma' TDT u ammont eċċessiv ta' haċid

Pazjenti b'TDT jesperjenzaw ammont eċċessiv ta' haċid minħabba trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm (RBC) li jistgħu jwasslu għal ħsara tal-organu aħhari. Trapjant ta' HSC b'kondizzjonament majeloablattiv mhuwiex adattat għal pazjenti b'TDT li għandhom evidenza ta' żieda ta' haċid gravi fil-qalb jiġifieri, pazjenti b' $T2^* < 10$  msec kardijaċi permezz ta' immaġni b'reżonanza manjetika (MRI). MRI tal-fwied għandu jsir fuq il-pazjenti kollha qabel il-kondizzjonament majeloablattiv. Huwa rakkomandat li pazjenti b'riżultati tal-MRI li juru kontenut ta' haċid fil-fwied  $\geq 15$  mg/g issirillhom bijopsija tal-fwied għal aktar evalwazzjoni. Jekk il-bijopsija tal-fwied turi fibrozi li tgħaqqad, ċirrozi, jew epatite attiva, trapjant ta' HSC b'kondizzjonament majeloablattiv mhuwiex xieraq.

##### Riskju ta' onkoġeneżi inserzjali

Ma ġew irrappurtati l-ebda każijiet ta' lewkimja jew limfoma fi studji kliniċi b'Zynteglo f'pazjenti b'TDT. M'hemm l-ebda rapport ta' mutaġeneżi inserzjali medjata mill-LVV li tirriżulta f'onkoġeneżi. Madankollu, hemm riskju teoretiku ta' lewkimja jew limfoma wara kura b'Zynteglo.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull sena għal-lewkimja jew il-limfoma (inkluż b'għadd sħiħ tad-demm) għal 15-il sena wara l-kura b'Zynteglo. Jekk tinstab lewkimja jew limfoma fi kwalunkwe pazjent li rċieva Zynteglo, għandhom jingabru kampjuni tad-demm għall-analiżi tas-sit ta' integrazzjoni.

##### Ittestjar seroloġiku

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu ttestjati għal HIV-1/2 u HTLV-1/2 qabel il-mobilizzazzjoni u l-aferesi sabiex tiġi żgurata l-aċċettazzjoni tal-materjal ta' aferesi għall-manifattura ta' Zynteglo (ara sezzjoni 4.2).

##### Interfereza ma' ttestjar tal-HIV

Huwa importanti li wieħed jinnota li l-pazjenti li rċieva Zynteglo x'aktarx li jittestjaw pożittivi permezz ta' assaġġi ta' reazzjoni katina bil-polimerazi (PCR) għall-HIV minħabba l-inserzjoni

provirus LVV, li jirriżultaw f'test pożittiv falz għall-HIV. Għalhekk, pazjenti li rċivew Zynteglo m'għandhomx jiġu skrinjati għal infezzjoni bl-HIV permezz ta' assaġġ ibbażat fuq il-PCR.

#### Falliment tat-trapjant kif imkejjejl biż-żieda fl-għadd tan-newtrofili

Il-kura b'Zynteglo tinvolvi l-infużjoni u t-trapjant ta' HSCs ta' CD34<sup>+</sup> li ġew modifikati ġenetikament *ex vivo* b'LVV. Fi provi kliniċi, it-trapjant tal-mudullun irnexxa fil-pazjenti kollha, kif imkejjejl biż-żieda fl-għadd tan-newtrofili (N=42). It-trapjant tan-newtrofili seħħ bħala medjan (min, mass) f'Jum 19.5 (13, 38) wara l-infużjoni tal-prodott mediċinali. Nuqqas fiż-żieda fl-għadd tan-newtrofili huwa riskju għal żmien qasir iżda potenzjalment gravi, definit bħala nuqqas li jinkisbu 3 għadd ta' newtrofili assoluti konsekuttivi (ANC)  $\geq 500$  ċelluli/ $\mu$ L miksuba f'jiem differenti sa Jum 43 wara l-infużjoni ta' Zynteglo. Pazjenti li jesperjenzaw falliment fiż-żieda fl-għadd tan-newtrofili għandhom jirċievu kura ta' salvataġġ bil-kollezzjoni back-up (ara sezzjoni 4.2).

#### Trapjant tal-plejtlits imdewwem

It-trapjant tal-plejtlits huwa definit bħala 3 valuri konsekuttivi tal-plejtlits  $\geq 20 \times 10^9/L$  miksuba f'jiem differenti wara l-infużjoni b'Zynteglo, mingħajr trasfużjonijiet tal-plejtlits mogħtija għal 7 jiem immedjatement qabel u matul il-perjodu ta' evalwazzjoni. Pazjenti b'TDT ikkurati b'Zynteglo li kisbu trapjant tal-plejtlits kellhom trapjant tal-plejtlits medjan (min, mass) f'Jum 41.0 (19, 191) fi provi kliniċi (N=39). Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni bejn l-inċidenza ta' fsada u t-trapjant tal-plejtlits imdewwem. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-riskju ta' fsada sakemm jinkiseb l-irkupru tal-plejtlits. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tromboċitopenija u għal fsada skont linji gwida standard. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat skont il-ġudizzju mediku sakemm jinkisbu t-trapjant tal-plejtlits u l-irkupru tal-plejtlits. Determinazzjoni tal-għadd taċ-ċelluli tad-demem u ttestjar xieraq ieħor għandhom jiġu kkunsidrati fil-pront kull meta jinholqu sintomi kliniċi li jissuġġerixxu fsada.

#### Użu antiretrovirali u ta' hydroxyurea

Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu mediċini antiretrovirali jew hydroxyurea minn mill-inqas xahar qabel il-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 jiem wara l-infużjoni ta' Zynteglo (ara sezzjoni 4.5). Jekk pazjent jeħtieġ antiretrovirali wara espożizzjoni għall-HIV/HTLV, il-bidu tal-kura b'Zynteglo għandu jiġi mdewwem sakemm tkun twettqet analiżi tal-HIV western blot u t-tagħbija virali wara 6 xhur wara l-espożizzjoni.

#### Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 391-1564 mg ta' sodium għal kull doża, ekwivalenti għal 20 sa 78% tat-teħid massimu ta' kuljum rakkomandat mill-WHO ta' 2 g ta' sodium għal persuna adulta.

### **4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu prodotti mediċinali antiretrovirali jew hydroxyurea minn mill-inqas xahar qabel il-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 jiem wara l-infużjoni ta' Zynteglo (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet mediċinali bejn kelaturi tal-ħadid u l-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv għandhom jiġu kkunsidrati. Il-kelaturi tal-ħadid għandhom jitwaqqfu 7 jiem qabel ma jinbeda l-kondizzjonament. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għall-kelatur tal-ħadid u l-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv għandu jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet rigward l-għoti flimkien ma' sottostrati ta' CYP3A.

Xi kelaturi tal-ħadid huma majelosoppressivi. Wara l-infużjoni ta' Zynteglo, evita l-użu ta' dawn il-kelaturi tal-ħadid għal 6 xhur. Jekk il-kelazzjoni tal-ħadid hija meħtieġa, ikkunsidra l-għoti ta' kelaturi tal-ħadid mhux majelosoppressivi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Ma twettaq l-ebda studju kliniku formali ta' interazzjoni. Zynteglo mhux mistenni li jinteraġixxi mal-familja ta' enzimi jew trasportaturi tal-medicina taċ-ċitokromu epatiku P-450.

M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-użu ta' aġenti li jstimulaw l-eritropoezi f'pazjenti kkurati b'Zynteglo.

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali hajjin waqt jew wara kura b'Zynteglo ma gietx studjata.

#### **4.6. Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-espożizzjoni biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni preċiża dwar it-tul ta' kontraċezzjoni wara trattament b'Zynteglo. Nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel li jistgħu jnissu t-tfal għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli (apparat ġewwa l-utru jew kombinazzjoni ta' kontraċezzjoni ormonali u ta' barriera) mill-bidu tal-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 6 xhur wara l-ġhoti ta' Zynteglo. Ikkonsulta l-SmPC tal-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv għal informazzjoni dwar il-ħtieġa ta' kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jsirihom kondizzjonament.

##### Tqala

Test negattiv dwar it-tqala fis-serum għandu jiġi kkonfermat qabel il-bidu tal-mobilizzazzjoni u kkonfermat mill-ġdid qabel il-proċeduri ta' kondizzjonament u qabel l-ġhoti tal-prodott mediċinali.

M'hemmx taġrif kliniku dwar tqaliet esposti.

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp b'Zynteglo. Zynteglo m'għandux jintuża waqt it-tqala minhabba kondizzjonament majeloablattiv (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk ċelluli trasdotti ta' Zynteglo għandhomx il-potenzjal li jiġu ttrasferiti fl-utru għal fetu.

M'hemm l-ebda opportunità għal trażmissjoni fil-linja ġerminali tal-gene globin  $\beta^{A-T87Q}$  wara kura b'Zynteglo, għalhekk il-probabbiltà li wild ikollu espressjoni somatika ġenerali ta' gene globin  $\beta^{A-T87Q}$  hija kkunsidrata negligibbli.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk Zynteglo jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett tal-ġhoti ta' Zynteglo lil ommijiet fuq it-tfal li qed iredgħu ma ġiex studjat.

Zynteglo m'għandux jingħata lil nisa li qed iredgħu.

##### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' Zynteglo fuq il-fertilità tal-bniedem. L-effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa ma ġewx evalwati fi studji f'animali.

Hemm dejta disponibbli dwar ir-riskju ta' infertilità b'kondizzjonament majeloablattiv. Għalhekk huwa rakkomandat li s-semen jew il-bajd jiġi krijopriservat qabel il-kura jekk possibbli.

#### **4.7. Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Zynteglo m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8. Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Zynteglo kienet evalwata f'42 pazjent b'TDT. Ir-reazzjoni avversa l-aktar serja attribwita lil Zynteglo kienet tromboċitopenija (2.4%). Minhabba l-popolazzjoni żgħira tal-pazjenti u d-daqs tal-koorti, reazzjonijiet avversi fit-tabella hawn taht ma jipprovdux perspettiva shiha dwar in-natura u l-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti.

##### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem MedDRA u skont il-frekwenza. Frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), u komuni ( $\geq 1/100$  u  $< 1/10$ ).

It-Tabelli 1, 2, u 3 huma listi ta' reazzjonijiet avversi attribwiti għal mobilizzazzjoni/aferesi, kondizzjonament majeloablattiv, u Zynteglo, rispettivament, esperjenzati minn pazjenti b'TDT fi provi kliniċi b'Zynteglo.

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi attribwiti għal mobilizzazzjoni/aferesi**

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC)	Komuni Ħafna ( $\geq 10\%$ )	Komuni ( $\geq 1\%$ - $< 10\%$ )
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija	Splenomegalija, Lewkoċitosi
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokalcemija	Ipokalemija, Ipomanjeżemija
Disturbi psikjatriċi		Aġitazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras, newropatija sensorjali periferali	Sturdament, Skumdità fir-ras, Parestesija
Disturbi fil-qalb		Tferfir tal-qalb
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Ipossija, Epistassi
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Rimettar, Nefha fix-xufftejn, Uġigh addominali, Uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome, Parestesija orali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx, Iperidrozi
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġigh fl-ghadam	Uġigh fid-dar, skumdità muskoluskeletali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Deni, Mard qisu influwenza, Skumdità fis-sider, Uġigh fis-sider, Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, Emorragija fis-sit tal-kateter, Tbenġil fis-sit tal-kateter, Tbenġil fis-sit tal-injezzjoni, Gheja, Uġigh mhux kardijaku fis-sider, Uġigh fis-sit tal-kateter, Uġigh fis-sit tal-injezzjoni, Uġigh fis-sit tat-titqib, Uġigh
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-livell ta' magnesium fid-demem
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Tossicità taċ-ċitrat, Kontużjoni, Uġigh proċedurali



**Tabella 2 Reazzjonijiet avversi attribwiti ghal kondizzjonament majeloablattiv**

<b>SOC</b>	<b>Komuni Hafna (≥10%)</b>	<b>Komuni (≥1% - &lt;10%)</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsis newtrogenika, Infezzjoni sistemika, Infezzjoni stafilokokkali, Pnewmonja, Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Infezzjoni tal-mukuża, Ċellulite, Infezzjoni vaġinali, Raxx pustulari, Follikulite, Ġingivite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenja bid-deni, Newtrogenja, Tromboċitopenija, Lewkopenija, Anemija	Limfopenija, Lewkoċitosi, Tnaqqis fl-ghadd ta' monoċiti, Newtrofilja, Żieda fil-koncentrazzjoni medja tal-emoglobina taċ-ċellula
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalcemija, Ipokalemija, Aċidożi metabolika, Ammont eċċessiv ta' fluwidu, Żamma ta' fluwidu, Ipomanjeżemija, Iponatremija, Ipofofatemija
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqa	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras	Sturdament, Letargija, Disgewżja
Disturbi fl-ghajnejn		Emorraġija konguntivali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Mejt
Disturbi fil-qalb		Fibrillazzjoni atriġali
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa, Ematoma
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi, Infjammazzjoni fil-faringi	Ipossija, Dispnea, Effużjoni mill-plewra, Ħsejjes tal-pulmun (Rales), Sindrome ta' soġhla tal-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja, Ugigh fil-laringi, Sulluzzu
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite, Rimettar, Dardir, Dijarea, Fsada ġingivali, Stitikezza, Ugigh addominali, Infjamazzjoni anali	Emorraġija anali, Gastrite, Infjammazzjoni gastrointestinali, Distensjoni addominali, Ugigh addominali fin-naħa ta' fuq, Dispepsja, Disfaġija, Esofaġite, Emorrojdi, Proktalġija, Xufftejn xotti
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Marda veno-okklussiva tal-fwied, Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-bilirubina fid-demem	Koliċistite, Kolelitjażi, Epatomegalija, Suffeġra, Żieda fit-transaminases, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja, Ħakk, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Tbenġil, Ekkimożi, Ugigh fil-ġilda, Purpura palpabbli, Tbenġil, Ħakk ġeneralizzat, Purpura, Disturb tal-glandola tal-ġharaq, Urtikarja, Ġilda xotta
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugigh fl-ghadam, Mijaġġija, Ugigh fl-estremitajiet, Ugigh fid-dahar
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurija

SOC	Komuni Hafna ( $\geq 10\%$ )	Komuni ( $\geq 1\%$ - $< 10\%$ )
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Emorragija vaginali	Insufficjenza fl-ovarji, Menstruwazzjoni irregolari, Menopawza prematura, Zieda fl-ormon li jstimula l-follikolu tad-demmm, Tnaqqis fit-testosteron fid-demmm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni, Għeja	Infjammazzjoni tal-mukuża, Edima fil-wiċċ, Ipotermja, Thoss il-bard, Uġiġh, Xerozi
Investigazzjonijiet		Zieda fil-proteina C-reattiva, Pożittiv għat-test ta' aspergillus, Tnaqqis fil-potassium fid-demmm, Tnaqqis fil-piż tal-ġisem, Tnaqqis fl-alkaline phosphatase fid-demmm, Tnaqqis fil-magnesium fid-demmm, Tnaqqis fil-fluss espiratorju furzat, Tnaqqis fit-total tal-proteina, Tnaqqis fl-albumina fid-demmm, Tnaqqis fl-għadd ta' retikuloċiti, Tnaqqis fil-percentwal tar-retikuloċiti
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni ta' trasfużjoni, Brix tal-ġilda

**Tabella 3 Reazzjonijiet avversi attribwiti għal Zynteglo**

SOC	Komuni Hafna ( $\geq 10\%$ )	Komuni ( $\geq 1\%$ - $< 10\%$ )
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija
Disturbi vaskulari		Fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Dispnea
Disturbi gastro-intestinali		Uġiġh addominali
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġiġh fl-estremittajiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Uġiġh mhux kardijaku fis-sider

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Fsada*

Fsada hija komplikazzjoni potenzjali tat-tromboċitopenija wara l-kondizzjonament majeloablattiv u l-kura b'Zynteglo. Avveniment serju wieħed ta' pressjoni baxxa minhabba epistassi seħħ f'pazjent, bil-bidu 11-il jum wara l-kura b'Zynteglo. L-avvenimenti l-oħrajn kollha ta' fsada ma kinux serji. Riskju ta' fsada jeżisti qabel it-trapjant tal-plejtlits u jista' jkompli wara t-trapjant tal-plejtlits f'pazjenti li għandhom tromboċitopenija kontinwa.

Wara t-trapjant tal-plejtlits, il-pazjenti kollha żammew livelli ta' plejtlits ta'  $\geq 20 \times 10^9/L$  fin-nuqqas ta' trasfużjonijiet ta' plejtlits. Il-hinijiet medjani (min, mass) għal għadd ta' plejtlits mingħajr appoġġ ta'  $\geq 50 \times 10^9/L$  u  $\geq 100 \times 10^9/L$  kienu 52 (20, 268) jum u 63 (20, 1231) jum, rispettivament. (Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar tal-plejtlits.)

## *Marda veno-okklussiva tal-fwied*

Avvenimenti serji ta' VOD tal-fwied sehhew fi 11.9% tal-pazjenti wara kondizzjonament majeloablattiv; 80% ta' dawn il-pazjenti ma ngħatawx profilassi għal VOD. Il-pazjenti kollha li esperjenzaw VOD ngħataw kura b' defibrotide u fiequ. Pazjenti li ma ngħatawx profilassi għal VOD deheru li kellhom riskju miżjud li jiżviluppaw VOD. Pazjenti b'TDT jista' jkollhom riskju miżjud ta' VOD wara kondizzjonament majeloablattiv meta mqabbla ma' popolazzjonijiet oħra tal-pazjenti.

## *Reazzjonijiet għal Zynteglo relatati mal-infużjoni*

L-ghoti ta' medicina minn qabel għal reazzjonijiet tal-infużjoni kien immaniġġjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Reazzjonijiet għal Zynteglo relatati mal-infużjoni ġew osservati fi 11.9% tal-pazjenti u sehhew fil-jum tal-infużjoni ta' Zynteglo. Ir-reazzjonijiet kollha għaddew. L-avvenimenti kienu ħfief u inkludew uġiġh addominali, fwawar, dispnea, u wġiġh mhux kardijaku fis-sider f' 9.5%, 2.4%, 2.4%, u 2.4% tal-pazjenti, rispettivament.

## Popolazzjoni pedjatrika

Skont id-data disponibbli, il-frekwenza, it-tip, u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fl-adolesxenti ta' bejn 12-17-il sena huma simili għall-adulti, bl-eċċezzjoni ta' VOD u deni li sehhew aktar frekwenti fl-adolesxenti.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar **nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

## **4.9. Doża eċċessiva**

M'hemmx tagħrif disponibbli minn studji kliniċi dwar doża eċċessiva ta' Zynteglo.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti ematoloġiċi oħra, Kodiċi ATC: **mhux assenjat**

## Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zynteglo jżid kopji funzjonali ta' ġene  $\beta$ -globin modifikat fl-HSCs tal-pazjenti permezz ta' trasduzzjoni ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi b' BV305 LVV, b'hekk jindirizzaw il-kawża ġenetika sottostanti tal-marda. Wara l-infużjoni ta' Zynteglo, HSCs trasdotti ta' CD34<sup>+</sup> jiġu trapjantati fil-mudullun u jiddifferenzjaw biex jipproduċu RBCs li fihom  $\beta^{A-T87Q}$ -globin (proteina  $\beta$ -globina modifikata) bijoloġikament attiv li ser jikkombina ma'  $\alpha$ -globin biex jipproduċi Hb funzjonali li fih  $\beta^{A-T87Q}$ -globin (HbA<sup>T87Q</sup>).  $\beta^{A-T87Q}$ -globin jista' jiġi kkwantifikat meta mqabbel ma' speċi globin oħra fid-demem periferali bl-użu ta' kromatografija likwida ta' prestazzjoni għolja. L-espressjoni ta'  $\beta^{A-T87Q}$  globin hija mfassla biex tikkoreġi l-iżbilanċ ta'  $\beta/\alpha$ -globin fiċ-ċelluli eritrojdi ta' pazjenti b'TDT u għandha l-potenzjal li żżid l-Hb totali għal-livelli normali u telimina d-dipendenza fuq trasfużjonijiet kroniċi ta' RBC. Wara trapjant b'suċċess u l-kisba ta' indipendenza tat-trasfużjoni, l-effetti tal-prodott huma mistennija li jibqgħu għaddejjin tul il-ħajja.

## Effetti farmakodinamici

Il-pazjenti kollha b'TDT b'genotip mhux  $\beta^0/\beta^0$  li rċievew Zynteglo b'mill-inqas 3 xhur ta' segwitu pproduċew HbA<sup>T87Q</sup> (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=14, HGB-207; N=1, HGB-212). Għal pazjenti b'mill-inqas 6 xhur ta' segwitu, HbA<sup>T87Q</sup> ġeneralment żdied b'mod stabbli wara l-infuzjoni ta' Zynteglo u stabbilizza b'madwar Xahar 6 sa 9 wara l-infuzjoni. Il-pazjenti kellhom HbA<sup>T87Q</sup> medjan ta' Xahar 6 (min, mass) ta' 4.90 (1.0, 9.6) g/dL fl-istudji ta' Fażi 1/2 (N=14, HGB-204 u HGB-205) u 9.49 (3.4, 10.6) g/dL fl-istudju li għaddej ta' Fażi 3, (N=11, HGB-207).

HbA<sup>T87Q</sup> baqgħu ġeneralment stabbli matul ix-Xahar 24 b'medjan (min, mass) ta' 6.44 (1.1, 10.1) g/dL (N=14, HGB-204 u HGB-205), u permezz ta' segwitu fit-tul f'LTF-303, li juru integrazzjoni stabbli tal- $\beta^A$ -T87Q ġene globin f'HSCs fit-tul u espressjoni stabbli tal- $\beta^A$ -T87Q ġene globin fiċ-ċelluli tan-nisel eritrojd.

## Effikaċja klinika

L-effikaċja kienet ibbażata fuq 32 pazjent adult u adolexxenti b'TDT u genotip mhux  $\beta^0/\beta^0$  ikkurati b'Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (ara Tabella 4). Ftit pazjenti biss ġew inklużi fl-istudji kliniċi b'genotipi kkaratterizzati minn produzz endoġena baxxa tal- $\beta$ -globin fenotipikament simili għal pazjenti b'genotip  $\beta^0/\beta^0$ , bħal pazjenti li huma omozigotiċi għal IVS-I-110 jew IVS-I-5.

**Tabella 4 Karatteristiċi tal-linja bażi għal pazjenti li mhumiex  $\beta^0/\beta^0$  b'TDT  $\geq 12$ -il sena ikkurati b'Zynteglo (Studji HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)**

Studju	Pazjenti li mhumiex $\beta^0/\beta^0$			
	Numru totali (adolexxenti)	Età medjan (min, mass)	Volumi tat-trasfużjoni qabel il-kura (mL/kg/sena) medjan (min, mass)	Trasfużjonijiet qabel il-kura fis-sena medjan (min, mass)
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)

## Talassemija $\beta$ dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT, Transfusion-dependent $\beta$ -thalassaemia)

Il-pazjenti kienu kkunsidrati li huma dipendenti fuq it-trasfużjoni jekk kellhom storja ta' trasfużjonijiet ta' mill-inqas 100 mL /kg/sena ta' RBCs jew b' $\geq 8$  trasfużjonijiet ta' RBCs fis-sena fis-sentejn ta' qabel ir-registrazzjoni. Fl-istudji kliniċi, il-pazjenti ngħataw volum medjan (min, mass) ta' trasfużjoni ta' RBC ta' 175.7 (139, 251) mL/kg/sena u numru medjan (min, mass) ta' 14.8 (10, 40) trasfużjonijiet RBC kull sena.

L-adolexxenti kienu esklużi mill-istudji tal-Fażi 3 jekk kellhom donatur ta' HSC relatat mat-tqabbil tal-HLA magħruf u disponibbli. L-età medja (min, mass) fl-istudji kienet ta' 19.0 (12, 34) sena, 56.3% kienu nisa, 59.4% kienu Asjatiċi, u 40.6% Bojod/Kawkasi. Il-pazjenti kollha kellhom punteġġ ta' prestazzjoni ta' Karnofsky  $\geq 80$  u l-parti l-kbira kellhom punteġġ ta' prestazzjoni ta' 100 fil-linja bażi. T2\* Kardijaku fil-linja bażi kien  $>20$  msec. Il-ferritin medjan fis-serum (min, mass) fil-linja bażi kien 3778.7 (784, 22517) pmol/L u l-koncentrazzjoni medjana (min, mass) tal-hadid fil-fwied kienet 6.75 (1.0, 41.0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

### *Mobilizzazzjoni u aferesi*

Il-pazjenti kollha ngħataw G-CSF u plerixafor biex jimmobilizzaw iċ-ċelluli staminali qabel il-proċedura tal-aferesi. Id-doża ppjanata ta' G-CSF kienet ta' 10 µg/kg/jum f'pazjenti b'milsa, u 5 µg/kg/jum f'pazjenti mingħajr milsa, mogħtija f'Jiem 1 sa 5 ta' mobilizzazzjoni filgħodu. Id-doża ppjanata ta' plerixafor kienet ta' 0.24 mg/kg/jum, mogħtija fil-Jiem 4 u 5 tal-mobilizzazzjoni filgħaxija. Jekk kien hemm bżonn tat-tielet jum tal-gbir, id-dożaġġ ta' plerixafor u G-CSF ġie estiż għal Jum 6. Id-doża ta' G-CSF għandha titnaqqas bin-nofs jekk l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem (WBC) huwa  $>100 \times 10^9/L$  qabel il-jum tal-aferesi. Għal hafna mill-pazjenti, in-numru minimu ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> biex jimmanifatturaw Zynteglo ngabar b'ċiklu wiehed ta' mobilizzazzjoni u aferesi.

### *Kondizzjonament qabel il-kura*

Il-pazjenti kollha rċievew kondizzjonament majeloablattiv sħiħ b'busulfan qabel il-kura b'Zynteglo. Id-doża ppjanata ta' busulfan kienet ta' 3.2 mg/kg/jum għal pazjenti  $\geq 18$ -il sena bħala infużjoni IV ta' 3 sigħat kuljum għal 4 ijiem b' AUC<sub>0-24siegħa</sub> fil-mira rakkomandatata' 3800-4500 µM\*min. Id-doża ppjanata ta' busulfan kienet ta' 0.8 mg/kg għal pazjenti ta' bejn 12 u 17-il sena bħala infużjoni IV ta' sagħtejn kull 6 sigħat għal total ta' 16-il doża b' AUC<sub>0-6sigħat</sub> fil-mira rakkomandata ta' ta' 950-1125 µM\*min. L-SmPC ta' busulfan intuża għal informazzjoni dwar metodu xieraq għad-determinazzjoni tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-pazjent. Aġġustamenti fid-doża ta' busulfan saru skont il-bżonn abbażi ta' monitoraġġ farmakokinetiku.

Id-doża medjana (min, mass) ta' busulfan kienet 3.50 (2.5, 5.0) mg /kg/jum (N=32). AUC<sub>0-24siegħa</sub> ġiet imkejla f' Jum 1 u infurmat id-doża għal Jum 3; l-AUC medjana (min, mass) stmata ta' kuljum kienet 4417.0 (3030, 9087) µM\*min (N=31). Il-pazjenti kollha b'ġenotipi li mhumiex β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> irċievew profilassi kontra l-aċċessjonijiet b'agenti oħra għajr il-phenytoin qabel il-bidu tal-busulfan. Phenytoin ma ntużax għal profilassi kontra l-aċċessjonijiet minħabba l-induzzjoni magħrufa sew tiegħu ta' glutathione-S-transferase u cytochrome P450 u t-tneħħija miżjuda li tirriżulta ta' busulfan, u minħabba d-disponibbiltà mifruxa sew ta' medicini effettivi kontra l-aċċessjonijiet li ma jaffettwawx il-metaboliżmu ta' busulfan.

F'HGB-207 u HGB-212 kienet meħtieġa profilassi għall-VOD/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali tal-fwied għal kull Prattika Istituzzjonali b'ursodeoxycholic acid jew defibrotide.

### *L-għoti ta' Zynteglo*

Il-pazjenti kollha ngħataw Zynteglo b'doża medjana (min, mass) ta'  $7.80 \times 10^6$  (5.0, 19.4) ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg bħala infużjoni gol-vini (N=32).

### *Wara l-għoti ta' Zynteglo*

Total ta' 28.6% tal-pazjenti (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) irċievew G-CSF fi żmien 21 jum wara l-infużjoni ta' Zynteglo. Madankollu, l-użu ta' G-CSF ma kienx irrakkomandat għal 21 jum wara l-infużjoni ta' Zynteglo fi studji ta' Fazi 3.

### Studji HGB-204 u HGB-205

HGB-204 u HGB-205 kienu studji ta' 24 xahar ta' Fazi 1/2 open-label, ta' fergħa waħda li kienu jinkludu 22 pazjent b'TDT ikkurati b'Zynteglo (N=18, HGB-204); N=4, HGB-205), li minnhom 14 kellhom ġenotip mhux β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) u 8 kellhom ġenotip β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> f'HGB-204. Il-pazjenti kollha temmew HGB-204 u HGB-205 u rreġistraw għal segwitu fit-tul fl-istudju LTF-303. It-tul medju (min, mass) tas-segwitu kien ta' 40.48 (29.3, 58.6) xhur. Il-pazjenti kollha baqgħu hajjin fl-aħħar segwitu.

Il-punt aħħari primarju kien l-indipendenza tat-trasfużjoni (TI) sa Xahar 24, definita bħala Hb medju peżat  $\geq 9$  g/dL mingħajr trasfużjonijiet ta' RBC għal perjodu kontinwu ta'  $\geq 12$ -il xahar fi kwalunkwe hin matul l-istudju wara l-infużjoni ta' Zynteglo. Mill-pazjenti b'ġenotip mhux

$\beta^0/\beta^0$ , 11/14 (78,6%, 95% CI 49.2%-95.3%) kisbu t-TI sa Xahar 24 (Tabella 5). Fost dawn il-11-il pazjent, l-Hb medju peżat medjan (min, mass) matul TI kien ta' 10.51 (9.3, 13.2) g/dL (Tabella 5).

Il-pazjenti kollha li kisbu TI fi kwalunkwe hin żammew it-TI f'Xahar 30 b'tul ta' TI min, mass ta' 21.2+, 56.3+ xhur (N=11). Iż-żmien medjan (min, mass) għall-aħħar trasfużjoni ta' RBC kien ta' 0.46 (0.2, 5.8) xhur wara l-infuzjoni ta' Zynteglo.

Fit-3 pazjenti li ma laħqux it-TI, tnaqqis ta' 100%, 86.9% u 26.8% f'rekwiziti ta' volum ta' trasfużjoni u ta' 100%, 85.3% u 20.7% fil-frekwenza ta' trasfużjoni kienu osservati bejn ix-Xahar 6 sa żjara f'Xahar 24 meta mqabbla ma' livelli ta' qabel l-istudju ta' trasfużjonijiet ta' RBC.

L-Hb totali medjan (min, mass) f'Xahar 6 għal pazjenti li ma kinux irċivew trasfużjoni għas-60 jum preċedenti kien ta' 10.60 (7.6, 13.4) g/dL (N=11). L-Hb totali baqa' stabbli fix-Xahar 24 b'medjan (min, mass) ta' 10.60 (8.8, 13.7) g/dL (N=12) u f'Xahar 36 b'medjan (min, mass) ta' 11.30 (7.8, 13.5) g/dL (N=11).

Wara l-infuzjoni b'Zynteglo, il-livelli tal-ħadid fil-pazjent kienu ġestiti fid-diskrezzjoni tat-tabib. Il-pazjenti kollha f'HGB-204 reġgħu bdew il-kelazzjoni tal-ħadid u jkomplu jużaw kelaturi tal-ħadid. Pazjent wiehed f'HGB-205 beda mill-ġdid il-kelazzjoni tal-ħadid u jkompli juża ċelaturi tal-ħadid. Tliet pazjenti f'HGB-205 bdew il-flebotomija.

Wara 48 xahar wara l-infuzjoni ta' Zynteglo għal pazjenti li kisbu TI, it-tnaqqis medjan (min, mass) fil-livelli ta' ferritin fis-serum mil-linja bażi kien 75.02% (39.2, 84.8) (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205). It-tnaqqis medjan fil-kontenut tal-ħadid fil-fwied mil-linja bażi kien 67.14%, li jvarja minn tnaqqis ta' 83.3% sa żieda ta' 269.2% (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205).

#### Studji HGB-207 u HGB-212

HGB-207 u HGB-212 huma studji kontinwi ta' Fażi 3 open-label, ta' fergħa waħda, ta' 24 xahar, li huma ppjanati li jinkludu madwar 39 adult, adolexxenti u tfal b'TDT (N=23, HGB-207); N=16, HGB-212), li minnhom 29 għandhom ġenotip mhux  $\beta^0/\beta^0$  (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) u 10 għandhom ġenotip  $\beta^0/\beta^0$  f'HGB-212. Dawn l-istudji jsiru bi trasduzzjoni mtejbja meta mqabbla ma' studji ta' Fażi 1/2, li jirriżultaw f'numru akbar ta' kopji funzjonali tat-transġene ( $\beta^{A-T87Q}$ -globin) integrat fiċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi. Tmintax-il adult u adolexxent b'TDT b'ġenotip mhux  $\beta^0/\beta^0$  ġew ikkurati b'Zynteglo fi studji ta' Fażi 3 (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) u t-tul medjan (min, mass) tagħhom tas-segwitu kien 10.0 (1.3, 22.2) xhur. Il-pazjenti kollha baqgħu ħajjin fl-aħħar segwitu.

Il-punt aħħari primarju kien l-indipendenza tat-trasfużjoni (TI) sa Xahar 24, definita bħala Hb medju ppeżat  $\geq 9$  g/dL mingħajr trasfużjonijiet RBC għal perjodu kontinwu ta'  $\geq 12$ -il xahar fi kwalunkwe hin matul l-istudju wara l-infuzjoni ta' Zynteglo. Hames pazjenti jistgħu jiġu evalwati għall-evalwazzjoni tat-TI. Minn dawn, 4/5 (80.0%, 95% CI 28.4-99.5%) kisbu TI fl-aħħar segwitu. Fost dawn l-4 pazjenti, l-Hb medju peżat medjan (min, mass) matul TI kien ta' 12.42 (11.5, 12.6) g/dL (Tabella 5).

Il-pazjenti kollha li kisbu TI żammew TI b'tul ta' TI min, mass ta' 12.0+, 18.2+ xhur (N=4). Iż-żmien medjan (min, mass) għall-aħħar trasfużjoni ta' RBC kien ta' 0.95 (0.5, 1.1) xhur wara l-infuzjoni ta' Zynteglo.

Għall-uniku pazjent li ma kisbix it-TI, kienu osservati tnaqqis ta' 75.8% fir-rekwiziti tal-volum ta' trasfużjoni u tnaqqis ta' 74.9% fil-frekwenza tat-trasfużjoni bejn il-ħruġ mill-isptar u matul l-aħħar żjara ta' studju meta mqabbla mal-livelli ta' qabel l-istudju tagħhom ta' trasfużjonijiet ta' RBC.

L-Hb medjan (min, mass) totali f'Xahar 6 għal pazjenti li ma kinux irċivew trasfużjoni għas-60 jum preċedenti kien ta' 11.90 (8.4, 13.3) g/dL (N=11).

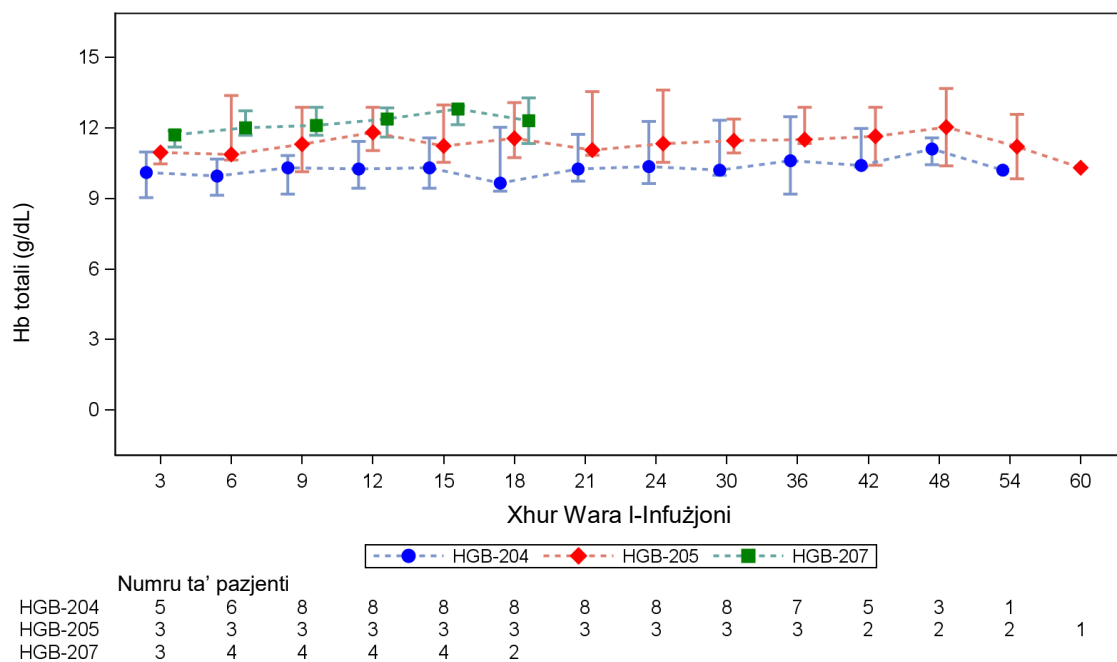
Wara l-infuzjoni ta' Zynteglo, il-kelazzjoni tal-ħadid fil-pazjenti kienet ġestita skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Mill-11-il pazjent segwiti għal mill-inqas 6 xhur wara l-infuzjoni b'Zynteglo, 6 pazjenti ma

bdewx mill-ġdid il-kelazzjoni tal-hadid jew ma rċivewx il-flebotomija, 3 pazjenti reġġu bdewx il-kelazzjoni tal-hadid, u 2 pazjenti rċivew flebotomija biex inaqsu l-livelli tal-hadid.

Twettqu analiżijiet esploratorji biex jikkonfermaw ir-riżoluzzjoni ta' diseritropoezi, il-karatteristika fiżjoloġika fundamentali ta' TDT, fil-mudullun. Bijopsiji tal-mudullun li ttiehdu qabel il-kura kienu konsistenti ma' dijanjozi ta' TDT, inkluż proporzjon majelojde/eritrojdu baxx (N=15, HGB-207), li jirrifletti iperplasija tal-eritrojdu. Għal 8 pazjenti li kellhom segwitu fuq l-istudju suffiċjenti biex jiksbu valutazzjoni ta' segwitu ta' 12-il xahar tal-mudullun, il-proporzjonijiet tal-majelojde/eritrojdu għal 7 pazjenti żdiedu minn medda ta' 0.1 sa 0.5 fil-linja bażi għal medda ta' 0.6 sa 1.9 madwar 12-il xahar wara l-infużjoni ta' Zynteglo, li tissuggerixxi li Zynteglo jtejjeb l-eritropoezi f'pazjenti b'TDT.

### Riżultati ġenerali

**Figura 1 L-emoglobina medjana totali matul iż-żmien f'pazjenti b'TDT mhux  $\beta^0/\beta^0$  ikkurati b'Zynteglo li kisbu indipendenza tat-trasfużjoni (Studji HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)**



Bars jirrapreżentaw meded interkwartili.

**Tabella 5 Riżultati tal-effikaċja għal pazjenti b'TDT mhux  $\beta^0/\beta^0$  ikkurati b'Zynteglo (Studji HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)**

HbAT87Q (g/dL) wara 6 xhur n medjan (min, mass)	HbAT87Q (g/dL) wara 24 xahar n medjan (min, mass)	Hb (g/dL) wara 6 xhur* n medjan (min, mass)	Hb (g/dL) wara 24 xahar* n medjan (min, mass)	TI** n/N^ (%) [95% CI]	WA Hb waqt TI (g/dL) n medjan (min, mass)	Tul ta' TI (xhur) n medjan (min, mass)
Studju 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+)

Studju 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+)
Studju 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+)

\*Pazjenti li ma ngħatawx trasfużjonijiet fis-60 jum ta' qabel.

\*\*Indipendenza tat-trasfużjoni (TI): Hb medju peżat  $\geq 9$  g/dL mingħajr trasfużjonijiet ta' RBC għal perjodu kontinwu ta'  $\geq 12$ -il xahar fi kwalunkwe hin matul l-istudju wara l-infużjoni ta' prodott mediċinali.

\*\*\*Bhalissa l-ebda pazjent mhu evalwabbli għal dawn il-punti aħharin.

^N tirrappreżenta l-għadd totali ta' pazjenti li jistgħu jiġu evalwati għat-TI, definiti bhala pazjenti li temmew l-istudju prinċipali tagħhom (jiġifieri 24 xahar ta' segwitu), jew li kisbu TI, jew li mhux ser jiksbu t-TI fl-istudju prinċipali tagħhom.

NR = mhux milhuq. NA = Mhux applikabbli. Hb = Hb totali. WA Hb = Medja ppizata (weighted average) ta' Hb.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' Zynteglo f' wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil- $\beta$ -talassemija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

### **5.2. Tagħrif farmakokinetiku**

Zynteglo huwa prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni awtologu li jikkonsisti f'ċelluli awtologi li ġew modifikati ġenetikament *ex vivo*. In-natura ta' Zynteglo hija tali li studji konvenzjonali dwar il-farmakokinetiċi, l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metabolizmu, u l-eliminazzjoni ma japplikawx.

### **5.3. Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma sarux studji konvenzjonali dwar il-mutaġenicità, il-karċinogenicità u l-effett tosstiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp.

Il-farmakoloġija, it-tossikoloġija u l-ġenotossicità tal-BB305 LVV użati għat-trasduzzjoni fil-manifattura ta' Zynteglo ġew evalwati *in vitro* u *in vivo*. Assaġġ tal-immortalizzazzjoni *in vitro* (IVIM) imwettaq b'ċelluli tal-mudullun tal-ġrieden (BMCs) BB305 trasdotti b'LVV uriet potenzjal mutaġeniku minimu (Punteġġ ta' Idoneità  $\approx 0.1 \times 10^{-4}$ ). Analizi tas-sit tal-inserzjoni (ISA) ta' BMCs tal-ġrieden trasdotti qabel it-trapjant u HSCs ta' CD34<sup>+</sup> umani ma wrew l-ebda arrikkiment għall-inserzjoni fi jew viċin il-ġeni relatati mal-kanċer. Studju dwar il-farmakoloġija, il-bijodistribuzzjoni, it-tossicità u l-ġenotossicità sar f'mudell tal-ġrieden ta'  $\beta$ -talassemija. F'dan l-istudju, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tossicità, ġenotossicità jew onkogenezi (tumigenenicità) relatata mal-integrazzjoni ta' BB305 LVV, u l-ebda tossicità relatata mal-produzzjoni ta'  $\beta^{A-T87Q}$ -globin. ISA ta' BMCs ta' wara t-trapjant ma wriet l-ebda integrazzjoni ppreferuta fil-viċinanza ta' jew go ġeni assoċjati klinikament (għall-vetturi gamma retrovirali) bi jew dominanza klonali jew lewkimja, u l-ebda evidenza ta' dominanza klonali ma kienet osservata. Studji addizzjonali fuq HSCs ta' CD34<sup>+</sup> umani mogħtija lil ġrieden immunodeficienti, majeloablatadi ma wrew l-ebda tossicità, tumigenenicità jew ġenotossicità.



## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1. Lista ta' eċċipjenti**

Cryostor CS5.  
Sodium chloride

### **6.2. Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Iffriżat: Sena f' $\leq -140^{\circ}\text{C}$ .  
Ladarba jinħall: massimu ta' 4 sigħat f'temperatura ambjentali ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ).

### **6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-fażi ta' fwar ta' nitroġenu likwidu f' $\leq -140^{\circ}\text{C}$  sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata.

Żomm il- borża (boroż) tal-infużjoni fil-kasett(i) tal-metall.

Tagħmlux fil-friża mill-ġdid wara li jinħall.

### **6.5. In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Borża (boroż) tal-infużjoni fluoro-ethylenepropylene ta' 20 mL, kull waħda ppakkjata f'borża trasparenti ġo kasett tal-metall.

Zynteglo jiġi ttrasportat mill-faċilità tal-manifattura sal-faċilità tal-ħażna taċ-ċentru tal-infużjoni fi cryoshipper, li jista' jkun fiha kasetti tal-metall multipli maħsuba għal pazjent wieħed. Kull kasett tal-metall fih borża tal-infużjoni waħda b'Zynteglo. Pazjent jista' jkollu boroż tal-infużjoni multipli.

### **6.6. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.

*Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

- Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demmm uman modifikati ġenetikament. Professjonisti tal-kura tas-saħħa li jużaw Zynteglo għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-għajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

*Preparazzjoni għall-infużjoni*

- Neħhi kull kasett tal-metall mill-ħażna ta' nitroġenu likwidu u neħhi kull borża tal-infużjoni mill-kasett tal-metall.
- Ikkonferma li Zynteglo huwa stampat fuq il-borża (boroż) tal-infużjoni.
- Ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika ta' identifikazzjoni tal-pazjent li tinsab fuq il-borża (boroż) tal-infużjoni ta' Zynteglo. Tagħtix infużjoni ta' Zynteglo jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.
- Ara li hemm il-boroż tal-infużjoni kollha u kkonferma li kull borża tal-infużjoni ma qabzix id-data ta' skadenza billi tuża l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjaha.

- Kull borża tal-infużjoni għandha tiġi spezzjonata għal kwalunkwe ksur tal-integrità qabel it-tidwib u l-infużjoni. Jekk borża tal-infużjoni tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali u ikkuntattja lill-blubird bio immedjatament.

#### *Tidwib u għoti*

- Holl Zynteglo f'temperatura ta' 37°C f'banju tal-ilma jew banju xott. It-tidwib ta' kull borża tal-infużjoni jiehu madwar 2 sa 4 minuti. Thollx il-prodott mediċinali żżejjed. Thallix il-prodott mediċinali waħdu u tgħarraqx il-portijiet tal-infużjoni jekk jinħall f'banju tal-ilma.
- Wara li jinħall, hawwad bil-mod il-prodott mediċinali billi timmassaġġja l-borża tal-infużjoni sakemm il-kontenut kollu jkun uniformi. Esponi l-port sterili fuq il-borża tal-infużjoni billi tneħhi tgeżwir protettiv li jkopri l-port.
- Aċċessa l-borża tal-infużjoni tal-prodott mediċinali u infużja skont il-proċeduri standard tas-sit tal-għoti għall-għoti ta' prodotti ta' terapija taċ-ċelluli. Tużax filtru tad-demem fil-linja jew pompa tal-infużjoni.
- Tihux kampjuni tal-prodott mediċinali, tbiddilx jew tirradjax il-prodott mediċinali.
- Agħti kull borża tal-infużjoni ta' Zynteglo permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' inqas minn 30 minuta. Jekk tkun ipprovduta aktar minn borża tal-infużjoni waħda, agħti kompletament kull borża tal-infużjoni qabel ma tippoċedi biex tholl u tinfuża l-borża li jmiss.
- Agħti Zynteglo mill-aktar fis possibbli u mhux iktar minn 4 sigħat wara li jinħall. Laħlaħ iz-Zynteglo kollu li jkun fadal fil-borża tal-infużjoni u kwalunkwe tubu assoċjat b'mill-inqas 50 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride biex tiżgura li l-akbar ammont ta' ċelluli possibbli jkunu infużi fil-pazjent.

#### Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Il-prodott mediċinali fih ċelluli modifikati ġenetikament. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà għal prodotti mediċinali li ma jkunux intużaw jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott. Il-materjal kollu li gie f'kuntatt ma' Zynteglo (skart solidu u likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u mormi bhala skart potenzjalment infettiv skond il-linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà.

#### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

#### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1367/001

#### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

#### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

{JJ xahar SSSS}

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L--UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva/i

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
IL-ĠERMANJA

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
IL-ĠERMANJA

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U  
L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-  
TQEGĦID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Zynteglo f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv u ta' distribuzzjoni kkontrollata, li jinkludi midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħrajn tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv u ta' distribuzzjoni kkontrollata għandu l-għan li jipprovdi informazzjoni dwar l-użu sigur ta' Zynteglo.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Zynteglo ikun tqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam mediku u l-pazjenti/persuni li jieħdu hsieb il-pazjent li huma mistennija li johorġu riċetta, ibiegħu u/jew jużaw Zynteglo, ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej li għandu jiġi distribwit permezz ta' korpi professjonali:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' tagħrif għall-pazjent

**Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:**

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
  - Gwida għall-professjonisti fil-qasam mediku
  - Gwida għall-immaniġġjar u l-metodu ta' kif għandu jingħata
- **Il-Gwida għall-professjonisti fil-qasam mediku** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
    - Iridu jiġu kkunsidrati t-twissijiet u prekawzjonijiet tal-aġenti ta' mobilizzazzjoni u l-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv.
    - Il-kura b'Zynteglo fil-provi kliniċi kienet assoċjata ma' trapjant tal-plejtlits imdewwem. Ma kienet osservata l-ebda korrelazzjoni bejn l-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' fsada (AEs, adverse events) u ż-żmien għat-trapjant tal-plejtlits. Prekawzjonijiet rigward il-konsegwenzi tal-fsada ta' tromboċitopenija jeħtieġ li jittieħdu. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju ta' avvenimenti ta' fsada li mhumiex identifikabbli faċilment, bħal fsada interna.
    - Teoretikament, il-kura b'Zynteglo hija assoċjata mar-riskju ta' mutagenesi inserzjonali, li potenzjalment twassal għall-iżvilupp ta' tumur malinni. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu avzati dwar sinjali ta' lewkimja u biex jiksibu attenzjoni medika immedjatament jekk dawn is-sinjali jkunu preżenti.
    - Test serologiku negattiv għall-HIV huwa neċessarju biex tiġi żgurata l-aċċettazzjoni tal-materjal tal-aferesi għall-manifattura ta' Zynteglo.
    - Ir-riskju potenzjali ta' telf ta' rispons għat-terapija tal-ġeni jista' jwassal għal indipendenza tat-trasfużjoni jew iżid il-bżonnijiet tat-trasfużjoni għal pazjenti li ma laħqux l-indipendenza tat-trasfużjoni.
    - Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu monitoraġġ annwali ta' għadd tad-demem kompleti u livelli tal-emoglobina totali biex jimmonitorjaw il-lewkimja/limfoma u l-manteniment tal-effikaċja, rispettivament.
    - Ir-riskju potenzjali fil-qasir tal-kura b'Zynteglo jirrappreżenta falliment tat-trapjant, li se jkun immaniġġjat mill-għoti ta' ċelluli ta' salvataġġ.
    - Il-bżonn li jiġi spjegat u żgurat li l-pazjenti jifhmu:
      - ir-riskji potenzjali tal-kura b'Zynteglo
      - sinjali ta' lewkimja/limfoma u x'azzjoni tista' tittieħed
      - il-kontenut tal-gwida għall-pazjenti
      - il-bżonn li tingarr il-karta ta' twissija tal-pazjent u juriha lil kull professjoni tal-kura tas-saħħa
      - ir-reġistrazzjoni fir-Registru tal-prodott tal-medicina
    - L-iskop tar-Registru u kif jiġu rreġistrati l-pazjenti

- **Il-Gwida għall-immaniġġjar u tal-metodu ta' għoti għal professjonisti fil-qasam mediku** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
  - Istruzzjonijiet dwar kif tirċievi u taħžen Zynteglo u kif tiċċekkja Zynteglo qabel l-għoti
  - Istruzzjonijiet dwar kif tholl Zynteglo
  - Istruzzjonijiet dwar tagħmir protettiv u trattament ta' tixrid.
- **Il-pakkett ta' tagħrif għall-pazjent għandu jkun fih:**
  - Fuljett ta' tagħrif
  - Gwida għall-pazjent/min jieħu hsieb il-pazjent
  - Karta ta' Twissija tal-Pazjent
- **Il-gwida għall-pazjent/min jieħu hsieb il-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
  - Teoretikament, il-kura b'Zynteglo hija assoċjata mar-riskju ta' żvilupp ta' tumur malinni. Sinjali ta' lewkimja u l-bżonn li tinkiseb kura medika urgenti jekk dawn is-sinjali huma preżenti.
  - Il-karta ta' twissija tal-pazjent u l-ħtieġa li jzommuha fuqhom u li jgħidu lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jagħtihom kura li huma qed jiġu kkurati b'Zynteglo.
  - Ir-riskju potenzjali ta' telf ta' rispons għat-terapija tal-ġeni jista' jwassal għal indipendenza tat-trasfużjoni jew iżid il-bżonnijiet tat-trasfużjoni għal pazjenti li ma laħqux l-indipendenza tat-trasfużjoni.
  - L-importanza ta' check-ups annwali.
  - Il-kura b'Zynteglo hija assoċjata mar-riskju ta' trapjant tal-plejtlits mdewwem li jista' jwassal għal tendenza miżjuda għal fsada.
  - Is-sinjali u sintomi ta' fsada u l-bżonn li jiġi kkuntattjat tabib jekk ikunu preżenti kwalunkwe sinjali ta' fsada mhux tas-soltu jew fit-tul jew kwalunkwe sinjali rilevanti oħra.
  - Reġistrazzjoni fir-Registru tal-prodott tal-medicina.
- **Il-karta ta' twissija tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
  - Informazzjoni tar-riskju tat-trapjant tal-plejtlits mdewwem, li potenzjalment iwassal għal fsada, u r-riskji teoretiċi.
  - Dikjarazzjoni li l-pazjent kien ikkurat b'terapija tal-ġeni u m'għandux jagħti d-demem, l-organi, it-tessut, jew iċ-ċelluli.
  - Dikjarazzjoni li l-pazjent kien ikkurat b'Zynteglo, inkluż in-numru tal-LOTT u d-data tat-trattament(i).
  - Dettalji dwar ir-rappurtar tal-effetti avversi.
  - Informazzjoni dwar il-possibbiltà tal-pożittività falza ta' ċerti testijiet tal-HIV kummerċjali minħabba Zynteglo.
  - Dettalji dwar lil min jista' jikkuntattja professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jekk ikun irid jirċievi informazzjoni addizzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Zynteglo jitpoġġa fis-suq, ikun hemm sistema maħsuba biex tikkontrolla d-distribuzzjoni ta' Zynteglo lil hinn mil-livell ta' kontroll żgurat permezz ta' miżuri ta' rutina tal-minimizzazzjoni tar-riskju. Ir-rekwiżiti li ġejjin iridu jiġu ssodisfati qabel il-prodott jiġi preskritt, manifatturat, imqassam u użat:

- Zynteglo se jkun disponibbli biss permezz ta' ċentri tal-kura kkwalfikati ta' Bluebird Bio sabiex tiġi żgurata t-traċċabbiltà taċ-ċelluli tal-pazjent u tal-prodott tal-medicina manifatturat bejn l-isptar li jagħti l-kura u s-sit tal-manifattura. L-għażla taċ-ċentri tal-kura se ssir f'kollaborazzjoni mal-awtoritajiet tas-saħħa nazzjonali kif xieraq.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Sabiex tiġi kkonfermata aktar l-adeqwatezza tal-kriterji tal-aċċettazzjoni, l-MAH għandu jevalwa mill-ġdid il-kriterji tal-aċċettazzjoni għal attribwiti relatati mat-testijiet ta' potenza bl-użu tad-data tal-ħruġ tal-lott u r-rizultati kliniċi wara 6 xhur segwitu ta' 20 pazjent kkurati b'lottijiet kummerċjali.	Rapport provviżorju: f'kull tiġdid annwali  Meta 20 pazjent ikunu ġew ikkurati b'6 xhur segwitu
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà u l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni: Sabiex jiġu kkaratterizzati u kkuntestwalizzati aktar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Zynteglo f'pazjenti li għandhom 12-il sena u aktar b'talassemlja $\beta$ dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT, Transfusion-dependent $\beta$ -thalassaemia) li m'għandhomx ġenotip $\beta^0/\beta^0$ , l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-rizultati ta' studju bbażat fuq dejta minn reġistru tal-prodott (REG-501) u juża d-dejta fuq pazjenti kkurati bi trasfużjonijiet u/jew pazjenti kkurati b'allogeniċi HSCT mqabbla mal-HLA minn reġistru Ewropew stabbilit bħala grupp komparatur.	Sottomissjoni tal-protokoll: Frar 2020  Riżultati provviżorji: - f'kull tiġdid annwali - Diċ. 2024 - Diċ. 2034  Riżultati finali: Q4 2039

#### **E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiz-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Zynteglo f'pazjenti li għandhom 12-il sena u aktar b'talassemlja $\beta$ dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT, transfusion-dependent $\beta$ -thalassaemia) li m'għandhomx il-ġenotip $\beta^0/\beta^0$ , l-MAH għandu jissottometti data provviżorja u finali fi Studju HGB-207.	Riżultati provviżorji: f'kull tiġdid annwali  Riżultati finali: Diċembru 2021
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Zynteglo f'pazjenti li għandhom 12-il sena u aktar b'talassemlja $\beta$ dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT, transfusion-dependent $\beta$ -thalassaemia) li m'għandhomx il-ġenotip $\beta^0/\beta^0$ , l-MAH għandu jissottometti data provviżorja u finali minn pazjenti b'ġenotip mhux $\beta^0/\beta^0$ severa bħal IVS-I-110 inklużi fi Studju HGB-212.	Riżultati provviżorji: f'kull tiġdid annwali  Riżultati finali: Diċembru 2021
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Zynteglo f'pazjenti li għandhom 12-il sena u aktar b'talassemlja $\beta$ dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT, transfusion-dependent $\beta$ -thalassaemia) li m'għandhomx il-ġenotip $\beta^0/\beta^0$ , l-MAH għandu jissottometti data provviżorja u r-rizultati ta' segwitu ta' 5 snin fi Studju LTF-303.	Riżultati provviżorji: f'kull tiġdid annwali  Riżultati finali: Diċembru 2024

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA – KASETT  
TAL-METALL**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zynteglo  $1.2 \cdot 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Popolazzjoni ta' ċellula CD34<sup>+</sup> awtologa ġenetikament modifikata li fiha ċelluli staminali ematopojetici trasdotti b'vettur lentivirali li jikkodifika l- $\beta^{A-T87Q}$  gene globina b'qawwa ta'  $1.2 \cdot 10^6$  ċellula/mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll Cryostor CS5 u sodium chloride.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Dispersjoni għall-infużjoni

20 mL

Ara Skeda ta' Informazzjoni tal-Lott għal numru ta' boroż tal-infużjoni u ċelluli CD34<sup>+</sup> għal kull kg għal dan il-pazjent.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu ġol-vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu awtologu biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-faży tal-fwar ta' nitroġenu likwidu f $\leq$ -140°C sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Żomm il-borża (borož) tal-infużjoni fil-kasett(i) tal-metall. Ladarba jinħall terġax tiffriża.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha ċelluli modifikati ġenetikament. Mediċina mhux użata għandha tintrema skont il-linji gwida tal-bijosigurtà lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/19/1367/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWDS TAL-PRODOTT**

ID tal-pazjent:  
ID COI:  
Kunjom:  
Isem:  
Data tat-Twelid:  
DIN:  
Lott:  
ID tal-borża:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**BORŻA TAL-INFUŻJONI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Zynteglo  $1.2-20 \times 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni  
Ċelluli CD34+ awtologi li jikkodifikaw il-gene  $\beta^{A-T87Q}$ -globin.  
Għal użu ġol-vini.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWDS TAL-PRODOTT**

ID tal-pazjent:  
ID COI:  
Kunjom  
Isem:  
Data tat-Twelid:  
DIN:  
Lott:  
ID tal-borża:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

Ara Skeda ta' Informazzjoni tal-Lott għan-numru ta' boroż tal-infużjoni u ċelluli CD34+ għal kull kg  
għal dan il-pazjent.  
20 mL

**6. OHRAJN**

Għal użu awtologu biss.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISKEDA TA' INFORMAZZJONI TAL-LOTT INKLUŻA MA' KULL KONSENJA GHAL PAZJENT WIEHED**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zynteglo 1.2-20 x 10<sup>6</sup> ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Zynteglo huwa popolazzjoni ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi ġenetikament modifikata li fiha ċelluli staminali ematopojetici trasdotti b'vettur lentivirali li jikkodifika l-β<sup>A-T87Q</sup> gene globina.

**3. DONAZZJONI U KOWDS TAL-PRODOTT**

INFORMAZZJONI TAL-PAZJENT

Isem (Kunjom, Isem):

Data tat-Twelid (JJ/XX/SSSS):

Piż tal-Ġisem fl-Ewwel Ġbir (kg):

ID tal-pazjent:

**4. NUMRU TAL-LOTT, IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI, U DATA TA' SKADENZA**

INFORMAZZJONI DWAR LOTT(IJJET) FORNUT(I)

Il-lott(ijjet) li ġej(jin) ġie (ġew) manifatturat(i) u inkluż(i) fil-ġarr:

Lott Numru / ID COI	Numru ta' Boroż tal-Infużjoni	ID tal-borża (Borża tal-Ewwel Infużjoni)	ID tal-borża (It-Tieni Borża tal-Infużjoni)	Qawwa (× 10 <sup>6</sup> ċell uli/mL)	Ċelluli CD34 <sup>+</sup> (× 10 <sup>6</sup> ċelluli CD34 <sup>+</sup> )	Data ta' Skadenza {JJ/XX/SSSS}

**5. DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Numru Totali ta' Boroż tal-Infużjoni: \_\_

Doża {NN} × 10<sup>6</sup> ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg

Id-doża minima rakkomandata ta' Zynteglo hija 5.0 × 10<sup>6</sup> ċelluli CD34<sup>+</sup>/kg. Fi studji kliniċi ngħataw doži sa 20 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg.

**6. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

ŻOMM DAN ID-DOKUMENT U PPREPARA BIEX IKUN DISPONIBBLI META TAGHTI L-INFUŻJONI TA' ZYNTEGLO.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu awtologu biss.

#### **7. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

ISTRUZZJONIJIET GĦALL-ĦAŻNA U L-UŻU

Ahžen fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu f'temperatura ta'  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Żomm il-borża (boroż) tal-infużjoni fil-kasett(i) tal-metall. Ladarba jinħall terġax tiffriża.

#### **8. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-medicina fiha ċelluli modifikati ġenetikament. Medicina mhux użata għandha tintrema skont il-linji gwida tal-bijosigurtà lokali.

#### **9. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

DETENTUR U NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

#### **10. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1367/001

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent jew għall-persuna li tiehu hsieb il-pazjent  
Zynteglo 1.2-20 × 10<sup>6</sup> ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni  
Ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi li jikkodifika l-gene β<sup>A-T87Q</sup>-globin**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

Inti ser tingħata **Karta ta' Twissija tal-Pazjent** li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek b'zonn tkun taf dwar il-kura b'Zynteglo. Għandek iġġorr il-Karta ta' Twissija tal-Pazjent miegħek il-hin kollu u turiha lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta tarahom jew meta tidhol l-isptar.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Aqra l-Karta ta' Twissija tal-Pazjent sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.

**F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Zynteglo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Zynteglo
3. Kif jingħata Zynteglo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Zynteglo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X'inhu Zynteglo u għalxiex jintuża**

Zynteglo jintuża biex jikkura marda ġenetika serja msejha beta-talassemlja dipendenti fuq it-trasfuzjoni (TDT), li tinkludi l-marda normalment magħrufa bħala talassemlja beta maġġuri, f'nies li għandhom 12-il sena u aktar. Nies b'din il-kundizzjoni ma jistgħux jipproduċu biżżejjed emoglobina, proteina fid-demm li għorr l-ossigenu. B'mod aktar speċifiku, persuni b'TDT ma jipproduċux biżżejjed minn parti tal-emoglobina msejha beta-globin, minhabba difett fil-gene. Minhabba dan id-difett, persuni b'TDT huma anemiċi u għandhom b'zonn trasfuzjonijiet tad-demm frekwenti biex jgħixu.

Zynteglo huwa tip ta' mediċina msejha terapija tal-gene. Huwa magħmul speċifikament għal kull pazjent, bl-użu ta' ċelluli staminali tad-demm (imsejha wkoll awtologi) tal-pazjent stess. Zynteglo jaħdem billi jzid kopji funzjonali tal-gene beta-globin f'dawn iċ-ċelluli, sabiex il-pazjent ikun jista' jipproduċi biżżejjed beta-globin biex iżid l-emoglobina totali, itejjeb l-anemija, u jgħorr aktar ossigenu madwar il-ġisem tagħhom. Dan inaqqas jew jelimina l-htieġa għal trasfuzjonijiet tad-demm.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Zynteglo**

**M'għandekx tingħata Zynteglo jekk inti:**

- allergiku għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- inti tqila jew qed tredda'
- fil-passat ingħatajt terapija tal-ġeni ta' ċelluli staminali tad-demm tiegħek
- inti allergiku għal xi sustanza oħra fil-mediċini li ser tingħata għall-mobilizzazzjoni u l-kimoterapija (ara sezzjoni 3).

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Zynteglo.

Qabel il-kura b'Zynteglo, inti se tingħata mediċini magħrufa bħala mediċina ta' mobilizzazzjoni u mediċina ta' kimoterapija (ara sezzjonijiet 3 u 4 għal aktar informazzjoni dwar dawn il-mediċini, inkluż effetti sekondarji possibbli).

Qabel il-kura b'Zynteglo, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet biex jiżgura li qalbek u l-fwied tiegħek qed jaħdmu sew sabiex inti tista' tiġi kkurat b'Zynteglo b'mod sigur.

Zynteglo huwa magħmul speċifikament għalik, billi jintużaw ċelluli staminali tad-demem tiegħek.

Wara li tkun ġejt ikkurat b'Zynteglo, ma tkunx tista' tagħti demm, organi jew tessuti fil-futur. Dan għaliex Zynteglo huwa mediċina tat-terapija tal-ġeni.

Iż-zieda ta' ġene ġdida fid-DNA taċ-ċelluli staminali tad-demem tiegħek teoretikament tista' tikkawża lewkimja jew limfoma, għalkemm l-ebda pazjent ma żviluppa lewkimja jew limfoma fi provi kliniċi b'Zynteglo. Wara l-kura b'Zynteglo, se tintalab tirreġistra f'registru għal mill-inqas 15-il sena biex tifhem aħjar l-effetti fit-tul ta' Zynteglo. Waqt is-segwitu fit-tul, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak għal kwalunkwe sinjal ta' lewkimja jew limfoma.

Zynteglo huwa ppreparat bl-użu ta' partijiet tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) li nbidlu sabiex ma jistgħux jikkawżaw infezzjoni tal-HIV. Il-virus modifikat jintuża biex idahħal ġene funzjonali beta-globin fiċ-ċelluli staminali tad-demem tiegħek. Għalkemm din il-mediċina ma tagħtikx infezzjoni bl-HIV, Zynteglo fid-demem tiegħek jista' jikkawża riżultat pożittiv falz tal-HIV b'xi testijiet kummerċjali li jirrikonoxxu biċċa HIV użata biex tagħmel Zynteglo. Jekk tittestja pożittiv għall-HIV wara l-kura, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Qabel tirċievi Zynteglo ser tingħata kimoterapija sabiex jitneħħa l-mudullun eżistenti tiegħek. Jekk Zynteglo ma jistax jingħata wara l-kimjoterapija jew jekk iċ-ċelluli staminali modifikati ma jehdux (jiġu ttrapjantati) fil-ġisem tiegħek, it-tabib jista' jagħtik infużjoni taċ-ċelluli staminali tad-demem oriġinali tiegħek li ngabru u nħażnu qabel bdiet il-kura (ara wkoll sezzjoni 3, Kif jingħata Zynteglo).

Wara li tirċievi Zynteglo, jista' jkollok numru żgħir ta' plejtlits fid-demem tiegħek. Dan ifisser li d-demem tiegħek jista' jkun li ma jagħqadx b'mod tajjeb daqs in-normali u jista' jkollok tendenza li jkollok fsad. Inti trid tingħata attenzjoni medika jekk inti:

- taħbat rasek jew għandek korriment f'rasek
- għandek sintomi li jistgħu jkunu minn fsada interna, bħal uġiġh mhux tas-soltu fl-istonku jew fid-dahar, jew uġiġh ta' ras sever
- għandek tbenġil jew dmija mhux normali (bħal tbenġil mingħajr korriment, demm fl-awrina tiegħek, ippurgar, rimettar, jew sogħla tad-demem).

It-tabib tiegħek ser jgħidlek meta l-għadd tal-plejtlits tiegħek ikun irkupra għal livelli normali.

## Mediċini oħra u Zynteglo

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu hydroxyurea (mediċina għad-disturbi fid-demem) jew xi mediċini għall-infezzjoni tal-HIV minn tal-inqas xahar qabel ma ssirlek mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infużjoni ta' Zynteglo (ara wkoll sezzjoni 3, Kif jingħata Zynteglo).

Għandek tieqaf tieħu mediċini biex tneħħi l-ħadid minn ġismek (l-hekk imsejha agenti kelanti: deferoxamine, deferiprone u jew deferasirox) 7 ijiem qabel tibda l-kimoterapija qabel l-infużjoni ta' Zynteglo (ara sezzjoni 3, Kif jingħata Zynteglo). It-tabib tiegħek ser jagħtik parir jekk u meta għandek tibda tieħu dawn il-mediċini wara l-infużjoni ta' Zynteglo.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tirċievi xi tilqim.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata din il-medicina.

Jekk inti mara, se jsirlek test tat-tqala qabel tibda l-mobilizzazzjoni, qabel tinghata l-kimoterapija, u qabel il-kura ta' Zynteglo sabiex tikkonferma li m'intix tqila.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal u rġiel li jistgħu jnisslu t-tfal għandhom jibdeu jużaw metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni qabel iċ-ċelluli staminali tad-demmm tagħhom jingabru u jibqgħu jagħmlu dan sa mill-inqas 6 xhur wara li jkun rċivew Zynteglo. Metodi affidabbli ta' kontraċettiv jinkludi apparat intraurinarju jew tahlita ta' kontraċettiv orali (magħruf ukoll bħala l-pillola) u kondoms.

Il-ġene miżjud minn Zynteglo mhux ser ikun mġhoddi lil tfal tiegħek. It-tfal tiegħek għandhom f'riskju li jirtu l-ġene originali beta-globin tiegħek.

M'għandekx tinghata Zynteglo jekk qed tredda'. Mhux magħruf jekk is-sustanzi ta' Zynteglo jistgħux jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Jista' jkun li ma jibqax aktar possibbli li inti toħroġ tqila jew tnissel it-tfal wara li tirċievi medicina tal-kimoterapija. Jekk inti imħassba dwar li jkollok it-tfal, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel il-kura. L-għażliet jistgħu jinkludu l-provvista ta' materjal riproduttiv għall-ħażna f'bank tat-tessut sabiex jintuża fi żmien aktar tard. Għall-irġiel, dan jista' jkun sperma jew tessut testikulari. Għan-nisa, dawn jistgħu jkun bajd (ooċiti) jew tessut tal-ovarji.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Zynteglo m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **Kontenut ta' sodium**

Din il-medicina fiha 391-1564 mg sodium (komponent ewlieni ta' melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull doża. Dan hu ekwivalenti għal 20-78% tat-tehid massimu ta' kuljum ta' sodium fid-dieta rakkomandat għal persuna adulta.

## **3. Kif jinghata Zynteglo**

Zynteglo jinghata permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina. Jista' jinghata biss fi sptar speċjalizzat minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'TDT, fl-għoti ta' trapjanti tal-mudullun, u fl-użu ta' medicini ta' terapija tal-ġeni.

Zynteglo jista' jsir biss jekk jistgħu jingabru biżżejjed mit-tip tajjed ta' ċelluli tad-demmm staminali tiegħek mid-demmm tiegħek (ċelluli staminali tad-demmm CD34<sup>+</sup>). Madwar xahrejn qabel il-kura b'Zynteglo, ser tinghata medicina ta' mobilizzazzjoni li tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm tiegħek mill-mudullun tiegħek ġol-fluss tad-demmm tiegħek. Iċ-ċelluli staminali tad-demmm jistgħu mbaġhad jingabru minn magna li tissepara l-komponenti tad-demmm (magna tal-aferezi). Tista' tieħu aktar minn ġurnata biex jingabru biżżejjed ċelluli staminali tad-demmm biex isir Zynteglo u biex jinħażen bħala ċelluli ta' sostituzzjoni jekk Zynteglo ma jistax jinghata jew ma jaħdimx.

<b>Żmien</b>	<b>X'jigri</b>	<b>Għaliex</b>
Madwar xahrejn qabel l-infużjoni b'Zynteglo	Tinghata medicina ta' mobilizzazzjoni	Biex tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tiegħek ġol-fluss tad-demmm tiegħek.
Madwar xahrejn qabel l-infużjoni b'Zynteglo	Jingabru ċelluli staminali tad-demmm	Biex isir Zynteglo u biex iservu bħala ċelluli ta' sostituzzjoni jekk meħtieġ.

<b>Żmien</b>	<b>X'jigri</b>	<b>Ghaliex</b>
Mill-inqas 6 ijiem qabel l-infużjoni ta' Zynteglo	Tinghata mediċina tal-kimoterapija għal 4 ijiem fi sptar	Biex tipprepara l-mudullun tiegħek għal kura b'Zynteglo.
Bidu tal-kura b'Zynteglo	Zynteglo jingħata permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina. Dan ser isehh fi sptar u ser jiehu inqas minn 30 minuta għal kull borża tal-infużjoni. In-numru ta' boroż ivarja minn pazjent għal iehor.	Biex iżżid iċ-ċelluli tad-demem staminali li fihom kopji funzjonali tal-beta-globin fil-mudullun tiegħek.
Wara l-infużjoni b'Zynteglo	Inti ser tibqa' fl-isptar għal madwar 3-6 ġimgħat	Biex tirkupra u tkun immonitorjat sakemm it-tabib tiegħek ikun sodisfatt li huwa sigur għalik li titlaq mill-isptar.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji osservati fi studji kliniċi b'Zynteglo huma relatati mal-mobilizzazzjoni u l-ġbir taċ-ċelluli staminali tad-demem jew mal-mediċina kimoterapewtika użata biex tipprepara l-mudullun tiegħek għal kura b'Zynteglo.

Għandek tiddiskuti effetti sekondarji li jista' jkun hemm minhabba l-mediċini ta' mobilizzazzjoni u l-mediċina tal-kimoterapija mat-tabib tiegħek. Għandek taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-mediċini.

##### **Mobilizzazzjoni u ġbir taċ-ċelluli staminali tad-demem**

Hafna minn dawn l-effetti sekondarji jsehhu matul jew fi ftit jiem wara l-mobilizzazzjoni u l-ġbir ta' ta' ċelluli tad-demem staminali imma jistgħu jsehhu aktar tard. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk l-effetti sekondarji jsiru severi jew serji.

##### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)**

- livell baxx ta' plejtlits tad-demem, li jista' jnaqqas l-abilità tad-demem li jagħqad
- uġiġh fl-għadam
- tneimm u uġiġh fl-idejn u fis-saqajn
- tħossok ma tiflaħx (dardir)
- uġiġh ta' ras
- livell baxx ta' kalċju fid-demem

##### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- ħruġ ta' demm
- livell baxx ta' ossiġenu fid-demem
- pressjoni baxxa tad-demem
- uġiġh addominali
- uġiġh fid-dahar
- uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli
- uġiġh jew skumdità fis-sider
- uġiġh iehor
- aġitazzjoni
- riżultati ta' testijiet tad-demem anormali (tnaqqis fil-magnesium u l-potassium, wisq ċitrat, jew żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demem)
- ritmu tal-qalb anormali

- tbenġil, fsada jew uġiġh minn kateter jew minn sit ta' injezzjoni
- reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
- tbenġil
- sturdament, għeja
- skumdità fir-ras
- għaraq eċċessiv
- mard bħall-influwenza
- nefha tax-xufftejn
- tingiż jew tnefnim tal-idejn, tas-saqajn, jew tal-ħalq
- deni
- raxx
- milsa mkabbra li tista' tirriżulta f' uġiġh fin-naħa ta' fuq tax-xellug ta' żaqkek jew fl-ispalla tax-xellug
- rimettar

### **Mediċina tal-kimoterapija**

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin wara li tirċievi mediċina tal-kimoterapija. Dawn normalment iseħħu fl-ewwel ftit jiem u diversi ġimgħat wara li tirċievi mediċina tal-kimoterapija iżda jistgħu jiżviluppaw ukoll hafna aktar tard.

**Komuni hafna:** (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Uġiġh fl-addome tan-naħa ta' fuq tal-lemin taħt il-kustilji, sfurija tal-ġhajnejn jew tal-ġilda, żieda rapida fil-piż, nefha ta' dirġajn, saqajn u addome, u problemi biex tiehu n-nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni serja tal-fwied imsejha marda veno-okklussiva.
- Fsada fit-tul jew fsada mingħajr korriment bħal tinfaġar, fsada mill-ħanek, jew fsada vaġinali.

### **Effetti sekondarji possibbli ohra**

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk l-effetti sekondarji jsiru severi jew serji.

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- livell baxx ta' ċelluli ħomor u bojod tad-demmm, kultant bid-deni
- żieda ta' ċerti enzimi fid-demmm li tista' tindika problema fil-fwied
- livell baxx ta' plejtlits tad-demmm, li jista' jnaqqas l-abilità tad-demmm li jagħqad
- telf ta' xagħar mhux tas-soltu jew jirraq
- uġiġh fl-istonku, stonku mqalleb, stitikezza, dijarea
- thossok ma tiflaħx (dardir), tkun marid (rimettar)
- deni
- uġiġh fil-ħalq
- infjammazzjoni tal-gerżuma
- bidliet fil-kimika tad-demmm li jistgħu jindikaw calcium baxx, potassium baxx, magnesium baxx, sodium baxx, phosphate baxx, tnaqqis fil-proteina, jew tnaqqis fl-albumin
- irqajja' skuri fuq il-ġilda
- uġiġh fiż-żona tar-rektum
- problemi fl-irqad
- tnaqqis fl-aptit
- uġiġh ta' ras
- għeja
- ġilda bil-ħakk

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni):

- rispons infjammatorju ta' periklu għall-ħajja għal infezzjoni flimkien ma' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- infezzjonijiet li jistgħu jġegħluk thoss is-shana, tertir, jew bl-għaraq
- addome mkabbar

- fwied imkabbar
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- uġiġh addominali
- fsada jew tbengil
- demm fl-awrina
- tiċrit żgħir fit-tessut li jgħaqqad l-anus
- sturdament, jew sensazzjoni li ma thossokx f'bilanċ jew bħal meta l-kamra tkun qed iddur
- ansjeta
- test pożittiv għal Apergillus (mard tal-pulmun ikkawżat minn fungu)
- bidliet u anormalitajiet fir-ritmu tal-qalb
- uġiġh fid-dahar, fl-għadam, fil-ġilda, fir-riglejn u fid-dirgħajn, fl-anus, jew fil-muskoli
- ħruq ta' stonku
- infjammazzjoni tal-marrara
- ġebbla fil-marrara
- sogħla
- sens ta' toġhma anormali
- diffikultà biex tibra'
- nefha tal-wiċċ
- thoss il-bard
- ilma żejjed fil-ġisem
- infjammazzjoni jew infezzjoni ta' follikoli tax-xagħar
- tnaqqis fil-veloċità tal-arja li jħalli l-pulmun tiegħek
- skumdità fl-istonku b'dardir u rimettar
- infjammazzjoni fl-apparat tad-diġestjoni
- mard tal-ħanek
- murliti (emorrojdi)
- sulluzzu
- pressjoni baxxa tad-demm
- temperatura baxxa tal-ġisem
- livell baxx ta' ossiġenu fid-demm
- sfurija tal-ġilda u l-għajnejn
- uġiġh fil-laringi (kaxxa tal-vuċi)
- nuqqas ta' enerġija
- uġiġh u nefha tal-kisja tal-apparat tad-diġestjoni li tibda mill-ħalq sal-anus
- mestruwazzjoni irregolari
- telf ta' funzjoni tal-ovarji tiegħek
- menopawsa prematura
- tikek fuq il-ġilda minn fsada taħt il-ġilda
- ġilda li tiflew il-kulur, bl-irqajja', jew aktar skura jew aktar ċara min-normal.
- fluwidu ġewwa jew madwar il-pulmun
- ġilda xotta, bil-ħakk
- xufftejn xotti
- raxx bil-leżjonijiet, kultant bil-materja
- leżjonijiet tal-ġilda infjammati
- brix tal-ġilda
- disturb tal-glandola tal-għaraq
- reazzjoni ta' trasfużjoni
- tnaqqis fil-piż
- testijiet anormali tal-fwied
- koncentrazzjoni akbar ta' emoglobina fiċ-ċelluli
- tnaqqis fil-manjeżju, kalċju, potassju, fosfat, albumina, sodju fid-demm
- aċidu żejjed fil-ġisem mhux imneħħi mill-kliewi
- zieda jew tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm immaturi (mhux żviluppati kompletament)

- zieda jew tnaqqis fil-proteina tad-demmm
- zieda fl-ormoni femminili
- tnaqqis fit-testosteron

### **Zynteglo**

Hafna mill-effetti sekondarji jseħhu matul jew fi ftit jiem wara l-kura b'Zynteglo iżda jistgħu jseħhu aktar tard. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk l-effetti sekondarji jsiru severi jew serji.

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)

- livell baxx ta' plejtlits tad-demmm, li jista' jnaqqas l-abilità tad-demmm li jagħqad
- qtugħ ta' nifs
- uġiġħ fis-sider mhux minħabba problema tal-qalb
- uġiġħ fl-istonku
- fwawar (ħmura u shana tal-ġilda)
- uġiġħ fis-saqajn

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar **nazzjonali** mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Zynteglo**

Din l-informazzjoni hi intenzjonata għat-tobba biss.

Billi din il-medicina ser tingħata minn tabib kwalifikat, dan huwa responsabbli għall-ħażna korretta tal-medicina qabel u waqt l-użu tagħha, kif ukoll għar-rimi korrett tagħha.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta(i) tal-kontenitur ta' barra u t-tikketta(i) tal-borża tal-infużjoni.

Aħżen f'temperatura ta'  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  sa sena. M'għandekx tholl il-prodott sakemm ikun lest biex jintuża. Ladarba jinħall aħżen f'temperatura ambjentali ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ) u uża fi żmien 4 sigħat.

Din il-medicina fiha ċelluli modifikati ġenetikament. Medicina mhux użata għandha tintrema skont il-linji gwida tal-bijosigurtà lokali.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Zynteglo**

- Is-sustanza attiva ta' Zynteglo tikkonsisti miċ-ċelluli staminali tad-demmm tiegħek li fihom kopji funzjonali tal-ġene beta-globin li jistgħu jitkejlu fid-demmm tiegħek. Il-koncentrazzjoni hija  $1.2\text{-}20 \times 10^6$  ċelluli  $\text{CD34}^+$  (ċelluli staminali tad-demmm) għal kull millilitru.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma soluzzjoni użata biex tippreserva ċ-ċelluli ffrizati u sodium chloride. Ara sezzjoni 2, Kontenut tas-sodium.

### **Kif jidher Zynteglo u l-kontenut tal-pakkett**

Zynteglo huwa dispersjoni ta' ċelluli ċara għal ftit imdardra, bla kulur sa safra jew roża li tiġi fornuta f'borża tal-infużjoni ċara waħda jew aktar, kull waħda ppakkjata f'borża trasparenti go kontenitur tal-metall magħluq.

Ismek u d-data tat-twelid tiegħek, kif ukoll informazzjoni kodifikata li tidentifikak bhala l-pazjent, huma stampati fuq kull borża tal-infuzjoni u kull kontenitur tal-metall.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

L-Olanda

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

**Manifattur**

apceth Biopharma GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

**Deutschland**

bluebird bio (Germany) GmbH

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

**Italia**

bluebird bio (Italy) S.r.l

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

**France**

bluebird bio (France) SAS

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

**Nederland**

bluebird bio (Netherlands) BV

Tel: +31 (0) 303 100 450

**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/Тlf/Τηλ/Σίμι/Ρυh:

+31 (0) 303 100 450

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

**United Kingdom**

bluebird bio (UK) Limited

Tel: +44 (0) 207 660 0754

(0800-069-8046)

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.



## **It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:**

Zynteglo jintbagħat mill-faċilità tal-manifattura għall-faċilità ta' hażna taċ-ċentru tal-infużjoni fi cryoshipper, li jista' jkun fih kasett tal-metall multipli maħsuba għal pazjent wiehed. Kull kasett tal-metall fih borża tal-infużjoni waħda b'Zynteglo. Pazjent jista' jkollu boroż tal-infużjoni multipli. Il-borża (boroż) tal-infużjoni għandha(hom) t(j)injamm(u) ġewwa l-kasett(i) tal-metall sakemm t(i)kun(u) lesta(i) biex t(j)inħall(u) u t(j)intuża(w).

Ikkonferma li Zynteglo huwa stampat fuq il-borża (boroż) tal-infużjoni. Ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni dwar il-pazjent unika li tinsab fuq il-borża/boroż tal-infużjoni u fuq il-kasett(i) tal-metall qabel l-infużjoni. Ikkunsidra l-boroż tal-infużjoni kollha u kkonferma li kull borża tal-infużjoni ta' Zynteglo hija fid-data ta' skadenza permezz tal-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjaha.

Spezzjona kull borża tal-infużjoni għal kwalunkwe ksur ta' integrità qabel it-tidwib u l-infużjoni. Jekk borża tal-infużjoni tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà u kkuntattja immedjatament lill-blubird bio.

Zynteglo huwa maħsub biss għal użu awtologu.

Wara li tneħhi bir-reqqa l-kontenitur tal-metall ta' barra, holl kull borża tal-infużjoni f'temperatura ta' 37°C f'banju tal-ilma jew banju xott għal madwar 2-4 minuti. Thollx il-prodott mediċinali żzejjed. Thallix il-prodott mediċinali waħdu u tgharraqx il-portijiet tal-infużjoni jekk jinħall f'banju tal-ilma. Wara li jinħall, hawwad bil-mod il-prodott mediċinali billi timmassaġġja l-borża tal-infużjoni sakemm il-kontenut kollu jkun uniformi. Esponi l-port sterili fuq il-borża tal-infużjoni billi tneħhi t-tgezwir protettiv li jkopri l-port. Aċċessa l-borża tal-infużjoni u infuża skont il-proċeduri standard tas-sit tal-ġhoti għall-ġhoti ta' prodotti ta' terapija taċ-ċelluli. Tużax filtru tad-demem fil-linja jew pompa tal-infużjoni. Tihux kampjuni tal-prodott mediċinali, tbiddilx jew tirradjax il-prodott mediċinali.

Agħti kull borża tal-infużjoni permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' inqas minn 30 minuta. Jekk tkun ipprovduta aktar minn borża tal-infużjoni waħda, agħti kull borża tal-infużjoni kompletament qabel ma tipproċedi biex tħoll u tinfuża l-borża li jmiss.

Zynteglo m'għandux jerga' jiġi ffrizat. Agħtih permezz ta' infużjoni malajr kemm jista' jkun u mhux iktar minn 4 sigħat wara li jinħall.

Aħsel il-bqija ta' Zynteglo li jkun fadal fil-borża tal-infużjoni u kwalunkwe tubu assoċjat b'mill-inqas 50 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride biex tiżgura li kemm jista' jkun iċ-ċelluli jkunu infużi fil-pazjent.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli modifikati ġenetikament. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà applikabbli għal dan it-tip ta' prodott.

Professjonisti tal-kura tas-saħħa li jużaw Zynteglo għandhom jieħdu prekawzjonijiet standard (ilbies ta' ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni tal-għajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard li jittiehed.

L-uċuħ tax-xogħol u l-materjal li potenzjalment kienu f'kuntatt ma' Zynteglo għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant viriċidali skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur. Il-linji gwida dwar il-bijosigurtà lokali għandhom jiġu segwiti għal prodotti mediċinali mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI U PPREŻENTATI MILL-  
AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI**

**Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:**

• **Awtorizzazzjoni ta' kummerċjalizzazzjoni kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.