

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce prosimo, da poročajo o vseh domnevnih neželenih učinkih zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje.

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### **2.1. Splošen opis**

Gensko modificirana obogatena populacija avtolognih celic CD34<sup>+</sup>, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira gen za β<sup>A-T87Q</sup>-globin.

### **2.2. Kakovostna in količinska sestava**

Pripravljeno zdravilo je sestavljeno iz ene ali več infuzijskih vrečk, ki vsebujejo disperzijo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> celic/ml, raztopljenih v kriokonzervativni raztopini. Vsaka infuzijska vrečka vsebuje približno 20 ml zdravila Zynteglo.

Kvantitativne informacije glede jakosti, števila celic CD34<sup>+</sup> in odmerka zdravila so na voljo v dokumentu z informacijami o seriji. Dokument z informacijami o seriji se nahaja v pokrovu kriogenskega transportnega tanka, ki se uporablja za transport zdravila Zynteglo.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

En odmerek vsebuje 391–1564 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Disperzija za infundiranje.

Bistra do rahlo motna, brezbarvna do rumena ali rožnata disperzija.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1. Terapevtske indikacije**

Zdravilo Zynteglo je indicirano pri bolnikih, starih 12 let in več, z β-talasemijo, ki zahteva transfuzijo (TDT – transfusion-dependent β-thalassaemia), ki nimajo β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> genotipa, za katere je presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSC – haematopoietic stem cell) primerna, a darovalec HSC z ustreznim humanim levkocitnim antigenom (HLA) ni na voljo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### **4.2. Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Zynteglo mora v pristojnem centru za zdravljenje bolniku dati zdravnik z izkušnjami s področja presaditve HSC in zdravljenja bolnikov s TDT.

Pričakuje se, da se bolniki vpišejo v register in da bodo dolgoročno spremljani v registru, da bi bolje razumeli dolgoročno varnost in učinkovitost zdravila Zynteglo.

## Odmerjanje

Najmanjši priporočeni odmerek zdravila Zynteglo je  $5,0 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup> /kg. V kliničnih študijah so dajali odmerke do  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celic/kg. Najmanjši priporočeni odmerek zdravila je enak za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več.

Zdravilo Zynteglo je namenjeno za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4) in ga je dovoljeno dati samo enkrat.

### *Mobilizacija in afereza*

Za pridobitev matičnih celic CD34<sup>+</sup> za izdelavo zdravila morajo bolniki opraviti mobilizacijo HSC, ki ji sledi afereza (glejte poglavje 5.1 za opis režima mobilizacije, ki je bil uporabljen v kliničnih študijah).

Najmanjše ciljno število celic CD34<sup>+</sup>, ki jih je treba zbrati, je  $12 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg. Če minimalni odmerek zdravila Zynteglo  $5,0 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg po prvotni izdelavi zdravila ni dosežen, bo morda bolnik opravil enega ali več dodatnih ciklov mobilizacije in afereze v razmaku vsaj 14 dni, da bi pridobili več celic za dodatno izdelavo zdravila.

Potrebno je dodatno zbiranje matičnih celic CD34<sup>+</sup>, in sicer vsaj  $1,5 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup> /kg (če jih zbiramo z aferezo) ali  $> 1,0 \times 10^8$  TNC/kg (če jih zbiramo z jemanjem kostnega mozga). Te celice je treba pridobiti pri bolniku in jih shraniti z zamrzovanjem pred mieloablativnim postopkom in infuzijo zdravila Zynteglo. Dodatno zbrane celice bodo morda potrebne za rešilno zdravljenje v naslednjih primerih: 1) ogrožitev zdravila Zynteglo po uvedbi mieloablativnega postopka in pred infuzijo zdravila Zynteglo, 2) primarna odpoved presadka ali 3) izguba presadka po infundiranju zdravila Zynteglo (glejte poglavje 4.4).

### *Postopek pred zdravljenjem*

Lečeči zdravnik mora potrditi, da je presaditev HSC primerna za bolnika, preden se začne mieloablativni postopek (glejte poglavje 4.4).

Pred infuzijo zdravila Zynteglo je treba izvesti celoten mieloablativni postopek (glejte poglavje 5.1 za opis mieloablativnega režima, ki je bil uporabljen v kliničnih študijah). Priporočeno je, da bolniki vzdržujejo raven hemoglobina (Hb)  $\geq 11$  g/dl 30 dni pred mieloablativnim postopkom. Kelacijo železa je treba prekiniti vsaj 7 dni pred mieloablativnim postopkom. Priporočamo profilakso za jetrno venookluzivno bolezen. Glede na učinkovino, uporabljeno za mieloablativni postopek, je treba razmisliti o profilaksi epileptičnih napadov (glejte poglavje 5.1 za opis režima profilakse, ki je bil uporabljen v kliničnih študijah).

Mieloablativni postopek se ne sme začeti, dokler ni celotni komplet infuzijskih vrečk, ki sestavlja odmerek zdravila Zynteglo, prejet in shranjen na mestu, kjer bo uporabljen, in je potrjena razpoložljivost dodatno zbranih celic CD34<sup>+</sup>.

### *Uporaba zdravila Zynteglo*

Glejte spodnje poglavje Način uporabe in poglavje 6.6 za podrobnosti o dajanju in uporabi zdravila Zynteglo.

### *Po uporabi zdravila Zynteglo*

Vse krvne izdelke, potrebne v prvih 3 mesecih po infuziji zdravila Zynteglo, je treba obsevati.

Po infuziji zdravila Zynteglo bo morda treba ponovno začeti s kelacijo železa skladno s klinično prakso (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Namesto kelacije železa se lahko uporablja flebotomija, če je to ustrezno.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Zdravila Zynteglo niso preučili pri bolnikih, starejših od 65 let. Presaditev celic HSC mora biti primerna za bolnika s TDT, ki bo zdravljen z zdravilom Zynteglo (glejte poglavje 4.4). Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Okvara ledvic*

Zdravila Zynteglo niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic. Bolnike je treba oceniti za okvaro ledvic, opredeljeno kot očistek kreatinina  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, da se potrdi primernost presaditve HSC. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Okvara jeter*

Zdravila Zynteglo niso preučili pri bolnikih z okvaro jeter. Bolnike je treba oceniti za okvaro jeter, da se potrdi primernost presaditve HSC (glejte poglavje 4.4). Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Zynteglo pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani.

#### *Bolniki, seropozitivni za virus humane imunskve pomanjkljivosti (HIV) ali humani T-limfotropni virus (HTLV)*

Zdravila Zynteglo niso preučili pri bolnikih s HIV-1, HIV-2, HTLV-1 ali HTLV-2. Za zagotovitev sprejetja afereznega materiala za izdelavo zdravila Zynteglo je potreben negativen serološki test za HIV. Aferezni material bolnikov s pozitivnim testom za HIV ni sprejemljiv za izdelavo zdravila Zynteglo.

### Način uporabe

Zdravilo Zynteglo je samo za intravensko uporabo (za podrobnosti o postopku dajanja glejte poglavje 6.6).

Po koncu 4-dnevnega mieloablativnega postopka mora poteči vsaj 48-urno obdobje izpiranja pred infundiranjem zdravila Zynteglo.

Pred infuzijo je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski(h) vrečki(vrečkah). Skupno število infuzijskih vrečk za aplikacijo mora biti potrjeno z dokumentom z informacijami o seriji (glejte poglavje 4.4).

Infundirajte zdravilo Zynteglo čim prej oziroma ne kasneje kot v 4 urah po odtajanju. Vsako infuzijsko vrečko je treba infundirati v manj kot 30 minutah. Če je na voljo več kot ena infuzijska vrečka, uporabite vse infuzijske vrečke. Infundirati morate celotno količino vsake infuzijske vrečke.

Po infundiranju zdravila Zynteglo je treba upoštevati standardne postopke za obravnavo bolnikov po presaditvi HSC.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Predhodno gensko zdravljenje s HSC.

Upoštevati je treba kontraindikacije na učinkovine, uporabljene za mobilizacijo, in učinkovino za mieloablativni postopek.

#### **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno celično zdravljenje.

##### Splošno

Upoštevati je treba opozorila in previdnostne ukrepe za sredstva za mobilizacijo in sredstva za mieloablativni postopek.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Zynteglo, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev kadarkoli v prihodnosti. Te informacije se navedejo v opozorilni kartici bolnika, ki jo je treba dati bolniku po zdravljenju.

##### Tveganja, povezana s TDT in prenasičenostjo z železom

Pri bolnikih s TDT pride do prenasičenosti z železom zaradi kroničnih transfuzij rdečih krvnih celic (RBC), ki lahko povzročijo poškodbe glavnega organa. Presaditev celic HSC z mieloablativnim postopkom ni primerna za bolnike s TDT, ki imajo dokazano močno povišano raven železa v srcu, tj. bolnike s spinsko-spinskim relaksacijskim časom MRI T2\* < 10 msek. Magnetno resonančno slikanje (MRI) jeter je treba izvesti pri vseh bolnikih, ki so pred mieloablativnim postopkom. Priporočljivo je, da bolniki, pri katerih rezultati MRI kažejo, da je vsebina železa v jetih  $\geq 15$  mg/g, opravijo biopsijo jeter za nadaljnjo ocenjevanje. Če biopsija jeter pokaže premostitveno fibrozo, cirozo ali aktivni hepatitis, presaditev HSC z mieloablativnim postopkom ni primerna.

##### Tveganje za insercijsko onkogenezo

V kliničnih študijah z zdravilom Zynteglo pri bolnikih s TDT niso poročali o primerih levkemije ali limfoma. Prav tako niso poročali o insercijski mutagenizi z lentivirusnim vektorjem (LVV – lentiviral vector), ki bi privedla do onkogeneze. Kljub temu obstaja teoretično tveganje za levkemijo ali limfom po zdravljenju z zdravilom Zynteglo.

Bolnike je treba vsako leto spremljati za levkemijo ali limfom (vključno s celotno krvno sliko), in sicer še 15 let po zdravljenju z zdravilom Zynteglo. Če je pri katerem koli bolniku, ki je prejel zdravilo Zynteglo, zaznana levkemija ali limfom, je treba odvzeti vzorce krvi za analizo mesta integracije.

##### Serološko testiranje

Pred mobilizacijo in aferezo je treba vse bolnike testirati za virus HIV-1/2 in HTLV-1/2, da se zagotovi sprejemljivost materiala za aferezo za izdelavo zdravila Zynteglo (glejte poglavje 4.2).

##### Vpliv na rezultate testiranja za virus HIV

Pomembno je upoštevati, da so bolniki, ki so prejeli zdravilo Zynteglo, najverjetneje pozitivni pri testiranju za virus HIV z metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) zaradi vstavitve provirusa LVV, kar privede do lažno pozitivnega rezultata pri testiranju za virus HIV. Zato bolniki, ki so prejeli zdravilo Zynteglo, ne smejo biti testirani za okužbo z virusom HIV s pomočjo testa PCR.

##### Odpoved presadka, merjena z vsaditvijo nevtrofilcev

Zdravljenje z zdravilom Zynteglo vključuje infuzijo in vsaditev celic CD34<sup>+</sup> HSC, ki so bile gensko spremenjene *ex vivo* z LVV. V kliničnih preskušanjih so vsi bolniki uspešno prestali vsaditev kostnega mozga, merjeno z vsaditvijo nevtrofilcev (N=42). Do vsaditve nevtrofilcev je mediano (min, maks)

prišlo po 19,5 (13, 38) dneh po infundiranju zdravila. Neuspešna vsaditev nevtrofilcev je kratkotrajno, vendar potencialno zelo nevarno tveganje, definirano kot nezmožnost doseči 3 zaporedne absolutne vrednosti nevtrofilcev (ANC)  $\geq 500$  celic/ $\mu$ l, pridobljene ob različnih dneh do 43. dneva po infuziji zdravila Zynteglo. Bolniki z neuspešno vsaditvijo nevtrofilcev morajo prejeti rešilno zdravljenje z dodatno zbranimi matičnimi celicami (glejte poglavje 4.2).

#### Zapoznala vsaditev trombocitov

Vsaditev trombocitov je opredeljena kot 3 zaporedne vrednosti trombocitov  $\geq 20 \times 10^9/l$ , pridobljene ob različnih dneh po infuziji zdravila Zynteglo, in brez transfuzije trombocitov, aplicirane 7 dni neposredno pred obdobjem ocenjevanja in med njim. Bolniki s TDT, zdravljeni z zdravilom Zynteglo, ki so dosegli vsaditev trombocitov, je v kliničnih preskušanjih (N=39) do vsaditve trombocitov prišlo mediano (min.; maks.) po 41,0 (19; 191) dneh. Med pojavnostjo krvavitev in zapoznalo vsaditvijo trombocitov niso opazili povezave. Bolnike je treba obvestiti o možnosti krvavitev, dokler ni dosežena obnova trombocitov. Bolnike je treba spremljati zaradi trombocitopenije in krvavitve v skladu s standardnimi smernicami. Po medicinski presoji je treba spremljati število trombocitov, dokler nista doseženi vsaditev in obnova trombocitov. O spremljanju števila krvnih celic in drugih primernih testih je treba razmisliti takrat, kadar klinični simptomi nakazujejo krvavitev.

#### Uporaba protiretrovirusnih zdravil in hidroksisečnine

Bolniki ne smejo jemati protiretrovirusnih zdravil ali hidroksisečnine vsaj en mesec pred mobilizacijo ter do vsaj 7 dni po infuziji zdravila Zynteglo (glejte poglavje 4.5). Če bolnik potrebuje protiretrovirusna zdravila po izpostavljenosti virusu HIV/HTLV, je treba zdravljenje z zdravilom Zynteglo preložiti, dokler 6 mesecev po izpostavljenosti ni bilo izvedeno testiranje na virus HIV s prenosom po Westernu in določanje virusne obremenitve.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 391–1564 mg natrija na odmerek, kar je enako 20 do 78 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Bolniki ne smejo jemati protiretrovirusnih zdravil ali hidroksisečnine vsaj en mesec pred mobilizacijo ter do vsaj 7 dni po infuziji zdravila Zynteglo (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati je treba medsebojno delovanje železovih kelatov in sredstev za mieloablativni postopek. Uporabo železovih kelatov je treba prekiniti vsaj 7 dni pred mieloablativnim postopkom. Za priporočila glede sočasne uporabe s substrati CYP3A je treba upoštevati povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za železov kelat in sredstva za mieloablativni postopek.

Nekateri železovi kelati so mielosupresivni. Po infuziji zdravila Zynteglo se 6 mesecev izogibajte uporabi železovih kelatov. Če je potrebna kelacija, razmislite o uporabi železovih kelatov, ki niso mielosupresivni (glejte poglavje 4.2 in 5.1).

Formalne študije medsebojnega delovanja zdravil niso bile izvedene. Ni pričakovati, da bi zdravilo Zynteglo medsebojno delovalo z družino encimov citokroma P-450 ali prenašalcev zdravil.

Kliničnih izkušenj z zdravili za spodbujanje eritropoeze pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynteglo, ni.

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Zynteglo ali po njem niso preučevali.

#### **4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ni dovolj podatkov o izpostavljenosti, da bi zagotovili natančno priporočilo glede trajanja kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Zynteglo. Ženske v rodni dobi in moški, ki so zmožni spočeti otroka, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (intrauterini pripomoček ali kombinacijo hormonske in mehanske kontracepcije) od začetka mobilizacije do vsaj 6 mesecev po uporabi zdravila Zynteglo. Za informacije o potrebi po učinkoviti kontracepciji pri bolnikih, ki so opravili mieloablativni postopek, je treba upoštevati SmPC mieloablativnega zdravila.

##### Nosečnost

Pred začetkom mobilizacije je treba potrditi negativen serumski test za ugotavljanje nosečnosti in ga ponovno potrditi pred mieloablativnim postopkom in pred uporabo zdravila.

Klinični podatki o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu, niso na voljo.

Študije vpliva zdravila Zynteglo na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso bile izvedene. Zdravila Zynteglo se ne sme uporabljati med nosečnostjo zaradi mieloablativnega postopka (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali imajo transducirane celice zdravila Zynteglo možnost, da se v maternici prenašajo na plod.

Ni priložnosti za prenos gena za  $\beta^{A-T87Q}$ -globin po zdravljenju z zdravilom Zynteglo, zato je verjetnost, da bi imel otrok splošni somatski izraz gena za  $\beta^{A-T87Q}$ -globin, zanemarljiva.

##### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Zynteglo izloča v materino mleko. Učinek na dojene otroke pri dajanju zdravila Zynteglo doječim materam ni bil preučen.

Zdravila Zynteglo ni dovoljeno dajati doječim materam.

##### Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Zynteglo na plodnost pri človeku ni. Vplivi na plodnost pri moških in ženskah niso bili ocenjeni v študijah na živalih.

Na voljo pa so podatki o tveganju neplodnosti pri mieloablativnem postopku. Zato je priporočljivo, da pred zdravljenjem zamrznete spermo ali jajčeca, če je to mogoče.

#### **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Zynteglo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8. Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Zynteglo je bilo ocenjena pri 42 bolnikih s TDT. Najresnejši neželeni učinek, pripisan zdravilu Zynteglo, je bila trombocitopenija (2,4 %). Glede na majhno populacijo bolnikov in velikost kohort neželeni učinki v spodnji preglednici ne zagotavljajo celotnega pogleda na naravo in pogostnost teh dogodkov.

## Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), in pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Preglednice 1, 2 in 3 so sezname neželenih učinkov, ki so pripisani mobilizaciji/aferezi, mieloablativnemu postopku oz. zdravlilu Zynteglo pri bolnikih s TDT v kliničnih preskušanjih z zdravilom Zynteglo.

### **Preglednica 1 Neželeni učinki, ki so pripisani mobilizaciji/aferezi**

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (<math>\geq 10\%</math>)</b>	<b>Pogosti (<math>\geq 1\% - &lt; 10\%</math>)</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	splenomegalija, levkocitoza
Presnovne in prehranske motnje	hipokalcemija	hipokaliemija, hipomagneziemija
Psihiatrične motnje		agitacija
Bolezni živčevja	glavobol, periferna senzorična nevropatija	omotica, nelagodje v glavi, parestezija
Srčne bolezni		srčna undulacija
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hipoksija, epistaksa
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, otekle ustnice, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, oralna parestezija
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v kosteh	bolečine v hrbtu, mišično-skeletno nelagodje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, gripi podobna bolezen, nelagodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, reakcija na mestu injiciranja, krvavitev na mestu katetra, modrica na mestu katetra, modrica na mestu injiciranja, utrujenost, bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem, bolečina na mestu katetra, bolečina na mestu injiciranja, bolečina na mestu preboda, bolečina
Preiskave		zmanjšana raven magnezija v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		citratna toksičnost, kontuzija, bolečina ob postopku



**Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so pripisani mieloablativnem postopku**

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 10 %)</b>	<b>Pogosti (≥ 1% – &lt; 10 %)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		nevtropenična sepsa, sistemska infekcija, infekcija s stafilokoki, pljučnica, infekcija spodnjih dihal, infekcija sečil, infekcija sluznice, celulitis, vaginalna infekcija, pustularni izpuščaj, folikulitis, gingivitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija	limfopenija, levkocitoza, zmanjšano število monocitov, nevtrofilija, zvečana povprečna koncentracija hemoglobina v celicah
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	hipokalcemija, hipokaliemija, metabolna acidoza, tekočinska preobremenjenost, zastajanje tekočine, hipomagneziemija, hiponatriemija, hipofosfatemija
Psihiatrične motnje	nespečnost	tesnoba
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, letargičnost, disgevizija
Očesne bolezni		krvavitev očesne veznice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica
Srčne bolezni		atrijska fibrilacija
Žilne bolezni		hipotenzija, hematomi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringealno vnetje	hipoksija, dispneja, plevralna efuzija, piskanje, sindrom kašlja zgornjih dihal, kašelj, laringealna bolečina, kolcanje
Bolezni prebavil	stomatitis, bruhanje, navzea, driska, krvavitev dlesni, konstipacija, bolečine v trebuhu, analno vnetje	analna krvavitev, gastritis, vnetje prebavil, abdominalna distenzija, bolečine v zgornjem delu trebuha, analna fisura, dispepsija, disfagija, ezofagitis, hemoroidi, proktalgija, suhe ustnice
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	veno-okluzivna jetrna bolezen, zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvišanje ravni bilirubina v krvi	holecistitis, holelitiaza, hepatomegalija, zlatenica, zvišanje ravni transaminaze, zvišanje ravni gama-glutamilttransferaze
Bolezni kože in podkožja	alopecija, pruritus, hiperpigmentacija kože	petehije, ekhimoza, bolečine kože, tipna purpura, petehije, generalizirani pruritus, purpura, motnja žlez znojnic, urtikarija, suha koža
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v kosteh, mialgija, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil		hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	vaginalna krvavitev	odpoved jajčnikov, neredna menstruacija, prezgodnja menopavza, zvišana raven

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 10\%$ )	Pogosti ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
		folikle stimulirajočega hormona v krvi, zmanjšana raven testosterona v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, utrujenost	vnetje sluznic, obrazni edem, hipotermija, občutek mrazenja, bolečina, kseroza
Preiskave		zvišana vrednost C-reaktivnega proteina, pozitiven test na <i>Aspergillus</i> , zmanjšana raven kalija v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšana raven alkalne fosfataze v krvi, zmanjšana raven magnezija v krvi, zmanjšan pretok forsiranega zraka med izdihom, zmanjšana raven skupnih beljakovin, zmanjšana raven albumina v krvi, zmanjšano število retikulocitov, zmanjšan odstotek retikulocitov
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo, kožna abrazija

**Preglednica 3 Neželeni učinki, ki so pripisani zdravilu Zynteglo**

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 10\%$ )	Pogosti ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija
Žilne bolezni		vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Krvavitev*

Krvavitev je možni zaplet trombocitopenije, ki sledi mieloablativnem postopku in zdravljenju z zdravilom Zynteglo. Pri bolniku se je pojavil en resen dogodek hipotenzije zaradi epistakse z začetkom 11 dni po zdravljenju z zdravilom Zynteglo. Vsi drugi dogodki krvavitve niso bili resni. Tveganje krvavitve obstaja pred vsaditvijo trombocitov in se lahko nadaljujejo po vsaditvi trombocitov pri bolnikih, ki imajo še naprej trombocitopenijo.

Po vsaditvi trombocitov se je pri vseh bolnikih ohranila raven trombocitov  $\geq 20 \times 10^9/l$  v odsotnosti transfuzij trombocitov. Mediana (min.; maks.) časa do nepodprtega števila trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$  in  $\geq 100 \times 10^9/l$  je bila 52 (20, 268) dni oz. 63 (20, 1231) dni. (Glejte poglavje 4.4. za smernice o spremljanju in obravnavi trombocitov.)

##### *Jetrna vensko-okluzivna bolezen*

Resen dogodek jetrne vensko-okluzivne bolezni se je pojavil pri 11,9 % bolnikov po mieloablativnem postopku; 80 % teh bolnikov ni prejelo profilakse za jetrno vensko-okluzivno bolezen. Vsi bolniki, ki

so imeli jetrno vensko-okluzivno bolezen, so se zdravili z defibrotidom in okrevali. Kaže, da je pri bolnikih, ki niso prejeli profilakse za jetrno vensko-okluzivno bolezen, večje tveganje za razvoj jetrne vensko-okluzivne bolezni. Pri bolnikih s TDT je lahko po mieloablativnem postopku tveganje za jetrno vensko-okluzivno bolezen večje kot pri drugih populacijah bolnikov.

#### *Reakcije, povezane z infundiranjem zdravila Zynteglo*

Premediciranje za reakcije, povezane z infundiranjem, so obvladovali glede na presojo zdravnika. Reakcije, povezane z infundiranjem zdravila Zynteglo, so opazili pri 11,9 % bolnikov, pojavile pa so se na dan infundiranja zdravila Zynteglo. Vse reakcije so izzvenele. Dogodki so bili blagi in so vključevali bolečine v trebuhu, vročinske oblike, dispnejo in bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem pri 9,5 %, 2,4 %, 2,4 % oz. 2,4 % bolnikov.

#### Pediatrična populacija

Glede na razpoložljive podatke so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, podobni tistim pri odraslih, razen jetrne vensko-okluzivne bolezni in pireksije, ki sta se pri mladoletnikih pojavili pogosteje.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o vsakem domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Podatki iz kliničnih študij glede prevelikega odmerjanja zdravila Zynteglo niso na voljo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druge hematološke učinkovine, oznaka ATC: [še ni bila dodeljena](#)

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Zynteglo doda funkcionalne kopije spremenjenega gena za  $\beta$ -globin v bolnikove celice HSC s transdukcijo avtolognih celic CD34<sup>+</sup> z BB305 LVV, s čimer se osredotoči na genski vzrok bolezni. Po infuziji zdravila Zynteglo se transducirane matične hematopoetske celice v CD34<sup>+</sup> vsadijo v kostnem mozgu in se diferencirajo za proizvodnjo rdečih krvnih celic (RBC – red blood cells), ki vsebujejo biološko aktiven  $\beta^{A-T87Q}$ -globin (modificiran protein  $\beta$ -globin), ki se združi z  $\alpha$ -globinom, da proizvede funkcionalni Hb, ki vsebuje  $\beta^{A-T87Q}$ -globin (HbA<sup>T87Q</sup>).  $\beta^{A-T87Q}$ -globin lahko določimo relativno glede na druge vrste globulinov v periferni krvi z uporabo tekočinske kromatografije visoke ločljivosti. Izražanje  $\beta^{A-T87Q}$ -globina je zasnovano tako, da popravi neravnovesje  $\beta/\alpha$ -globina v eritroidnih celicah bolnikov s TDT in ima potencial za povečanje skupne vrednosti Hb do normalne ravni ter odpravljanje odvisnosti od kroničnih transfuzij rdečih krvnih celic. Po uspešni vsaditvi in doseženi neodvisnosti od transfuzije pri bolniku se pričakuje trajne učinke zdravila.

#### Farmakodinamični učinki

Vsi bolniki s TDT z genotipom, ki ni genotip  $\beta^0/\beta^0$ , ki so prejeli zdravilo Zynteglo in bili deležni vsaj 3-mesečnega nadaljnega spremljanja, so proizvedli HbA<sup>T87Q</sup> (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=14, HGB-207; N=1, HGB-212). Pri bolnikih, ki so bili deležni vsaj 6-mesečnega nadaljnega spremljanja, se je vrednost HbA<sup>T87Q</sup> običajno enakovredno poviševala po infuziji zdravila Zynteglo in

se stabilizirala približno 6 do 9 mesecev po infuziji. Bolniki so imeli 6. mesec mediano (min.; maks.) vrednost HbA<sup>T87Q</sup> 4,90 (1,0; 9,6) g/dL v študijah faze I/II (N=14, HGB-204 in HGB-205) in 9,49 (3,4; 10,6) g/dL v potekajoči študiji faze III (N=11, HGB-207).

Vrednost HbA<sup>T87Q</sup> je na splošno ostala stabilna do 24. meseca, z mediano (min.; maks.) 6,44 (1,1; 10,1) g/dL (N=14, HGB-204 in HGB-205) in v času dolgoročnega spremljanja v LTF-303, pri čemer se je kazala stabilna integracija gena za  $\beta^{A-T87Q}$ -globin v dolgoročnih celicah HSC in stabilno izražanje gena za  $\beta^{A-T87Q}$ -globin v celicah eritroidne linije.

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost temelji na 32 odraslih bolnikih in mladostnikih s TDT in genotipom, ki ni genotip  $\beta^0/\beta^0$ , zdravljenih z zdravilom Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205, N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (glejte preglednico 4). Le nekaj bolnikov je bilo vključenih v klinične študije z genotipi, za katere je značilno nizko nastajanje endogenega  $\beta$ -globina, ki je po fenotipu podoben bolnikom z genotipom  $\beta^0/\beta^0$ , kot so bolniki, homozigotni za IVS-I-110 ali IVS-I-5.

**Preglednica 4 Izhodiščne značilnosti za bolnike z ne- $\beta^0/\beta^0$  s TDT  $\geq$  12 let, zdravljeni z zdravilom Zynteglo (študije HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)**

Študija	Bolniki z ne- $\beta^0/\beta^0$			
	Skupno število (mladostniki)	Starost mediana (min, maks)	Volumen transfuzije pred zdravljenjem (ml/kg/leto) mediana (min, maks)	Transfuzije na leto pred zdravljenjem mediana (min, maks)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16; 19)	181,85 (138,8; 197,3)	12,50 (10,5; 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16; 34)	151,28 (140,0; 234,5)	13,75 (10,0; 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12; 34)	192,92 (152,3; 251,3)	17,50 (11,5; 37,0)
HGB-212	3 (1)	21,0 (17; 33)	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,50; 39,5)

#### *Beta talasemija, ki zahteva transfuzijo (TDT)*

Bolniki so bili obravnavani kot odvisni od transfuzije, če so imeli anamnezo transfuzije vsaj 100 ml celic RBC/kg/leto ali  $\geq$  8 transfuzij celic RBC na leto v 2 letih pred vključitvijo v študijo. V kliničnih študijah so bolniki prejeli mediano (min.; maks.) količine transfuzije celic RBC 175,7 (139; 251) ml/kg/leto in mediano (min.; maks.) 14,8 (10; 40) transfuzij RBC na leto.

Mladostniki so bili izključeni iz študij faze III, če so imeli znanega in razpoložljivega darovalca HSC z ujemačim antigenom HLA. Mediana (min.; maks.) starosti udeležencev v študijah je bila 19,0 (12; 34) let, 56,3 % je bilo žensk, 59,4 % Azijcev in 40,6 % belcev. Vsi bolniki so imeli stanje zmogljivosti po Karnofskem  $\geq$  80 in večina je imela status zmogljivosti 100 ob izhodišču. Vrednost T2\* srca ob izhodišču je bila  $>20$  msek. Mediana (min; maks) feritina v serumu ob izhodišču je bila 3778,7 (784; 22517) pmol/l in mediana (min; maks) koncentracija železa v jetrih je bila 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

#### *Mobilizacija in afereza*

Vsi bolniki so pred postopkom afereze prejeli G-CSF in pleriksafor za mobilizacijo matičnih celic. Načrtovani odmerek G-CSF je bil 10  $\mu$ g/kg/dan pri bolnikih s vranico in 5  $\mu$ g/kg/dan pri bolnikih brez vranice, bolniki pa so ga prejeli zjutraj 1. do 5. dan mobilizacije. Načrtovani odmerek pleriksaforja je bil 0,24 mg/kg/dan, bolniki pa so ga prejeli zvečer 4. in 5. dan mobilizacije. Če je bil potreben tretji dan odvzema, je bil odmerek pleriksaforja in G-CSF podaljšan do 6. dne. Odmerek G-CSF je treba zmanjšati za polovico, če je število belih krvničk (WBC) pred dnem afereze  $> 100 \times 10^9/l$ . Za večino

bolnikov je bilo zbrano najmanjše število celic CD34<sup>+</sup> za izdelavo zdravila Zynteglo z enim ciklom mobilizacije in aferezo.

### *Postopek pred zdravljenjem*

Vsi bolniki so bili izpostavljeni celotnemu mieloablativnemu postopku z busulfanom pred zdravljenjem z zdravilom Zynteglo. Načrtovani odmerek busulfana je bil 3,2 mg/kg/dan za bolnike  $\geq 18$  let v obliki 3-urne intravenske infuzije dnevno v trajanju 4 dni s priporočeno ciljno  $AUC_{0-24\text{ h}}$  vrednosti 3800–4500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . Načrtovani odmerek busulfana je bil 0,8 mg/kg za bolnike, stare 12–17 let, v obliki 2-urne intravenske infuzije vsakih 6 ur do skupno 16 odmerkov s priporočeno ciljno  $AUC_{0-6\text{ h}}$  950–1125  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . Za informacije o ustrezni metodi za določitev odmerka na podlagi telesne mase bolnika je bil uporabljen SmPC za busulfan. Odmerek busulfana so prilagodili, kot je bilo potrebno na podlagi farmakokinetičnega spremljanja.

Mediana (min.; maks.) odmerka busulfana je bila 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dan (N=32).  $AUC_{0-24\text{ h}}$  je bila izmerjena 1. dan in je dala podatke za odmerek 3. dne; mediana (min.; maks.) ocenjene dnevne vrednosti AUC je bila 4417,0 (3030; 9087)  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  (N=31). Vsi bolniki z genotipi, ki ni genotip  $\beta^0/\beta^0$ , so bili pred začetkom odmerjanja busulfana deležni protiepileptične profilakse z učinkovinami, ki niso bile fenitoin.

Fenitoina niso uporabili kot profilakso epileptičnih napadov zaradi dobro pojasnjene indukcije glutation-S-transferaze in citokroma P450 in posledičnega povečanja očistka busulfana ter zaradi razširjene razpoložljivosti učinkovitih zdravil proti epileptičnim napadom, ki ne vplivajo na presnovo busulfana.

Pri študijah HGB-207 in HGB-212 je bila potrebna profilaksa za jetrno venookluzivno bolezen/obstruktivski sindrom jetrnih sinusov z ursodeoksiholno kislino ali defibrotidom v skladu s prakso ustanove.

### *Dajanje zdravila Zynteglo*

Vsi bolniki so prejeli zdravilo Zynteglo z mediano (min.; maks.) odmerka  $7,80 \times 10^6$  (5,0; 19,4) celic CD34<sup>+</sup>/kg kot intravensko infuzijo (N=32).

### *Po dajanju zdravila Zynteglo*

Skupno 28,6 % bolnikov (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) je 21 dni po infuziji zdravila Zynteglo prejelo G-CSF. V študijah faze III pa uporaba G-CSF ni bila priporočena 21 dni po infuziji zdravila Zynteglo.

### Študiji HGB-204 in HGB-205

HGB-204 in HGB-205 sta bila nezaslepljeni 24-mesečni študiji faze I/II z eno skupino bolnikov, ki sta vključevali 22 bolnikov s TDT, ki so se zdravili z zdravilom Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), od katerih je bilo 14 bolnikov z genotipom, ki ni genotip  $\beta^0/\beta^0$  (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205), in 8 bolnikov z genotipom  $\beta^0/\beta^0$  v študiji HGB-204. Vsi bolniki so zaključili študiji HGB-204 in HGB-205 ter so se vključili v dolgoročno spremljanje v študiji LTF-303. Mediano (min.; maks.) trajanje spremljanja je bilo 40,48 (29,3; 58,6) mesecev. Vsi bolniki so bili pri zadnjem spremljanju še živi.

Primarni izid je bila neodvisnost od transfuzije (TI) po 24. mesecu, definirana kot obtežena povprečna vrednost Hb  $\geq 9$  g/dL brez transfuzij RBC za neprekinjeno obdobje  $\geq 12$  mesecev kadar koli med študijo po infuziji zdravila Zynteglo. Med bolniki z genotipom, ki ni genotip  $\beta^0/\beta^0$ , jih je 11/14 (78,6 %, 95-odstotni interval zaupanja 49,2 %–95,3%), doseglo TI do 24. meseca (preglednica 5). Med 11 bolniki je mediana (min.; maks.) obtežena povprečna vrednost Hb med TI znašala 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (tabela 5).

Vsi bolniki, ki so kadar koli dosegli TI, so TI v 30. mesecu ohranili, z min. oz. maks. trajanjem TI 21,2+ oz. 56,3+ mesecev (N=11). Mediana časa (min.; maks.) do zadnje transfuzije RBC je bila 0,46 (0,2; 5,8) mesecev po infuziji zdravila Zynteglo.

Pri 3 bolnikih, ki niso dosegli TI, so na pregledih od 6. do 24. meseca opazili zmanjšanje potrebne količine transfuzije za 100 %, 86,9 % in 26,8 % ter pogostnosti transfuzij za 100 %, 85,3 % in 20,7 % v primerjavi z njihovimi transfuzijami RBC pred študijo.

Mediana (min.; maks.) skupnega Hb v 6. mesecu pri bolnikih, ki niso prejeli transfuzije v predhodnih 60 dneh, je znašala 10,60 (7,6; 13,4) g/dL (N=11). Skupni Hb je v 24. mesecu ostal stabilen, z mediano (min.; maks.) 10,60 (8,8; 13,7) g/dL (N=12), v 36. mesecu pa je bila mediana (min.; maks.) 11,30 (7,8; 13,5) g/dL (N=11).

Po infuziji zdravila Zynteglo so zdravniki po lastni presoji uravnavali ravni železa pri bolnikih. Vsi bolniki v HGB-204 so ponovno pričeli s kelacijo železa in so še naprej uporabljali železove kelate. En bolnik v HGB-205 je ponovno pričel s kelacijo železa in nadaljeval z uporabo železovih kelatov. Trije bolniki v HGB-205 so razvili flebotomijo.

48 mesecev po infundiranju zdravila Zynteglo bolnikom, ki so dosegli TI, je bila mediana zmanjšanja (min, maks) ravni feritina v serumu od izhodišča 75,02 % (39,2; 84,8) (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205). Mediano zmanjšanje vsebnosti železa v jetrih od izhodišča je bilo 67,14 %, z razponom od zmanjšanja za 83,3 % do povečanja za 269,2 % (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205).

### Študiji HGB-207 in HGB-212

HGB-207 in HGB-212 sta potekajoči, nezaslepljeni 24-mesečni študiji faze III z eno skupino bolnikov, v kateri naj bi se vključilo približno 39 odraslih bolnikov, mladostnikov in otrok s TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), od katerih je 29 bolnikov z genotipom, ki ni  $\beta^0/\beta^0$  genotip (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212), in 10 bolnikov z genotipom  $\beta^0/\beta^0$  v študiji HGB-212. Ti študiji se izvajata z izboljšano transdukcijo v primerjavi s študijami faze I/II, kar pripelje do višjega povprečnega števila funkcionalnih kopij transgena ( $\beta^{A-T87Q}$ -globin), integriranega v avtologne celice CD34<sup>+</sup>. 18 odraslih in mladostnikov s TDT in genotipom, ki ni  $\beta^0/\beta^0$  genotip, se je zdravilo z zdravilom Zynteglo v študijah faze III (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212), mediano (min.; maks.) trajanje njihovega spremljanja pa je bilo 10,0 (1,3; 22,2) mesecev. Vsi bolniki so bili pri zadnjem spremljanju še živi.

Primarni izid je bila neodvisnost od transfuzije (TI – transfusion independence) po 24. mesecu, definirana kot obtežena povprečna vrednost Hb  $\geq 9$  g/dL brez transfuzij RBC za neprekinjeno obdobje  $\geq 12$  mesecev kadar koli med študijo po infuziji zdravila Zynteglo. Pet bolnikov je mogoče ovrednotiti za oceno TI. Štirje od petih (80,0 %, 95-odstotni interval zaupanja 28,4–99,5 %) so dosegli TI pri zadnjem spremljanju. Pri teh 4 bolnikih je povprečna (min.; maks.) obtežena povprečna vrednost Hb med TI znašala 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (tabela 5).

Vsi bolniki, ki so dosegli TI, so ohranili TI z min.; maks. trajanjem TI 12,0+, 18,2+ mesecev (N=4). Mediana časa (min.; maks.) do zadnje transfuzije RBC je bila 0,95 (0,5; 1,1) mesecev po infuziji zdravila Zynteglo.

Pri edinem bolniku, ki TI ni dosegel, so opazili zmanjšanje potrebne količine transfuzije za 75,8 % in zmanjšanje za 74,9 % pri pogostnosti infuzije od odpusta iz bolnišnice do zadnjega pregleda za študijo v primerjavi z vrednostmi za transfuzijo RBC pred študijo.

Mediana (min.; maks.) skupnega Hb v 6. mesecu pri bolnikih, ki niso prejeli transfuzije v predhodnih 60 dneh, je znašala 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (N=11).

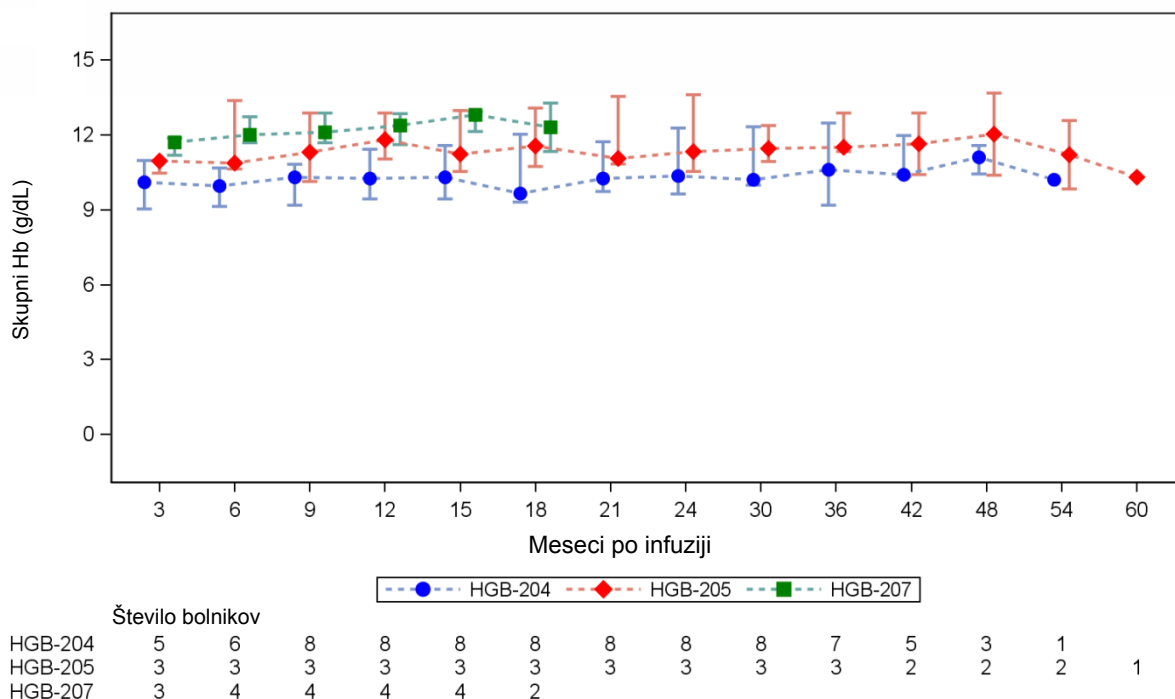
Po infuziji zdravila Zynteglo so kelacijo železa pri bolnikih uravnavali zdravniki po lastni presoji. Od 11 bolnikov, ki so jih spremljali vsaj 6 mesecev po infuziji zdravila Zynteglo, 6 bolnikov ni

ponovno pričelo s kelacijo železa ali prejelo flebotomije, 3 bolniki so ponovno pričeli s kelacijo železa, 2 bolnika pa sta prejela flebotomijo za zmanjšanje ravni železa.

Izvedli so raziskovalne analize za potrditev, da je izvenela dizeiritropoeza, osnovna fiziološka značilnost TDT v kostnem mozgu. Biopsije kostnega mozga, odvzete pred zdravljenjem, so bile skladne z diagnozo TDT, vključno z nizkim razmerjem mieloid/eritroid (N=15, HGB-207), kar kaže na eritroidno hiperplazijo. Od 8 bolnikov, ki je imelo dovolj pregledov med študijo, da so pridobili oceno kostnega mozga ob spremljanju v 12 mesecu, so se razmerja mieloid/eritroid za 7 bolnikov povečala v razponu od 0,1 do 0,5 ob izhodišču in v razponu od 0,6 do 1,9 približno 12 mesecev po infundiranju zdravila Zynteglo, kar kaže, da zdravilo Zynteglo izboljša eritropoezo pri bolnikih s TDT.

### Skupni rezultati

**Slika 1 Mediana skupne koncentracije hemoglobina v odvisnosti od časa za bolnike s TDT in genotipom, ki ni genotip  $\beta^0/\beta^0$ , ki so se zdravili z zdravilom Zynteglo in so dosegli neodvisnost od transfuzije (študije HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)**



*Vrstice predstavljajo interkvartilne razpone.*

**Preglednica 5 Izidi učinkovitosti za bolnike s TDT in genotipom, ki ni  $\beta^0/\beta^0$  genotip, zdravljenih z zdravilom Zynteglo (študije HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)**

HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) pri 6. mesecih n mediana (min, maks)	HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) pri 24. mesecih n mediana (min, maks)	Hb (g/dl) pri 6. mesecih* n mediana (min, maks)	Hb (g/dl) pri 24. mesecih* n mediana (min, maks)	TI** n/N <sup>^</sup> (%) [95-% interval zaupanja]	WA Hb med TI (g/dl) n mediana (min, maks)	Trajanje TI (mesece) n mediana (min, maks)
Študija 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+)
Študija 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+)
Študija 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+)

\*Bolniki, ki v predhodnih 60 dneh niso dobili transfuzije.

\*\*Neodvisnost od transfuzije (IT): obtežena povprečna vrednost Hb  $\geq 9$  g/dl brez transfuzije RBC za neprekinjeno obdobje  $\geq 12$  mesecev kadar koli med študijo po infuziji zdravila.

\*\*\*Za te izide trenutno ni bolnikov, ki bi jih bilo mogoče oceniti.

<sup>^</sup>N predstavlja skupno število bolnikov, ki so jih ovrednotili za TI, definirane kot bolnike, ki so zaključili svoje matične študije (tj. 24 mesecev spremljanja) ali so dosegli TI ali pa ne bodo dosegli TI v svoji matični študiji.

NR = ni dosežena (not reached). NA = ni smiselno (not applicable). Hb = skupni Hb.

WA Hb = tehtano povprečje Hb.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zynteglo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri  $\beta$ -talasemiji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

### **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

Zdravilo Zynteglo je zdravilo za avtologno gensko terapijo, sestavljeno iz avtolognih celic, ki so bile gensko spremenjene *ex vivo*. Narava zdravila Zynteglo je taka, da konvencionalne študije o farmakokinetiki, absorpciji, porazdelitvi, presnovi in izločanju niso uporabne.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Konvencionalne študije mutagenosti, karcinogenosti, reproduktivne in razvojne toksičnosti niso bile izvedene.

Farmakologijo, toksikologijo in genotoksičnost BB305 LVV, uporabljenega za prenos pri izdelavi zdravila Zynteglo, so ocenili *in vitro* in *in vivo*. *In vitro* test imortalizacije (IVIM), ki je bil izveden z BB305 LVV-transduciranimi celicami kostnega mozga (CKM) miši, je pokazal minimalno možnost mutagenosti (rezultat primernosti =  $0,1 \times 10^{-4}$ ). Analiza mesta vstavitve (ISA) transduciranega CKM miši in humanih celic CD34<sup>+</sup> HSC pred transplantacijo ni pokazala obogatitve za vstavljanje v gene,



povezane z rakom, ali v njihovo bližino. Študija farmakologije, biološke porazdelitve, toksičnosti in genotoksičnosti je bila izvedena na mišjem modelu  $\beta$ -talasemije. V študiji ni bilo dokazov o toksičnosti, genotoksičnosti ali onkogenezi (tumorjih), povezanih z integracijo BB305 LVV, in o toksičnosti, povezani s proizvodnjo  $\beta^{A-T87Q}$ -globina. ISA CKM po transplantaciji ni pokazala preference za integracijo v genih, klinično povezanih s (za gama-retrovirusne vektorje) prevlado klonov ali levkemijo oziroma v njihovi bližini, opazili pa tudi niso nobenih dokazov o prevladi klonov. Dodatne študije s humanimi celicami CD34<sup>+</sup> HSC, ki so jih dali mieloablativnim mišim z imunsko pomanjkljivostjo, niso pokazale toksičnosti, tumorogenosti ali genotoksičnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

Cryostor CS5.  
natrijev klorid

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3. Rok uporabnosti**

Zamrznjeno: 1 leto pri  $\leq -140$  °C.

Po odtajanju: največ 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C).

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri  $\leq -140$  °C do priprave za odtajanje in odmerjanje.

Infuzijske vrečke hranite v kovinskih kasetah.

Po odtajanju ne zamrzujte ponovno.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Infuzijske vrečke s po 20 ml fluoro-etilenpropilena, posamično pakirane v prozorno vrečico v kovinski kaseti.

Zdravilo Zynteglo dostavijo iz proizvodnega obrata v obrat za shranjevanje infuzijskega centra v kriogenskem transportnem tanku, ki lahko vsebuje več kovinskih kaset za posameznega bolnika. Vsaka kovinska kasetna vsebuje eno infuzijsko vrečko z zdravilom Zynteglo. Bolnik ima lahko več infuzijskih vrečk.

### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Obsevanje lahko povzroči inaktivacijo zdravila.

*Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

- To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Zdravstveni delavci, ki rokujejo z zdravilom Zynteglo, morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporaba rokavic, zaščitnih oblačil in zaščite za oči), da se prepreči morebitni prenos kužnih bolezni.

*Priprava na infuzijo*

- Odstranite vsako kovinsko kaseto iz hrambe v tekočem dušiku in odstranite vsako infuzijsko vrečko iz kovinske kasete.
- Preverite, ali je na infuzijski(h) vrečki(vrečkah) natisnjeno ime Zynteglo.

- Preverite, ali se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski/-ih vrečki/-ah zdravila Zynteglo. Zdravila Zynteglo ne infundirajte, če se informacije na nalepki na infuzijski vrečki, specifične za bolnika, ne ujemajo z bolnikom, ki bo zdravilo prejel.
- Preglejte vse infuzijske vrečke in na priloženem dokumentu z informacijami o seriji preverite, ali so vse vrečke znotraj datuma izteka roka uporabnosti.
- Za vsako infuzijsko vrečko je treba pred odtajanjem in infuzijo opraviti pregled celovitosti. Če je infuzijska vrečka na kakršen koli način poškodovana, sledite lokalnim smernicam in se takoj obrnite na družbo bluebird bio.

#### *Odtajanje in uporaba*

- Odtajajte zdravilo Zynteglo na 37 °C v vodni kopeli ali suhi kopeli. Za odtajanje vsake infuzijske vrečke boste potrebovali približno 2 do 4 minute. Zdravila ne odtajajte preveč. Zdravila ne puščajte brez nadzora in ne potopite infuzijskih odprtih, če za odtajanje uporabljate vodno kopel.
- Po odtajanju rahlo premešajte zdravilo tako, da infuzijsko vrečko stiskate, dokler vsebina ni enakomerno porazdeljena. Sterilno odprtino na infuzijski vrečki razkrijte tako, da odtrgate zaščitni ovoj, ki prekriva odprtino.
- Vzemite infuzijsko vrečko z zdravilom in jo infundirajte v skladu s standardnimi postopki na mesta za dajanje zdravil pri celičnem zdravljenju. Ne uporabljajte povezanega filtra za kri ali infuzijske črpalke.
- Zdravila ne smete vzorčiti, spremeniti ali obsevati.
- Vsako infuzijsko vrečko zdravila Zynteglo je treba dati kot intravensko infuzijo, ki naj traja manj kot 30 minut. Če je na voljo več kot ena infuzijska vrečka, vsako vrečko porabite do konca, preden odtajate in infundirate naslednjo.
- Infundirajte zdravilo Zynteglo čim prej oziroma ne kasneje kot v 4 urah po odtajanju. Vse ostanke zdravila Zynteglo v infuzijski vrečki in vse uporabljene cevke izperite z vsaj 50 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida, da se zagotovi, da je v bolnika infundiranih čim več celic.

#### Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Za neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba upoštevati lokalne smernice za biološko varnost. Vse materiale, ki so bili v stiku z zdravilom Zynteglo (trdi in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstraniti kot potencialno kužne odpadke v skladu z lokalnimi smernicami za biološko varnost.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1367/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

{DD. mesec LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/><in na spletni strani {ime agencije v državi članici (povezava)}>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke učinkovine (bioloških učinkovin)

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
NEMČIJA

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
NEMČIJA

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Zynteglo na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o obliki in vsebini izobraževalnega programa in programa nadzorovane distribucije, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Cilj izobraževalnega programa in programa nadzorovane distribucije je zagotavljanje informacij o varni uporabi zdravila Zynteglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Zynteglo na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Zynteglo predpisovali, izdajali in/ali uporabljali, imeli dostop/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv, ki ga bodo razdeljevali strokovni organi:

- izobraževalno gradivo za zdravnika
- komplet z informacijami za bolnika
- **Izobraževalno gradivo za zdravnike** mora vsebovati:
  - povzetek glavnih značilnosti zdravila
  - vodnik za zdravstvene delavce
  - vodnik glede ravnanja z zdravilom in načina uporabe
- **Navodilo za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
  - Upoštevati je treba opozorila in previdnostne ukrepe za mobilizacijske učinkovine in učinkovino za mieloablativni postopek.
  - Zdravljenje z zdravilom Zynteglo v kliničnih preskušanjih je bilo povezano z zakasnjeno vsaditvijo trombocitov. Med incidenco neželenih učinkov krvavitev in časom do vsaditve trombocitov niso opazili korelacije. Upoštevati je treba previdnostne ukrepe glede posledic krvavitev zaradi trombocitopenije. Bolnike je treba opozoriti na tveganje dogodkov krvavitev, ki jih ni enostavno prepoznati, na primer notranje krvavitve.
  - Zdravljenje z zdravilom Zynteglo je teoretično povezano s tveganjem insercijske mutageneze, ki lahko vodi v razvoj malignosti. Vsem bolnikom je treba svetovati glede znakov levkemije in da morajo ob njenih znakih takoj poiskati zdravniško pomoč.
  - Negativen serološki test za HIV je potreben za zagotovitev sprejetja afereznega materiala za izdelavo zdravila Zynteglo.
  - Možno tveganje izgube odgovora na gensko zdravljenje lahko vodi v izgubo neodvisnosti od transfuzij ali povečano potrebo po transfuziji pri bolnikih, ki niso dosegli neodvisnosti od transfuzije.
  - Pri vseh bolnikih je treba letno spremljati celotno krvno sliko in skupno raven hemoglobina zaradi spremljanja levkemije/limfoma oz. vzdrževanja učinkovitosti.
  - Kratkoročno možno tveganje zdravljenja z zdravilom Zynteglo predstavlja neuspešna vsaditev, kar se obravnava z dajanjem reševalnih celic.
  - Treba je razložiti in zagotoviti, da bolnik razume:
    - možna tveganja zdravljenja z zdravilom Zynteglo
    - znake levkemije/limfoma in kako naj ukrepa
    - vsebino vodnika za bolnika
    - potrebo, da ima opozorilno kartico za bolnika vedno s seboj in jo pokaže vsem zdravstvenim delavcem
    - vključitev v register zdravila
  - obseg registra in način vključitve bolnikov
- **Vodnik za zdravstvene delavce glede ravnanja z zdravilom in načina uporabe** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
  - Navodila o sprejemu in shranjevanju zdravila Zynteglo in kako je treba zdravilo Zynteglo pred dajanjem pregledati
  - Navodila o odtajanju zdravila Zynteglo

- Navodila o zaščitni opreми in obravnavi razlitja.
- **Komplet z informacijami za bolnika** mora vsebovati:
  - Navodilo za uporabo
  - Vodnik za bolnika/skrbnika
  - Opozorilno kartico za bolnika
- **Vodnik za bolnika/skrbnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
  - Zdravljenje z zdravilom Zynteglo je teoretično povezano s tveganjem za razvoj malignosti. Znaki levkemije in potreba po nujni zdravstveni oskrbi, če se pojavijo ti znaki.
  - Opozorilna kartica za bolnika in potreba, da jo ima bolnik vedno s seboj ter vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki sodeluje pri njegovem zdravljenju pove, da se zdravi z zdravilom Zynteglo.
  - Možno tveganje izgube odgovora na gensko zdravljenje lahko vodi v izgubo neodvisnosti od transfuzij ali povečano potrebo po transfuziji pri bolnikih, ki niso dosegli neodvisnosti od transfuzije.
  - Pomen letnih kontrolnih pregledov.
  - Zdravljenje z zdravilom Zynteglo je povezano s tveganjem zapoznele vsaditve trombocitov, kar lahko poveča nagnjenost h krvavitvam.
  - Znaki in simptomi krvavitve in potreba po obveščanju zdravnika, če so prisotni znaki nenavadne ali podaljšane krvavitve ali drugi pomembni znaki.
  - Vključitev v register zdravila.
- **Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
  - Informacije o tveganju zapoznele vsaditve trombocitov, kar lahko povzroči krvavitve, in teoretičnih tveganjih.
  - Izjava, da bolnik, zdravljen z gensko terapijo, ne sme darovati krvi, organov, tkiv ali celic.
  - Izjava, da je bil bolnik zdravljen z zdravilom Zynteglo, vključno s številko serije zdravila in datumom/datumi zdravljenja.
  - Podrobnosti o poročanju neželenih učinkov.
  - Informacije o možnosti lažno pozitivnih rezultatov nekaterih komercialnih testov za HIV zaradi zdravila Zynteglo.
  - Kontaktni podatki, kjer lahko zdravstveni delavci dobijo dodatne informacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Zynteglo na trgu, vzpostavljen sistem nadzorovane distribucije zdravila Zynteglo, ki presega raven, ki jo zagotavlja nadzorovanje z rednimi ukrepi za zmanjševanje tveganj. Preden se zdravilo predpiše, izdelava, izda ali uporabi, je treba izpolniti naslednje zahteve:

- Zdravilo Zynteglo bo na voljo le preko usposobljenih bluebird bio centrov, da se zagotovi sledljivosti bolnikovih celic in izdelanega zdravila med bolnišnico, kjer poteka zdravljenje in mestom izdelave. Centri za zdravljenje bodo izbrani v sodelovanju z nacionalnimi zdravstvenimi organi, kot je primerno.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev ustreznosti kriterijev za sprejetje bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ponovno ocenil kriterije za sprejemljivost za lastnosti, povezane s testi jakosti, z uporabo podatkov o sprostitvi serije in kliničnih rezultatov po 6-mesečnem spremljanju 20 bolnikov, zdravljenih s komercialnimi seriji.	Vmesno poročilo: ob vsakem letnem podaljšanju  Ko je bilo zdravljenih 20 bolnikov in po 6-mesečnem spremljanju
Neintervencijska študija varnost in učinkovitosti po začetku trženja: Za dodatno določitev značilnosti in določitev okvira dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Zynteglo pri bolnikih, starih 12 let in več, s $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), ki nimajo genotipa $\beta^0/\beta^0$ , mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti študijo in predložiti rezultate na podlagi podatkov registra (REG-501) in uporabiti podatke o bolnikih, zdravljenih s transfuzijami in/ali bolnikov, zdravljenih z alogeno HSCT, ki se ujemajo s HLA, iz uveljavljenega evropskega registra kot primerjalna skupina.	Predložitev protokola: Februar 2020  Vmesni rezultati: - ob vsakoletnem podaljšanju - Dec. 2024 - Dec. 2034  Končni rezultati: 4. četrletje 2039

#### **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:



Opis	Do datuma
<p>Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zynteglo pri bolnikih, starih 12 let in več, z <math>\beta</math>-talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), ki nimajo genotipa <math>\beta^0/\beta^0</math>, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti vmesne in končne podatke za študijo HGB-207</p>	<p>Vmesni rezultati: ob vsakoletnem podaljšanju</p> <p>Končni rezultati: december 2021</p>
<p>Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zynteglo pri bolnikih, starih 12 let in več, z <math>\beta</math>-talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), ki nimajo genotipa <math>\beta^0/\beta^0</math>, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti vmesne in končne podatke za bolnike z resno, ki ni genotipa-<math>\beta^0/\beta^0</math>, kot je IVS-I-110, vključene v študijo HGB-212.</p>	<p>Vmesni rezultati: ob vsakoletnem podaljšanju</p> <p>Končni rezultati: december 2021</p>
<p>Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila Zynteglo pri bolnikih, starih 12 let in več, z <math>\beta</math>-talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), ki nimajo genotipa <math>\beta^0/\beta^0</math>, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti vmesne podatke in rezultate 5-letnega spremljanja za študijo LTF-303.</p>	<p>Vmesni rezultati: ob vsakoletnem podaljšanju</p> <p>Končni rezultati: december 2024</p>

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KOVINSKA KASETA****1. IME ZDRAVILA**

Zynteglo  $1,2-20 \times 10^6$  celic/ml disperzija za infundiranje

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Gensko spremenjena obogatena populacija avtolognih celic CD34<sup>+</sup>, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira gen za  $\beta^{A-T87Q}$ -globin, z jakostjo  $1,2-20 \times 10^6$  celic/m.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi Cryostor CS5 in natrijev klorid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Disperzija za infundiranje

20 ml

Glejte dokument z informacijami o seriji za število infuzijskih vrečk in celic CD34<sup>+</sup> na kg za tega bolnika.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Samo za avtologno uporabo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri  $\leq -140$  °C do odtajanja in odmerjanja. Infuzijske vrečke hranite v kovinski kaseti. Po odtajanju ne zamrzujte ponovno.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Neuporabljeno zdravilo je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o biološki varnosti.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1367/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

ID bolnika:  
ID COI:  
Priimek:  
Ime:  
Datum rojstva:  
DIN:  
Lot:  
ID vrečke:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**INFUZIJSKA VREČKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje

avtologne celice CD34<sup>+</sup>, ki kodirajo gen za β<sup>A-T87Q</sup>-globin za intravensko uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

ID bolnika:

ID COI:

Priimek

Ime:

Datum rojstva:

DIN:

Lot:

ID vrečke:

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

Glejte dokument z informacijami o seriji za število infuzijskih vrečk in števila celic CD34<sup>+</sup> na kg za tega bolnika.

20 ml

**6. DRUGI PODATKI**

Samo za avtologno uporabo.

**PODATKI SO NAVEDENI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI, KI JE PRILOŽEN VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA**

**1. IME ZDRAVILA**

Zynteglo  $1,2-20 \times 10^6$  celic/ml disperzija za infundiranje

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Zdravilo Zynteglo je gensko modificirana obogatena populacija avtogenih celic CD34<sup>+</sup>, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira gen za  $\beta^{A-T87Q}$ -globin.

**3. ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

INFORMACIJE O BOLNIKU

Ime (priimek, ime):

Datum rojstva (DD/MM/LLLL):

Telesna masa pri prvem odvzemu (kg):

ID bolnika:

**4. ŠTEVILKA SERIJE, VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT IN DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

INFORMACIJE O DOBAVLJENIH SERIJAH

V pošiljki se nahajajo naslednje serije:

Številka serije/ ID COI	Število infuzijskih vrečk	ID vrečke (Prva infuzijska vrečka)	ID vrečke (Druga infuzijska vrečka)	Jakost ( $\times 10^6$ celic/ml)	Celice CD34 <sup>+</sup> ( $\times 10^6$ celic CD34 <sup>+</sup> )	Datum izteka roka uporabnosti zdravila {DD/MM/LLLL}

**5. ODMEREK ZDRAVILA**

Skupno število infuzijskih vrečk: \_\_\_

Odmerek:  $\{N.N\} \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg

Najmanjši priporočeni odmerek zdravila Zynteglo je  $5,0 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg.

V kliničnih študijah so uporabili odmerke do  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celic/kg.

**6. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

TA DOKUMENT SHRANITE IN GA IMEJTE NA VOLJO V ČASU INFUNDIRANJA ZDRAVILA ZYNTEGLO.



Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za avtologno uporabo.

## **7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

### NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN UPORABO

Shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri temperaturi  $\leq -140$  °C do odtajanja in odmerjanja. Infuzijske vrečke pustite v kovinski kaseti. Po odtajanju ne zamrzujte ponovno.

## **8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Neuporabljeno zdravilo je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o biološki varnosti.

## **9. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## **10. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1367/001

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje Avtologne celice CD34<sup>+</sup>, ki kodirajo gen za β<sup>A-T87Q</sup>-globin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o vsakem neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

Prejeli boste **opozorilno kartico bolnika** s pomembnimi varnostnimi informacijami, ki jih morate poznati o zdravljenju z zdravilom Zynteglo. Opozorilno kartico bolnika morate imeti vedno pri sebi in jo pokazati zdravniku ali medicinski sestri, ko ju vidite ali ob morebitnem sprejemu v bolnišnico.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Natančno preberite opozorilno kartico bolnika in upoštevajte navodila, ki so na njej.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Zynteglo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zynteglo
3. Kako uporabljati zdravilo Zynteglo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zynteglo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Zynteglo in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Zynteglo se uporablja za zdravljenje hude genske bolezni, imenovane beta-talasemija, ki zahteva transfuzijo (TDT), ki vključuje bolezen, pogosto poznano kot beta-talasemija major pri bolnikih, starih 12 let in več. Osebe s to boleznijo ne morejo tvoriti dovolj hemoglobina, beljakovine v krvi, ki prenaša kisik. Natančneje povedano, ljudje s TDT zaradi prirojene okvare ne tvorijo dovolj tistega dela hemoglobina, ki se imenuje beta-globin. Zaradi te okvare so ljudje s TDT anemični in za preživetje potrebujejo pogoste transfuzije krvi.

Zynteglo je vrsta zdravila za tako imenovano gensko zdravljenje. Izdelano je posebej za vsakega bolnika iz bolnikovih lastnih (imenovanih tudi avtolognih) krvotvornih matičnih celic. Zdravilo Zynteglo deluje tako, da v te celice doda funkcionalne kopije gena za beta-globin, tako da lahko bolnik tvori dovolj beta-globina za povečanje skupnega hemoglobina, je manj anemičen in ima v krvi več kisika. To zmanjša ali odpravi potrebo po transfuzijah krvi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zynteglo**

##### **Ne uporabljajte zdravila Zynteglo, če:**

- ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- ste noseči ali dojite;
- ste predhodno prejeli gensko zdravljenje z lastnimi krvnimi matičnimi celicami;
- ste alergični na katero koli sestavino zdravil, ki jih boste prejeli za mobilizacijo in kemoterapijo (glejte poglavje 3)

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Zynteglo se posvetujte z zdravnikom.

Pred zdravljenjem z zdravilom Zynteglo boste prejeli zdravila, poznana kot zdravila za mobilizacijo in zdravila za kemoterapijo (za več informacij o teh zdravilih glejte poglavje 3 in 4, vključno z možnimi neželenimi učinki).

Pred zdravljenjem z zdravilom Zynteglo bo vaš zdravnik opravil teste, da se prepriča o pravilnem delovanju vašega srca in jeter, da bo zdravljenje z zdravilom Zynteglo za vas varno.

Zdravilo Zynteglo je izdelano posebej za vas iz vaših lastnih krvnih matičnih celic.

Po zdravljenju z zdravilom Zynteglo v prihodnosti ne boste mogli darovati krvi, organov ali tkiva, ker je zdravilo Zynteglo zdravilo za gensko zdravljenje.

Dodajanje novega gena v DNK vaših krvotvornih matičnih celic lahko teoretično povzroči levkemijo ali limfom, čeprav se v kliničnih preskušanjih z zdravilom Zynteglo pri nobenem bolniku nista razvili levkemija ali limfom. Po zdravljenju z zdravilom Zynteglo vas bodo prosili za vključitev v register za vsaj 15 let za boljše razumevanje dolgoročnih učinkov zdravila Zynteglo. Med dolgoročnim spremljanjem vas bo zdravnik spremljal glede znakov levkemije ali limfoma.

Zdravilo Zynteglo je bilo izdelano z uporabo delov virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV), ki so bili spremenjeni tako, da ne morejo povzročiti okužbe z virusom HIV. Spremenjen virus se uporablja za vstavljanje funkcionalnega gena za beta-globin v vaše krvotvorne matične celice. Čeprav to zdravilo ne bo povzročilo okužbe z virusom HIV, lahko prisotnost zdravila Zynteglo v vaši krvi povzroči lažno pozitiven rezultat testa na virus HIV pri nekaterih komercialnih testih, ki prepoznajo del virusa HIV, uporabljen v zdravilu Zynteglo. Če ste po zdravljenju pri testiranju pozitivni na virus HIV, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Pred zdravljenjem z zdravilom Zynteglo boste prejeli kemoterapijo za odstranitev obstoječega kostnega mozga. Če po kemoterapiji ni mogoče uporabiti zdravila Zynteglo ali če se modificirane matične celice ne primejo (vsadijo) v telo, vam lahko zdravnik daje infuzije vaših lastnih izvornih krvotvornih matičnih celic, ki so bile zbrane in shranjene pred začetkom zdravljenja (glejte tudi poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo Zynteglo).

Po prejemu zdravila Zynteglo boste morda imeli nizko število trombocitov v krvi. To pomeni, da se vaša kri morda ne bo dobro strjevala in boste dovzetni za krvavitve. Poiščite zdravniško pomoč, če:

- se udarite v glavo ali si poškodujete glavo;
- imate simptome, ki bi lahko nakazovali na notranje krvavitve, kot so neobičajne bolečine v trebuhu ali hrbtu ali hud glavobol;
- imate nenormalne modrice ali krvavitve (kot so modrice, ne da bi se poškodovali, kri v urinu, blatu, bruhanju ali izkašljevanje krvi).

Zdravnik vam bo povedal, ko se bo število trombocitov vrnilo na normalno raven.

## **Druga zdravila in zdravilo Zynteglo**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Vsaj en mesec pred izvajanjem mobilizacije in najmanj 7 dni po infuziji zdravila Zynteglo ne smete jemati hidroksisečnine (zdravilo za bolezní krvi) ali katerega koli zdravila za okužbo z virusom HIV (glejte tudi poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo Zynteglo).

7 dni pred začetkom kemoterapije, ki ji sledi infuzija zdravila Zynteglo, morate prenehati jemati zdravila za odstranjevanje železa iz telesa (tako imenovane kelatorje: deferoxamin, deferipron in/ali deferasiroks) (glejte poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo Zynteglo). Zdravnik vam bo svetoval, če in kdaj začeti jemati ta zdravila po infuziji zdravila Zynteglo.

Če potrebujete kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska, boste opravili test nosečnosti pred začetkom mobilizacije, preden prejmete kemoterapijo in pred zdravljenjem z zdravilom Zynteglo, da se zagotovi, da niste noseči.

Ženske, ki lahko zanosijo in moški, ki so sposobni oploditve, morajo začeti uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije pred zbiranjem krvnih matičnih celic in jo uporabljati do vsaj 6 mesecev po prejemu zdravila Zynteglo. Zanesljive metode kontracepcije vključujejo maternični vložek ali kombinacijo peroralnega kontraceptiva (poznane tudi kot tabletki) in kondoma.

Dodani gen iz zdravila Zynteglo se ne bo prenesel na vaše otroke. Pri vaših otrocih še vedno obstaja tveganje, da bodo podedovali vaš osnovni gen za beta-globin.

Če dojite, ne smete prejeti zdravila Zynteglo. Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Zynteglo prehajajo v materino mleko.

Morda po prejemu zdravila za kemoterapijo ne boste več mogli zanositi ali zaploditi otroka. Če vas skrbi, da ne boste mogli imeti otroka, se pred zdravljenjem pogovorite z zdravnikom. Možnosti lahko vključujejo shranitev reprodukcijskega materiala v banko tkiv za kasnejšo uporabo. Pri moških je to sperma ali tkivo testisov. Pri ženskah so to lahko jajčeca (oociti) ali tkivo jajčnikov.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Zynteglo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Vsebnost natrija**

Vsak odmerek zdravila vsebuje 391–1564 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli). To ustreza 20–78 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Zynteglo**

Zdravilo Zynteglo se daje s kapljanjem (infuzijo) v veno. Zdravilo lahko v specializirani bolnišnici dajejo le zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s TDT, dajanjem presadkov kostnega mozga in uporabo zdravil za gensko zdravljenje.

Zdravilo Zynteglo je mogoče izdelati le v primeru, ko je mogoče odvzeti dovolj pravih krvotvornih matičnih celic iz vaše krvi (krvotvornih matičnih celic CD34<sup>+</sup>). Približno 2 meseca pred zdravljenjem z zdravilom Zynteglo boste prejeli mobilizacijsko zdravilo, ki bo premaknilo vaše krvotvorne matične celice iz kostnega mozga v krvni obtok. Matične celice je nato mogoče odvzeti z napravo, ki ločuje krvne komponente (naprava za aferezo). Morda bo za odvzem zadostne količine krvotvornih matičnih celic za izdelavo zdravila Zynteglo in shranjevanje za nadomestne celice, če zdravila Zynteglo ni mogoče dati ali če ne deluje, potreben več kot en dan.

Čas	Kaj se bo dogajalo	Zakaj
Približno 2 meseca pred infuzijo zdravila Zynteglo	Dano je zdravilo za mobilizacijo	Za premik krvnih matičnih celic iz kostnega mozga v krvni obtok
Približno 2 meseca pred infuzijo zdravila Zynteglo	Odvzem krvotvornih matičnih celic	Za izdelavo zdravila Zynteglo in uporabo za nadomestne celice, če bodo potrebne
Vsaj 6 dni pred infuzijo zdravila Zynteglo	Zdravilo za kemoterapijo se daje 4 dni v bolnišnici	Za pripravo kostnega mozga na zdravljenje z zdravilom Zynteglo
Začetek zdravljenja z zdravilom Zynteglo	Zdravilo Zynteglo se daje s kapljanjem (infuzijo) v veno. To bo potekalo v bolnišnici in bo trajalo manj kot 30 minut za vsako infuzijsko vrečko. Število vrečk se med bolniki razlikuje.	Za dodajanje krvotvornih matičnih celic, ki vsebujejo delujoče kopije beta-globina, v vaš kostni mozeg.
Po infuziji zdravila Zynteglo	Ostali boste v bolnišnici približno 3–6 tednov	Da si boste opomogli in vas bodo lahko spremljali, dokler vaš zdravnik ne bo presodil, da lahko varno zapustite bolnišnico.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah zdravila Zynteglo, so povezani z mobilizacijo in odvzemu krvnih matičnih celic ali s kemoterapijo za pripravo vašega kostnega mozga za zdravljenje z zdravilom Zynteglo.

O morebitnih neželenih učinkih zaradi zdravil za mobilizacijo in kemoterapijo se morate pogovoriti z zdravnikom. Za ta zdravila preberite tudi navodila za uporabo.

#### **Mobilizacija in odvzem krvnih matičnih celic**

Večina neželenih učinkov se pojavi med ali v nekaj dneh po mobilizaciji in odvzemu krvotvornih matičnih celic, a se lahko pojavijo tudi pozneje. Takoj obvestite zdravnika, če neželeni učinki postanejo hudi ali resni.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven trombocitov v krvi, ki lahko zmanjša sposobnost strjevanja krvi
- bolečine v kosteh
- odrevenelost in bolečine v rokah in nogah
- občutek slabosti (navzea)
- glavobol
- nizke ravni kalcija v krvi

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- krvavitev
- nizka raven kisika v krvi
- nizek krvni tlak
- bolečine v trebuhu
- bolečine v hrbtu
- bolečine v kosteh ali mišicah

- nelagodje ali bolečina v prsnem košu
- druge bolečine
- vznemirjenost
- nenormalni rezultati krvnega testa (zmanjšanje koncentracije magnezija in kalija, preveč citrata ali povečanje števila belih krvnih celic)
- nenormalen srčni ritem
- modrice, krvavitev ali bolečina na mestu vstavitve katetra ali injiciranja
- reakcija na mestu injiciranja
- modrice
- omotica, utrujenost
- nelagodje v glavi
- prekomerno potenje
- gripi podobna bolezen
- otekanje ustnic
- mravljinčenje ali odrevenelost rok, nog ali ust
- zvišana telesna temperatura
- izpuščaji
- povečana vranica, kar lahko povzroči bolečine na zgornji levi strani trebuha ali v levem ramenu
- bruhanje

### **Zdravilo za kemoterapijo**

**Takoj povejte zdravniku**, če se po kemoterapiji pojavijo kateri koli od naslednjih neželenih učinkov. Običajno se pojavijo v prvih dneh in nekaj tednih po prejemu zdravila za kemoterapijo, vendar se lahko razvijejo tudi veliko pozneje.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Bolečina v desnem zgornjem delu trebuha pod rebri, porumenelost oči ali kože, hitro povečanje telesne mase, otekanje rok, nog in trebuha ter težave z dihanjem. To so lahko znaki resnega obolenja jeter, imenovanega venookluzivna bolezen jeter.
- Dolgotrajna krvavitev ali krvavitev brez poškodbe, kot je krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni ali krvavitev iz nožnice.

### **Drugi možni neželeni učinki**

Takoj obvestite zdravnika, če neželeni učinki postanejo hudi ali resni.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven rdečih in belih krvnih celic, včasih s povišano telesno temperaturo
- zvišanje določenih encimov v krvi, kar lahko nakazuje na težave z jetri
- nizka raven trombocitov v krvi, ki lahko zmanjša sposobnost strjevanja krvi
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las
- bolečine v trebuhu, razdražen želodec, zaprtost, driska
- občutek slabosti (navzea), slabost (bruhanje)
- zvišana telesna temperatura
- bolečina v ustih
- vnetje žrela
- spremembe biokemijskih izvidov krvi, ki lahko kažejo na nizko raven kalcija, nizko raven kalija, nizko raven magnezija, nizko raven natrija, nizko raven fosfata, znižanje ravni beljakovin ali znižanje ravni albumina
- temne lise na koži
- bolečina na predelu rektuma
- težave s spanjem
- zmanjšan tek
- glavobol

- utrujenost
- srbeča koža

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- življenjsko nevaren vnetni odziv na okužbo skupaj z nizkim številom belih krvnih celic
- okužbe, zaradi katerih vam je vroče, hladno ali se znojite
- povečan trebuh
- povečana jetra
- težave z dihanjem
- bolečine v trebuhu
- krvavitve ali modrice
- kri v urinu
- manjša raztrganina tkiva okrog anusa
- vrtoglavica ali občutek neravnotežja, kot da se soba vrti
- anksioznost
- pozitiven test za aspergillus (bolezen pljuč, ki jo povzroči glivica)
- spremembe in nepravilnosti srčnega ritma
- bolečine v hrbtu, kosteh, na koži, v okončinah, anusu ali mišicah
- zgaga
- vnetje žolčnika
- žolčni kamni
- kašelj
- nenormalno okušanje
- težave s požiranjem
- otekanje obraza
- občutek mraza
- odvečna voda v telesu
- vnetje ali okužba lasnih foliklov
- nižja hitrost zraka, ki prihaja iz pljuč
- neugodje v želodcu s slabostjo in bruhanjem
- vnetje prebavnega trakta
- bolezen dlesni
- hemeroidi
- kolcanje
- nizek krvni tlak
- nizka telesna temperatura
- nizka raven kisika v krvi
- porumenelost kože in oči
- bolečina v grlu (glasilkah)
- pomanjkanje energije
- bolečina in otekanje sluznice prebavnega trakta, ki poteka od ust do anusa
- neredna menstruacija
- prenehanje delovanja jajčnikov
- prezgodnja menopavza
- pikčasta koža zaradi podkožnih krvavitev
- koža, ki je spremenjene barve, lisasta, temnejša ali svetlejša od normalne
- tekočina v pljučih ali okrog njih
- suha, srbeča koža
- suhe ustnice
- izpuščaj z lezijami, včasih z gnojem
- vnete kožne lezije
- kožne odrgnine/praske
- težave z znojnicami
- reakcija na transfuzijo



- zmanjšana telesna masa
- nenormalni izvidi jetrnih testov
- povečana koncentracija hemoglobina v celicah
- znižanje koncentracije magnezija, kalcija, kalija, fosfata, albumina, natrija v krvi
- odvečna kislina v telesu, ki jo ledvice ne odstranijo
- povečanje ali zmanjšanje števila belih krvnih celic
- nizko število nezrelih (nepopolno razvitih) rdečih krvnih celic
- povečanje ali zmanjšanje ravni proteinov v krvi
- povečanje koncentracije ženskih hormonov
- zmanjšana koncentracija testosterona

### **Zdravilo Zynteglo**

Večina neželenih učinkov se pojavi v nekaj dneh po zdravljenju z zdravilom Zynteglo, vendar se lahko pojavijo tudi pozneje. Takoj obvestite zdravnika, če neželeni učinki postanejo huji ali resni.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven trombocitov v krvi, ki lahko zmanjša sposobnost strjevanja krvi
- oteženo dihanje
- bolečina v prsnem košu, ki ni posledica težav s srcem
- bolečine v trebuhu
- zardevanje (pordela in topla koža)
- bolečine v nogah

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Zynteglo**

Te informacije so le za zdravnike.

Ker bo zdravilo dal usposobljen zdravnik, je odgovoren za pravilno shranjevanje zdravila pred in med uporabo ter za njegovo pravilno odstranitev.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki škatle ter na nalepki infuzijske vrečke.

Shranjujte pri temperaturi  $\leq -140$  °C za obdobje do enega leta. Ne odtajajte izdelka, dokler ni pripravljen za uporabo. Po odtajanju shranjujte pri sobni temperaturi (20–25 °C) in porabite v 4 urah.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene krvotvorne celice. Neuporabljeno zdravilo je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za biološko varnost.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Zynteglo**

- Učinkovina zdravila Zynteglo je sestavljena iz vaših krvotvornih matičnih celic, ki vsebujejo funkcionalne kopije gena za beta globin, ki ga je mogoče v vaši krvi izmeriti. Koncentracija znaša  $1,2\text{--}20 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup> (krvotvornih matičnih celic) na mililiter.

- Druge sestavine so raztopina, ki se uporablja za ohranjanje zamrznjenih celic, in natrijev klorid. Glejte poglavje 2, Vsebnost natrija.

### **Izgled zdravila Zynteglo in vsebina pakiranja**

Zdravilo Zynteglo je bistra do rahlo motna, brezbarvna do rumena ali rožnata disperzija celic, ki je dobavljena v eni ali več prozornih infuzijskih vrečkah, pakiranih v prozorno vrečico v zaprtem kovinskem vsebniku.

Na vsako infuzijsko vrečko in vsak kovinski vsebnik so natisnjeni vaše ime in datum rojstva ter kodirane informacije, ki vas identificirajo kot bolnika.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

bluebird bio (Netherlands) B.V.  
Stadsplateau 7  
WTC Utrecht  
3521AZ Utrecht  
Nizozemska  
[medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

### **Izdelovalec**

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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) B.V.  
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/Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh:  
+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)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu> in na spletni strani {ime agencije v državi članici (povezava)}.

---

## **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Zdravilo Zynteglo iz proizvodnega obrata v skladišče centra za infundiranje pošljejo v kriogenskem transportnem tanku, ki lahko vsebuje več kovinskih kaset za enega bolnika. Vsak kovinski vsebnik vsebuje eno infuzijsko vrečko zdravila Zynteglo. Bolnik ima lahko več infuzijskih vrečk. Infuzijske vrečke morate hraniti v kovinski kaseti, dokler niso pripravljene za odtajanje in uporabo.

Preverite, ali je na infuzijski(h) vrečki(ah) natisnjeno ime Zynteglo. Pred infundiranjem potrdite, da se identiteta bolnika ujema z edinstveno informacijo za bolnika, ki jo najdete na infuzijski(h) vrečki(vrečkah) in kovinski(h) kaseti(kasetah).

Preštejte vse infuzijske vrečke in potrdite, da so vse infuzijske vrečke zdravila Zynteglo znotraj datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden v priloženem dokumentu za informacije o seriji.

Pred odtajanjem in infundiranjem preglejte vsako infuzijsko vrečko za morebitne poškodbe. Če je infuzijska vrečka poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za biološko varnost in takoj stopite v stik s podjetjem bluebird bio.

Zdravilo Zynteglo je namenjeno izključno avtologni uporabi.

Po skrbni odstranitvi zunanjega kovinskega vsebnika vsako infuzijsko vrečko v približno 2–4 minutah odtajate pri 37 °C v vodni ali suhi kopeli. Zdravila ne odtajajte preveč. Zdravila ne puščajte brez nadzora in ne potopite infuzijskih odprtih, če za odtajanje uporabljate vodno kopel. Po odtajanju rahlo premešajte zdravilo tako, da infuzijsko vrečko stiskate, dokler vsebina ni enakomerno porazdeljena. Sterilno odprtino na infuzijski vrečki razkrijte tako, da odtrgate zaščitni ovoj, ki prekriva odprtino. Vzemite infuzijsko vrečko z zdravilom in jo infundirajte v skladu s standardnimi postopki na mestaza dajanje zdravil pri celičnem zdravljenju. Ne uporabljajte povezanega filtra za kri ali infuzijske črpalke. Zdravila ne smete vzorčiti, spremeniti ali obsevati.

Vsako infuzijsko vrečko je treba kot intravensko infuzijo dati v manj kot 30 minutah. Če je na voljo več kot ena infuzijska vrečka, vsako vrečko porabite do konca, preden odtajate in infundirate naslednjo vrečko.

Zdravila Zynteglo ne smete ponovno zamrzniti. Infundirajte ga čim prej oziroma najkasneje v 4 urah po odtajanju.

Vse ostanke zdravila Zynteglo v infuzijski vrečki in vse uporabljene cevke izperite z najmanj 50 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida, kar zagotovi, da je v bolnika infundiranih čim več celic.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Upoštevati je treba lokalne smernice za biološko varnost, ki veljajo za ta zdravila.

Zdravstveni delavci, ki rokujejo z zdravilom Zynteglo, morajo upoštevati standardne previdnostne ukrepe (uporaba rokavic, zaščitne obleke in zaščite za oči), da preprečijo morebitni prenos kužnih bolezni.

Delovne površine in material, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Zynteglo, morajo biti dekontaminirani z viricidom v skladu z navodili proizvajalca. Za neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba upoštevati lokalne zahteve za biološko varnost.

**PRILOGA IV**

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

**Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:**

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.