

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ rakku/ml infusioonidispersioon.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Zynteglo (betibeglogeenautotemtseel) on geenmuundatud CD34⁺ rikastatud autoloogne rakupopulatsioon, mis sisaldab β^{A-T87Q} -globiini geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga (LVV) transdutseeritud hematopoeetilisi tüvirakke (HSC).

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Lõpptoode koosneb ühest või mitmest infusioonikotist, mis sisaldab(-vad) külmutuslahuses raku suspensiooni kontsentratsiooniga $1,2-20 \times 10^6$ rakku/ml. Iga infusioonikott sisaldab ligikaudu 20 ml Zynteglot.

Andmed ravimi tugevuse, CD34⁺ rakkude sisalduse ja ravimi annuse kohta on esitatud partii teabelehel. Partii teabeleht asub Zynteglo transpordiks kasutatava krüopakendi kaane sees.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks annus sisaldab 391...1564 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Läbipaistev kuni kergelt hägune, värvitu kuni kollane või roosa dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zynteglo on näidustatud transfusioonist sõltuva beetatalasseemiaga 12-aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on mitte- β^0/β^0 genotüüp ning kellele on näidustatud vereloome tüvirakkude siirdamine, kuid kelle jaoks ei ole leitud sobivat inimese leukotsüütide antigeeniga vereloome tüvirakkude doonorit (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zynteglot tohib (tohivad) manustada vastavalt kvalifitseerunud ravikeskuses arst (arstid) kellel on kogemus vereloome tüvirakkude (*haematopoietic stem cell*, HSC) transplantatsiooni ja transfusioonist sõltuva beetatalasseemiaga (*transfusion-dependent β -thalassaemia*, TDT) patsientide ravi osas.

Patsiendid peab kandma registrisse ning neid jälgitakse seejärel registris, et paremini mõista Zynteglo pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Annustamine

Zynteglo väikseim soovitatav annus on $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 20×10^6 CD34⁺ rakku/kg. Täiskasvanute ning 12-aastaste ja vanemate noorukite väikseim soovitatav annus on sama.

Zynteglo on mõeldud autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4) ning seda tohib manustada ainult üks kord.

Mobilisatsioon ja aferees

Patsiendid peavad läbima HSC-mobilisatsiooni ja sellele järgneva afereesi, et saada CD34⁺ tüvirakke, mida kasutatakse ravimi tootmiseks (kliinilistes uuringutes kasutatud mobilisatsiooniravi skeemi kirjeldus vt lõik 5.1).

Kogutavate CD34⁺ rakkude minimaalne arv on 12×10^6 CD34⁺ rakku/kg. Kui pärast algset ravimi tootmist ei suudeta saavutada Zynteglo minimaalset rakukogust $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg, tuleb patsiendil läbida veel üks või mitu mobilisatsiooni ja afereesi tsüklit, mille vahele jääb vähemalt 14 päeva, et saada ravimi lisatootmiseks rohkem rakke.

Tagavaraks on vaja CD34⁺ tüvirakke koguda $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg (kui kogutakse afereesiga) või $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (kui kogutakse luuüdist). Need rakud tuleb koguda patsiendilt ning külmsäilitada enne müeloablatiivset eelravi ja Zynteglo infusiooni. Tagavaraks kogutud rakke võib vaja minna päästeraviks, kui esineb: 1) Zynteglo saastumine pärast müeloablatiivse eelravi alustamist, kuid enne Zynteglo infusiooni, 2) esialgse siirdamise ebaõnnestumine või 3) siiriku kaotus pärast Zynteglo infusiooni (vt lõik 4.4).

Müeloablatiivne eelravi

Raviarst peab enne müeloablatiivse eelravi alustamist veenduma, et HSC-transplantatsioon on patsiendile sobiv (vt lõik 4.4).

Enne Zynteglo infusiooni peab olema tehtud täielik müeloablatiivne eelravi (kliinilistes uuringutes kasutatud müeloablatiivse raviskeemi kirjeldus vt lõik 5.1). Vähemalt 30 päeva enne mobilisatsiooni ja müeloablatiivse eelravi ajal on soovitatav hoida patsiendi hemoglobiini (Hb) väärtus ≥ 11 g/dl. Raua kelaatimine tuleb lõpetada vähemalt 7 päeva enne müeloablatiivset eelravi. Soovitatav on maksa venooklusiivhaiguse profülaktika. Tuleb kaaluda krambihoogude profülaktikat (kliinilistes uuringutes kasutatud müeloablatiivse raviskeemi kirjeldus vt lõik 5.1).

Müeloablatiivse eelraviga ei tohi alustada enne, kui Zynteglot sisaldava(te) infusioonikoti(-kottide) kogu komplekt on kätte saadud ja hoiustatud manustamiskeskuses ning on kinnitatud varuna kogutud rakkude kättesaadavus.

Zynteglo manustamine

Zynteglo manustamise ja käitlemise üksikasjad vt allpool manustamisviis ja lõik 6.6.

Pärast Zynteglo manustamist

Mistahes veretooted, mida läheb esimesel 3 kuul pärast Zynteglo infusiooni vaja, tuleb kiiritada.

Vajalikuks võib osutada raua kelaatimise taasalustamine pärast Zynteglo infusiooni, lähtuvalt kliinilisest praktikast (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Vajadusel võib raua kelaatimise asemel teha flebotoomia.

Patsientide erirühmad

Eakad

Zynteglot ei ole uuritud patsientidel vanuses >65 aastat. Zyntegloga ravimiseks peab TDT-ga patsiendile sobima HSC-transplantatsioon (vt lõik 4.4). Zyntego annust ei pea kohandama.

Neerukahjustus

Zynteglot ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. HSC-tansplantatsiooni sobivuse tagamiseks tuleb patsientidel hinnata neerupuudulikkust, mille puhul kreatiniini kliirens on ≤ 70 ml/min/1,73 m². Annust ei pea kohandama.

Maksakahjustus

Zynteglot ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. HSC-transplantatsiooni sobivuse tagamiseks tuleb patsientidel hinnata maksapuudulikkust (vt lõik 4.4). Annust ei pea kohandama.

Lapsed

Zynteglo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 eluaasta ei ole veel tõestatud.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) või inimese T-lümfotroopse viiruse (HTLV) suhtes seroposiitvused patsiendid

Zynteglot ei ole uuritud patsientidel, kellel on HIV-1, HIV-2, HTLV-1 või HTLV-2. Zynteglo tootmiseks vajaliku afereesimaterjali vastuvõetavuse tagamiseks peab HIV seroloogilise uuringu tulemus olema negatiivne. Zynteglo tootmiseks ei võeta afereesimaterjali vastu patsientidelt, kelle HIV analüüs on positiivne.

Manustamisviis

Zynteglo on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks (manustamisprotseduuri täpne kirjeldus vt lõik 6.6).

4-päevase müeloablatiivse eelravi kuuri lõpetamise ja Zynteglo infusiooni vahele peab jääma vähemalt 48-tunnine väljauhtmisperiood.

Enne infusiooni tuleb kindlaks teha patsiendi samasus kordumatu patsienditeabega Zynteglo infusioonikotil (-kottidel). Lisaks tuleb partii teabelehelts vaadata manustatavate infusioonikottide koguarvu (vt lõik 4.4).

Zynteglo infusiooniga tuleb alustada niipea kui võimalik, kuid mitte rohkem kui 4 tundi pärast sulatamist. Iga infusioonikott tuleb manustada vähema kui 30 minuti jooksul. Kui antud on rohkem kui üks infusioonikott, tuleb manustada kõik infusioonikotid. Infusiooniks tuleb iga infusioonikoti kogu sisu ära kasutada.

Pärast Zynteglo infusiooni tuleb patsiendi käsitlemisel järgida standardseid HSC-transplantatsiooni järgseid reegleid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Eelnev ravi HSC-geeniteraapiaga.

Arvestada tuleb vastunäidustustega mobilisatsioonivainetele ja müeloablatiivsele ravile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Tuleb järgida rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimi nimi, partii number ja ravitud patsiendi nimi säilitada 30 aastat.

Üldised

Arvestada tuleb mobilisatsioonainete ja müeloablatiivse eelravi ainete hoiatuste ja ettevaatusabinõudega.

Zyntegloga ravitud patsiendid ei tohi edaspidi mitte kunagi loovutada transplantatsiooniks verd, organeid, kudesid ega rakke. See teave on toodud patsiendi teabekaardil, mis tuleb patsiendile anda pärast ravi.

Zynteglo on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi manustada teistele patsientidele. Veenduge, et patsiendi isik vastab Zynteglo infusioonikotil (-kottidel) ja metallkassetil (-kassettidel) olevatele ainulaadsetele patsiendi isikuandmetele. Ärge infundeerige Zynteglot, kui patsiendi andmed infusioonikot(t)i(de) ja metallkasset(t)i(de) märgistusel ei vasta ettenähtud patsiendi andmetele.

TDT ja raua ülekoormusega seotud riskid

TDT-ga patsientidel esineb sagedastest erütrotsüütide massi ülekannetest tingitud raua kuhjumine organismis, mis võib põhjustada lõpporgani kahjustust. HSC-transplantatsioon müeloablatiivse eelraviga ei ole sobiv TDT-ga patsientidele, kellel esineb väga suur rauasisaldus südames, s.t patsiendid, kellel magnetresonantstomograafial (MRT) on kardiaalne T2* <10 msek. Enne müeloablatiivset eelravi tuleb kõikidel patsientidel teostada MRT maksast. Soovituste kohaselt peaks patsientidele, kelle MRT tulemuste kohaselt on maksa rauasisaldus ≥ 15 mg/g, teostama edasiseks hindamiseks maksabiopsia. Kui maksabiopsial selgub sildfibroos, tsirroos või aktiivne hepatiit, siis HSC-transplantatsioon müeloablatiivse eelraviga ei sobi.

Insertsionaalse onkogeneesi risk

TDT-ga patsientidel ei ole Zynteglo kliinilistes uuringutes teatatud müelodüsplaasia, leukeemia ega lümfoomi juhtudest. Samuti ei ole teatatud LVV-vahendatud insertsionaalsest mutageneesist, mille tulemuseks on onkogenees pärast ravi Zyntegloga. Sellegipoolest esineb pärast ravi Zyntegloga teoreetiline müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi risk.

Patsiente tuleb jälgida müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi suhtes vähemalt iga-aastaselt (sealhulgas täisvereanalüüs) 15 aastat pärast ravi Zyntegloga. Kui Zynteglot saanud patsiendil leitakse müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoom, tuleb koguda vereproovid analüüsima LVV integratsioonikohta.

Seroloogiline testimine

Kõiki patsiente tuleb enne mobilisatsiooni ja afereesi analüüsida HIV-1/2 suhtes, et afereesi materjal oleks vastuvõetav Zynteglo tootmiseks (vt lõik 4.2).

Mõju HIV-testimisele

Oluline on meeles pidada, et Zyntegloga ravi saanud patsientidel võib suure tõenäosusega olla polümeraasahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) analüüs HIV-i suhtes positiivne tänu LVV proviiruse insertsioonile, mistõttu HIV-i test on valepositiivne. Seega ei tohiks Zynteglot saanud patsiente skriinida HIV-infektsiooni suhtes PCR-il põhineva analüüsiga.

Siiratud rakkude talitluse puudumine mõõdetuna neutrofiilide talitlusena

Zyntegloga ravi hõlmab LVV-ga *ex vivo* geenmuundatud CD34⁺ HSC-de patsiendile infusiooni teel siirdamist. Kliinilistes uuringutes ei ole ebaõnnestunud ühegi patsiendi luuüdi siirdamine, mida mõõdeti siirdatud neutrofiilide talitluse algusena (N = 45). Neutrofiilide talitluse alguse mediaan (minimaalne, maksimaalne) oli 21,0 (13, 38) päeva pärast ravimpreparaadi infusiooni. Neutrofiilide talitluse puudumine on lühiajaline, kuid tõsine risk, mida defineeritakse kui erinevatel päevadel võetud 3 järjestikust neutrofiilide absoluutarvu (*absolute neutrophil counts*, ANC) ≥ 500 rakku/ μ l saavutamise ebaõnnestumist 43. päevaks pärast Zynteglo infusiooni. Patsiendid, kellel neutrofiilid ei hakka talitlema, peaksid saama päästeravi tagavaraks kogutud rakkudega (vt lõik 4.2).

Trombotsüütide hilineunud talitus

Trombotsüütide talitluse algus tähendab pärast Zynteglo infusiooni erinevatel päevadel võetud 3 järjestikust trombotsüütide väärtust $\geq 20 \times 10^9/l$ arvestusega, et trombotsüütide ülekandeid ei tehtud 7 päeva enne hindamisperioodi ja selle ajal. Kliinilistes uuringutes Zyntegloga ravitud TDT-ga patsientidel, kellel trombotsüüdid talitlust alustasid (N = 45), oli selle mediaaniks (minimaalne, maksimaalne) 42,0 päeva (19, 191). Veritsuste esinemissageduse ja trombotsüütide hilineunud talitluse alguse vahel ei täheldatud korrelatsiooni. Patsiendid peavad olema teadlikud, et trombotsüütide talitluse alguseni ja nende arvu taastumiseni esineb veritsusrisk. Patsiente tuleb jälgida trombotsütoopenia ja veritsuste suhtes standardjuhiste kohaselt. Trombotsüütide arvu ja talitluse taastumiseni tuleb trombotsüütide arvu jälgida vastavalt arstlikule hinnangule. Kui tekivad veritsusele viitavad kliinilised sümptomid, tuleb kaaluda vererakkude arvu määramist ja muid sobivaid teste.

Antiretroviirusravi ja hüdroksüürea kasutamine

Patsiendid ei tohi võtta antiretroviirusravimeid ega hüdroksüüreat vähemalt üks kuu enne mobilisatsiooni kuni vähemalt 7 päeva pärast Zynteglo infusiooni (vt lõik 4.5). Kui patsient vajab HIV profülaktikaks antiretroviirusravi, siis tuleb ravi Zyntegloga, sealhulgas mobilisatsioon ja CD34⁺-rakkude aferees Zynteglo infusioonina edasi lükata seniks, kuni HIV-infektsiooni saab piisavalt välistada vastavalt HIV suhtes testimise kohalikele juhistele.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab 391...1564 mg naatriumi 1 ml-s, mis on võrdne 20 kuni 78%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsiendid ei tohi võtta antiretroviirusravimeid ega hüdroksüüreat vähemalt üks kuu enne mobilisatsiooni kuni vähemalt 7 päeva pärast Zynteglo infusiooni (vt lõik 4.4).

Arvestada tuleb rauakelaatorite ja müeloablatsioonravimi vahelisi interaktsioone. Raua kelaatorid tuleb ära jätta 7 päeva enne müeloablatsiooni algust. CYP3A substraatide koosmanustamise soovitusi tuleb vaadata raua kelaatorite ja müeloablatiivsete ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Mõned raua kelaatorid on müelosupressiivsed. Pärast Zynteglo infusiooni tuleb selliste raua kelaatorite kasutamist vältida 6 kuud. Kui raua kelaatimine on vajalik, siis kaaluge mitte-müelosupressiivsete raua kelaatorite manustamist (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vormikohaseid kliinilisi ravimite koostoimeid ei ole uuritud. Zynteglo ei tohiks anda koostoimeid maksa tsütokroomi P-450 perekonda kuuluvate ensüümide või ravimtransporteritega.

Erütropoeesi stimuleerivate ainete kasutamise kliiniline kogemus Zyntegloga ravitud patsientidel puudub.

Elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ravi ajal Zyntegloga või pärast ravi ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid meestel ja naistel

Täpse soovitusel andmiseks Zyntegloga ravi järgse kontratseptsiooni pikkuse osas ei ole piisavalt andmeid. Fertiilses eas naised ja viljastamisvõimelised mehed peavad kasutama tõhusat rasedumisvastast meetodit (emakasisene vahend või hormonaalse ja barjäärimeetodi kombinatsioon) mobilisatsiooni algusest kuni vähemalt 6 kuud pärast Zynteglo manustamist. Müeloablatiivset ravi saavate patsientide puhul vaadake efektiivse rasedumisvastase meetodi vajalikkust müeloablatiivse ravimi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rasedus

Enne mobilisatsiooni algust peab seerumist määratud rasedustest olema negatiivne ning see tuleb uuesti kinnitada enne müeloablatiivse ravi protseduuri ja ravimi manustamist.

Ekspositsiooniga raseduste kohta ei ole kliinilisi andmeid saadaval.

Zyntegloga ei teostatud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid. Zynteglot ei tohi müeloablatiivse eelravi tõttu raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas Zynteglo transdutseeritud rakkudel on võime emakas lootele üle kanduda.

Pärast ravi Zynteglo'ga ei ole võimalik β^{A-T87Q} -globiini geeni iduliini ülekande, seega ei ole tõenäoline, et lapsel esineb β^{A-T87Q} -globiini geeni üldine somaatiline ekspressioon.

Imetamine

Ei ole teada, kas Zynteglo eritub rinnapiima. Zynteglo manustamise toimet imetavate emade lastele ei ole uuritud.

Zynteglot ei tohi manustada naistele, kes toidavad rinnaga.

Fertiilsus

Zynteglo toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetes ei ole uuritud toimeid meeste ja naiste viljakusele.

Müeloablatiivse eelravi viljatusriski kohta on andmed saadaval. Seega on soovitatav võimalusel krüosäilitada seemnerakke või munarakke enne ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zynteglo ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Tuleb võtta arvesse mobilisatsiooniainete ja müeloablatiivse konditsioneeriva aine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Zynteglo ohutust hinnati 45-l TDT-ga patsiendil. Ainus raske Zyntegloga seostatav kõrvaltoime oli trombotsütopeenia (2,2%). Arvestades väikest patsiendipopulatsiooni ja kohortide suurust, ei anna

järgmises tabelis toodud kõrvaltoimed täit perspektiivi nende sündmuste olemusest ja esinemissagedusest.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse rühmade järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelites 1, 2 ja 3 on toodud vastavalt mobilisatsiooni/afereesi, müeloablatiivse eelravi ja Zyntegloga seostatud kõrvaltoimed, mida on kogenud TDT-ga patsiendid Zynteglo kliinilistes uuringutes.

Tabel 1. Mobilisatsiooni/afereesiga seotud kõrvaltoimeid

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 10\%$)	Sage ($\geq 1\% \dots < 10\%$)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Splenomegalia, leukotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaltseemia	Hüpokaleemia, hüpomagneesemia
Psühhiaatrilised häired		Agiteeritus
Närvisüsteemi häired	Peavalu, perifeerne sensoorne neuropaatia	Pearinglus, ebamugavustunne peas, paresteesia
Südame häired		Südame laperdus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hüpoksia, ninaverejooks
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine, huulte turse, kõhuvalu, ülakõhuvalu, suu paresteesia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Luuvalu	Seljavaalu, ebamugavustunne lihastes ja luustikus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, gripisarnane haigus, ebamugavustunne rindkeres, valu rindkeres, süstekoha reaktsioon, veritsus kanüleerimiskohas, verevalum kanüleerimiskohas, verevalumite teke süstekohas, väsimus, mittekardiaalne rindkerevalu, valu kanüleerimiskohas, valu süstekohas, valu punktsioonikohas, valu
Uuringud		Vere magneesiumisisalduse vähenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Tsitraadimürgistus, kontusioon, protseduuriga seotud valu

Tabel 2. Müeloablatiivse eelraviga seotud kõrvaltoimeid

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 10\%$)	Sage ($\geq 1\%...< 10\%$)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Neutropeeniline sepsis, süsteemne infektsioon, stafülokokkinfektsioon, pneumoonia, alumiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, limaskesta infektsioon, tselluliit, tupeinfektsioon, pustuloosne lööve, follikuliit, gingiviit, vulvovaginaalne kandidiaas
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia	Lümfopeenia, leukotsütoos, monotsüütide arvu vähenemine, neutrofilia, keskmise hemoglobiinikontsentratsiooni suurenemine rakkudes
Endokriinsüsteemi häired		Esmane hüpogonadism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vähenenud söögiisu	Hüpokaltseemia, hüpokaleemia, metaboolne atsidoos, vedeliku ülekoormus, vedelikupeetus, hüpomagneseemia, hüponatreemia, hüpofosfateemia, hüperfosfateemia
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, letargia, düsgeusia, ageusia, mälu halvenemine
Silma kahjustused		Konjunktivi hemorraagia
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus
Südame häired		Südame paispuudulikkus, kodade virvendus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hematoom, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks, neelupõletik	Hüpoksia, mass kopsus, düspnoe, pleuraefusioon, räginald, ülemiste hingamisteede köhasündroom, köha, kõrivalu, luksumine, orofarüngeaalne valu
Seedetrakti häired	Stomatiit, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, igemeveritsus, kõhukinnisus, kõhuvalu, pärapõletik	Päraku veritsus, gastriit, seedetrakti põletik, kõhu paisumine, ülakõhuvalu, anaalfissuur, düspepsia, düsfaagia, ösofagiit, hemorroidid, proktalgia, huulte kuivamine
Maksa ja sapiteede häired	Maksa venooclusiivhaigus,alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine	Koletsüstiit, kolelitiaas, hepatomegalia, ikterus, transaminaaside sisalduse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 10\%$)	Sage ($\geq 1\%...< 10\%$)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, kihelus, naha hüperpigmentatsioon	Petehhiad, ekhümoos, nahavalu, palpeeritav purpur, pigmentatsioonihäire, generaliseerunud kihelus, purpur, higinäärmete kahjustused, urtikaaria, naha kuivus, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Luuvalu, müalgia, jäsemevalu, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria, pollakiuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Tupeveritsus	Munasarja puudulikkus, ebaregulaarne menstruatsioon, enneaegne menopaus, folliikuleid stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, testosterooni sisalduse vähenemine veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, väsimus, limaskestapõletik	Näo turse, hüpotermia, külmavõõr, valu, kseroos
Uuringud		C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine, positiivne <i>Aspergillus</i> 'e analüüs, vere kaaliumisisalduse vähenemine, kehakaalu vähenemine, vere leelisfosfataasi sisalduse vähenemine, vere magneesiumisisalduse vähenemine, forsseeritud ekspiratoorse voolu vähenemine, vere albumiinisalduse vähenemine, retikulotsüütide arvu vähenemine, retikulotsüütide protsendi vähenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Transfusioonireaktsioon, naha abrasioon

Tabel 3. Zyntegloga seotud kõrvaltoimeid

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 10\%$)	Sage ($\geq 1\%...< 10\%$)
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeeniat, leukopeeniat, neutropeeniat
Vaskulaarsed häired		Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Mittekardiaalne rindkerevalu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veritsus

Veritsus on müeloablatiivse eelravi ja Zyntegloga ravile järgneva trombotsütoopenia võimalik tüsistus. Enamik kõigist teatatud veritsusjuhtudest olid mittetõsised. Veritsuse risk on patsientidel enne trombotsüütide talitluse algust ning võib püsida pärast trombotsüütide talitluse algust nendel, kellel trombotsütoopenia püsib.

Pärast trombotsüütide talitluse algust püsis kõigil patsientidel trombotsüütide arv $\geq 20 \times 10^9/l$. Ilma toetuseta trombotsüütide arvu $\geq 50 \times 10^9/l$ ja $\geq 100 \times 10^9/l$ saavutamise mediaanajad (minimaalne, maksimaalne) olid vastavalt 51 (20, 268) (N = 45) ja 63,5 (20, 1231) päeva (N = 42) (trombotsüütide arvu jälgimise ja käsitlemise juhend vt lõik 4.4).

Maksa venooklusiivhaigus

Pärast müeloablatiivset eelravi tekkis maksa venooklusiivhaiguse raskeid juhte 11,1%-l patsientidest; 80% neist patsientidest ei saanud maksa venooklusiivhaiguse profülaktikat. Kõik patsiendid, kellel tekkis maksa venooklusiivhaigus, said ravi defibriidiga ja paranesid. Pärast müeloablatiivset eelravi võib TDT-ga patsientidel olla suurem risk maksa venooklusiivhaiguse tekkeks kui teistel patsiendirühmadel.

Infusiooniga seotud reaktsioonid Zynteglole

Infusioonireaktsioonide vastase premedikatsiooni määras arst oma äranägemisel. Infusiooniga seotud reaktsioone Zynteglole täheldati 13,3%-l patsientidest ja need tekkisid Zynteglo infundeerimise päeval. Kõik reaktsioonid möödusid ja enamik neist olid kerged. Nähtude hulgas olid kõhuvalu, düspnoe, kuumahood ja mittekardiaalne rindekerevalu vastavalt 11,1%-l, 2,2%-l, 2,2%-l ja 2,2%-l patsientidest.

Lapsed

Saadaolevate andmete alusel on kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja tõsidus noorukitel vanuses 12...17 aastat täiskasvanutele sarnased, välja arvatud, et maksa venooklusiivhaigus ja palavik tekkisid sagedamini noorukitel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zynteglo üleannustamise kohta puuduvad kliiniliste uuringute andmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ravimid, ATC-kood: B06AX02

Toimemehhanism

Zynteglo ravib haiguse geneetilist põhjust, lisades modifitseeritud β -globiini geeni funktsionaalsed koopiad patsientide vereloome tüvirakkudesse (HSC) autoloogsete CD34⁺ rakkude transduktsiooni teel BB305 LVV-ga. Pärast Zynteglo infusiooni siirduvad transdutseeritud CD34⁺ HSC-d luuüdisse ning diferentseeruvad, et hakates tootma punaseid vereliblesid, mis sisaldavad bioloogiliselt aktiivset β^{A-T87Q} -globiini (modifitseeritud β -globiini valku). β^{A-T87Q} -globiin seondub α -globiiniga, moodustades

funktsionaalset β^{A-T87Q} -globiini sisaldava hemoglobiini (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globiini kogust teiste globiiniliikide suhtes saab perifeerses veres kvantitatiivselt määrata kõrgefektiivse vedelikkromatograafia abil. β^{A-T87Q} -globiini ekspressioon korrigeerib TDT-ga patsientidel β/α -globiini tasakaalu erütroidrakkudes. See võib tõsta üldhemoglobiini taseme normaalseni ning lõpetada sõltuvuse sagedastest erütrotsüütide massi ülekannetest. Ravimi toime peaks pärast edukat transplantatsiooni ja transfusioonist sõltumatus saavutamist olema eluaegne.

Farmakodünaamilised toimed

Kõik TDT-ga patsiendid, kellel on mitte- β^0/β^0 genotüüp ja kes said Zynteglot ning keda jälgiti vähemalt 3 kuud, tootsid HbA^{T87Q} -vormi (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212). Vähemalt 6 kuud jälgitud patsientidel suurenes HbA^{T87Q} hulk pärast Zynteglo infusiooni üldiselt pidevalt ning see stabiliseerus umbes 6. kuuks. 1./2. faasi uuringutes oli patsientide 6 kuu mediaanne (minimaalne, maksimaalne) HbA^{T87Q} 4,901 (1,03, 9,59) g/dl (N=14, HGB-204 ja HGB-205) ja käimasolevates 3. faasi uuringutes 9,409 (3,35, 10,60) g/dl (N=16, HGB-207 ja HGB-212).

HbA^{T87Q} tase püsis üldiselt stabiilsena kuni 24. kuuni mediaanväärtusega (minimaalne, maksimaalne) 6,444 (1,10, 10,13) g/dl lõpetatud I/II faasi uuringutes (N=14, HGB-204 ja HGB-205) ning 8,766 (0,89, 11,40) g/dl käimasolevates III faasi uuringutes (N = 3, HGB-207). HbA^{T87Q} tase püsis stabiilne vähemalt pikaajalisel järelkontrollil 60. kuuni, mis näitab, et β^{A-T87Q} -globiini geen oli stabiilselt sisestunud pika elueaga HSC-desse ning et geen ekspresseerub stabiilselt erütroidsetes rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Efektiivsusuuring viidi läbi 32-l TDT ja mitte- β^0/β^0 genotüübiga täiskasvanul ja noorukil keda raviti Zyntegloga (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (vt tabel 4). Kliinilistesse uuringutesse on kaasatud mõned fenotüübilt β^0/β^0 genotüübi sarnased patsiendid, kelle genotüübile on iseloomulik vähene endogeense β -globiini tootmine, nt IVS-I-110 või IVS-I-5 homosügootsed patsiendid.

Tabel 4. Ravieelsed näitajad Zyntegloga ravitud TDT-ga mitte- β^0/β^0 patsientidel vanuses ≥ 12 aastat (uuringud HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Uuring	Patsientide koguarv (noored täiskasvanud / noorukid)	Vanus (aastates) mediaan (min, max)	Kaasamiseelne transfusioonimaht (ml/kg/aasta) mediaan (min, max)	Kaasamiseelne transfusioonide sagedus (arv aastas) mediaan (min, max)
HGB-205	4 (2)	noored täiskasvanud / noorukid*	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)	täiskasvanud/noorukid*	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,5; 39,5)

* Vanusevahemikku ei ole märgitud, et kaitsta patsiendi identiteeti.

Transfusioonist sõltuv beetatalasseemia (TDT)

Patsiendid loeti transfusioonist sõltuvaks, kui neile oli tehtud erütrotsüütide massi ülekanded vähemalt 100 ml/kg/aastas või ≥ 8 erütrotsüütide massi ülekannet aastas 2 aasta jooksul enne uuringusse kaasamist. Kliinilistes uuringutes said patsiendid mediaanselt (minimaalne, maksimaalne) erütrotsüütide massi ülekandeid mahus 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg/aastas ja mediaanne (minimaalne, maksimaalne) erütrotsüütide massi ülekannete arv oli 14,75 (10,0, 39,5) ülekannet aastas.

Noorukid jäeti 3. faasi uuringust välja, kui neil oli teada ja saadaval HLA (inimese leukotsüütide antigeeniga, *human leukocyte antigene*) sobivusega vereloome tüvirakkude doonor. Mediaanvanus (minimaalne, maksimaalne) uuringutesse kaasatud patsientidel oli 19,0 (12, 34) aastat, kellest 56,3% olid naised, 59,4% asiaadid ja 40,6% valged/heledanahalised. Kõikidel patsientidel oli Karnofsky/Lansky soorituskoor enne ravi ≥ 80 , neist enamikul (18/32, 56,3%) 100. Kardialne T2* oli enne ravi > 20 msek. Enne ravi oli seerumi ferritiini mediaanväärtus (minimaalne, maksimaalne) 3778,7 (784, 22 517) pmol/l ja maksa raua sisalduse mediaan (minimaalne, maksimaalne) 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212).

Mobilisatsioon ja aferees

Afereesi protseduurile eelnevas tüvirakkude mobiliseerimiseks manustati kõigile patsientidele G-CSF-i ja pleriksafoori. Põrnaga patsientidele oli G-CSF planeeritud annus 10 $\mu\text{g/kg}$ /ööpäevas ja põrnata patsientidele 5 $\mu\text{g/kg}$ /ööpäevas, mida anti mõlemale mobilisatsiooni 1. kuni 5. päeva hommikul. Pleriksafoori planeeritud annus oli 0,24 mg/kg/ööpäevas, mida anti mobilisatsiooni 4. ja 5. päeva õhtul. Kui kogumiseks oli vaja 3. päeva, siis pikendati pleriksafoori ja G-CSF-i annustamist 6. päevale. Juhul kui enne afereesi teostamise päeva oli valgete vererakkude arv alla $>100 \times 10^9/\text{l}$, vähendati G-CSF-i vähendada poole võrra. Enamikult patsientidelt saadi Zynteglo tootmiseks vajaminev minimaalne CD34⁺ rakkude arv kätte ühe mobilisatsiooni ja afereesi tsükliga.

Ravieelne ettevalmistus

Enne Zyntegloga ravi said kõik patsiendid täieliku müeloablatiivse eelravi busulfaaniga. Busulfaani planeeritud annus patsientidele vanuses ≥ 18 aastat oli 3,2 mg/kg/ööpäevas, mida manustati 4 päeva 3-tunnise intravenoosse infusioonina iga päev (soovituslik AUC_{0...24h} oli 3800...4500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$). Busulfaani planeeritud annus 12...17 aasta vanustele patsientidele oli 0,8 mg/kg 2-tunnise intravenoosse infusioonina iga 6 tunni tagant kokku 16 annusena, soovituslik AUC_{0...6h} oli 950...1125 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Busulfaani ravimi omaduste kokkuvõtet kasutati patsientidele kaalupõhise annuse leidmise meetodina. Farmakokineetilise jälgimise alusel kohandati busulfaani annust vastavalt vajadusele.

Busulfaani mediaanannus (minimaalne, maksimaalne) oli 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/ööpäevas (N=32). AUC_{0...24h} mõõdeti 1. päeva jooksul ning see oli aluseks 3. päeva annusele; mediaanne (minimaalne, maksimaalne) hinnanguline ööpäevane AUC oli 4394,5 (3030, 9087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N=32). Enne busulfaani manustamist said kõik mitte- β^0/β^0 genotüüpidega patsiendid krambihoogude vastast profülaktikat teiste ravimitega, välja arvatud fenütoiiniga. Kuna fenütoiini glutatioon-S-transferaasi ja tsütokroom P450 indutseeriv toime ning sellest tulenev busulfaani kliirensi vähenemine on hästi teada, siis seda krambihoogude profülaktikaks ei kasutatud. Samuti on laialt kättesaadavad efektiivsed krambivastased ravimid, mis busulfaani metabolismi ei mõjuta.

Vastavalt institutsionaalsele tavale oli HGB-207 ja HGB-212 profülaktika ursodeoksükoolhappe või defibrotiidiga vajalik maksa venooklusiivse haiguse / hepaatilise sinusoidse obstruktsiooni sündroomi korral.

Zynteglo manustamine

Kõikidele patsientidele manustati Zynteglot intravenoosse infusioonina mediaanannuses (minimaalne, maksimaalne) $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) CD34⁺ rakku/kg (N=32).

Pärast Zynteglo manustamist

31,1% patsientidest (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) sai G-CSF-i 21 päeva jooksul pärast Zynteglo infusiooni. Siiski, 3. faasi uuringus ei soovitatud G-CSF-i pärast Zynteglo infusiooni 21 päeva jooksul kasutada.

Uuringud HGB-204 ja HGB-205

HGB-204 ja HGB-205 olid 1./2. faasi avatud, ühe rühmaga 24-kuulised uuringud, mis hõlmasid 22 Zyntegloga ravitud TDT-ga patsienti (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), kellest uuringus HGB-204 oli 14-l mitte- β^0/β^0 genotüüp (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) ja 8 oli β^0/β^0 genotüüp. Uuringutes HGB-204 ja HGB-205 osalesid kõik patsiendid lõpuni ning nad kaasati pikaajalisse järelkontrolli uuringusse LTF-303. Mitte- β^0/β^0 genotüübiga patsientide järelkontrolli mediaanne (minimaalne, maksimaalne) kestus oli 44,63 (35,8; 61,3) kuud. Viimase järelkontrolli ajal olid kõik patsiendid elus.

Peamiseks tulemusnäitajaks oli 24. kuuks sõltumatus transfusioonist (TI), mida defineeriti kui hemoglobiini kaalutud keskmist väärtust ≥ 9 g/dl ilma erütrotsüütide massi ülekanneteta järjestikusel ≥ 12 kuul mis tahes ajal pärast Zynteglo infusiooni. Mitte- β^0/β^0 genotüübiga patsientidest saavutasid TI 24. kuuks 11 patsienti 14-st (78,6%, 95% CI 49,2%...95,3%) (tabel 5). Nende 11 patsiendi seas oli mediaanne (minimaalne, maksimaalne) kaalutud keskmine hemoglobiin TI ajal 10,51 (9,3; 13,3) g/dl (tabel 5).

Kõik patsiendid, kes on saavutanud TI mistahes ajal, on seda säilitanud ka 36. kuul TI minimaalse ja maksimaalse kestusega 28,3+; 57,6+ kuud (N=11). Mediaanaeg (minimaalne, maksimaalne) viimasest erütrotsüütide massi ülekandest pärast Zynteglo infusiooni oli 0,46 (0,2; 5,8) kuud.

3 patsiendil, kes ei saavutanud TI-d, täheldati ülekandemahu vajaduse vähenemist 100%, 86,9% ja 26,8% ning ülekande sageduse vähenemist 100%, 85,3% ja 20,7% 6. kuu kuni 24. kuu visiidi vahel võrreldes uuringueelsete erütrotsüütide massi ülekannetega. Mahu ja sageduse vähenemised püsisid viimase järelkontrolli ajal LTF-303-s.

Patsientidel, kes ei olnud saanud ülekannet eelneva 60 päeva jooksul, oli mediaanne (minimaalne, maksimaalne) üldhemoglobiin 6. kuul 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N=11). Üldhemoglobiin oli 24. kuul stabiilne mediaanväärtusega (minimaalne, maksimaalne) 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N=12) ja 36. kuul mediaanväärtusega (minimaalne, maksimaalne) 10,60 (7,8; 13,5) g/dl (N=13).

Pärast Zynteglo infusiooni korrigeeriti vastavalt arsti ettekirjutusele patsientidel raua kelaatimist. 14 mitte- β^0/β^0 genotüübiga patsiendist, keda raviti uuringutes HGB-204 ja HGB-205 ja kes läbisid 6. kuu, jätkas 9 patsienti (64,3%) viimasel järelkontrollil kelaativate ainete kasutamist. Ülejäänud 5 patsienti (35,7%) olid raua kelaatimise lõpetanud, neist 4 patsienti (28,6%) olid lõpetanud kelaatimise vähemalt 6 kuud tagasi, neil patsientidel oli mediaanne (min, max) aeg kelaatimise lõpetamisest kuni viimase järelkontrollini 26,40 (11,5, 42,2) kuud. Peale selle teostati 14 ravitud patsiendist kolmel patsiendil uuringus HGB-205 raua eemaldamiseks flebotoomia. TI saavutanud 11 patsiendist 4 (36,4%) olid lõpetanud kelaatimise vähemalt 6 kuuks ja 3 patsiendil (27,3%) teostati flebotoomia.

48. kuul pärast Zynteglo infusiooni oli TI saavutanud patsientide seerumi ferriitiini sisaldus võrreldes ravieelse tasemega vähenenud mediaanselt (minimaalne, maksimaalne) 70,00% (39,2; 84,8) (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205). Maksa raua sisaldus oli võrreldes ravieelsega vähenenud mediaanselt 62,50%, ulatudes 83,3%-lisest vähenemisest 269,2%-lise suurenemiseni (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205).

Uuringud HGB-207 ja HGB-212

HGB-207 ja HGB-212 on käimasolevad 3. faasi avatud, ühe rühmaga 24-kuulised uuringud, mis plaani kohaselt peaksid hõlmama umbes 39 TDT-ga täiskasvanut, noorukit ja last (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), kellest 29-l on mitte- β^0/β^0 genotüüp (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) ja 10-l on β^0/β^0 genotüüp HGB-212-s. Nendes uuringutes on võrreldes 1./2. faasi uuringutega transduktsiooni täiustatud, mistõttu on autoloogsete CD34⁺ rakkude genoomi sisestatud transgeeni (β^{A-T87Q} -globiin) funktsionaalsete koopiate keskmine arv suurem. 3. faasi uuringutes on Zyntegloga ravitud kaheksatteist TDT-ga täiskasvanut ja noorukit, kellel on mitte- β^0/β^0 genotüüp (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212), ning kelle järelkontrolli perioodi mediaankestus (minimaalne, maksimaalne) oli 15,92 (5,6; 26,3) kuud. Viimase järelkontrolli ajal olid kõik patsiendid elus.

Peamiseks tulemusnäitajaks oli transfusioonist sõltumatus (TI) 24. kuuks, mis tähendas hemoglobiini kaalutud keskmist väärtust ≥ 9 g/dl ilma erütrotsüütide massi ülekanneteta järjestikusel ≥ 12 kuul mis tahes ajal pärast Zynteglo infusiooni. Kümme patsienti sobisid TI hindamiseks. Nendest 9/10 (90,0%, 95% CI 55,5...99,7%) saavutasid viimases järelkontrollis TI. Nende 9 patsiendi seas oli TI ajal hemoglobiini kaalutud keskmine mediaanväärtus (minimaalne, maksimaalne) 12,22 (11,4; 12,8) g/dl (vt tabel 5).

Kõik patsiendid, kes on saavutanud TI mis tahes ajal, on seda säilitanud minimaalselt ja maksimaalselt 12,1+, 21,3+ kuud (N=9). Mediaanaeg (minimaalne, maksimaalne) viimasest erütrotsüütide massi ülekandest oli 1,08 (0,5; 2,2) kuud pärast Zynteglo infusiooni.

Ainsal patsiendil, kes ei saavutanud TI-d, täheldati 12. kuu ja 24. kuu vahel ülekandemahu vajaduse vähenemist 51,5% ja ülekannete sageduse vähenemist 43,4% võrreldes uuringueelsete perioodi erütrotsüütide massi ülekannetega.

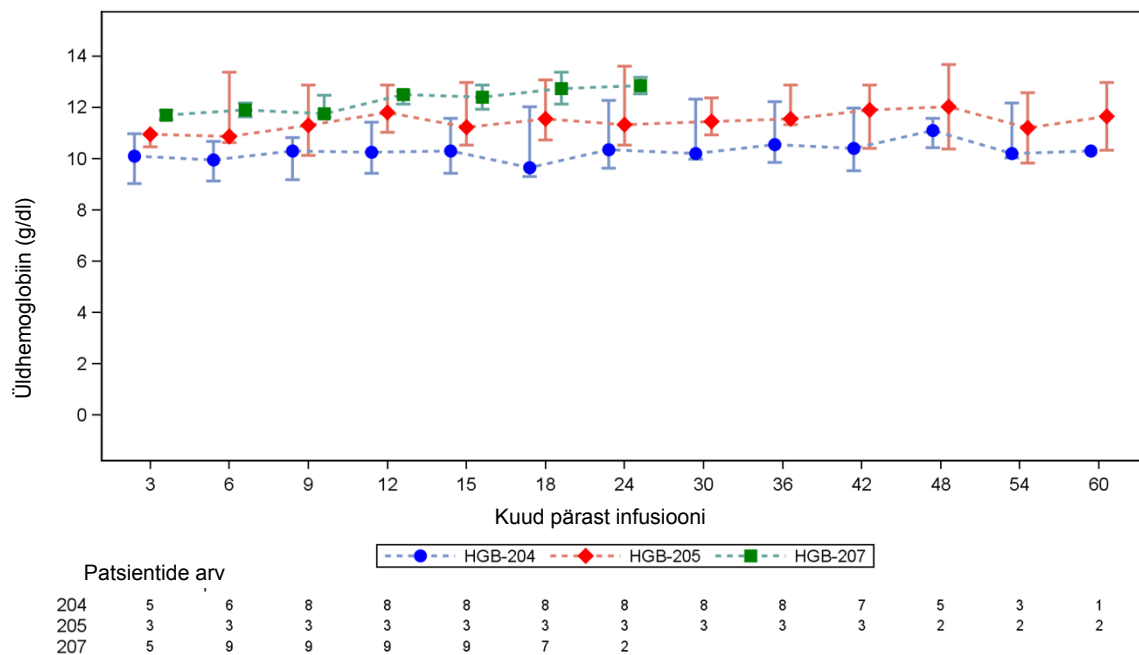
Patsientidel, kes ei saanud ülekannet eelneva 60 päeva jooksul, oli mediaanne (minimaalne, maksimaalne) üldhemoglobiin 6. kuul 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N=18). Kogu Hb püsis 24. kuul stabiilne, mediaan (min, max) oli 12,85 (12,5; 13,2) g/dl (N=2).

Pärast Zynteglo infusiooni teostati patsientidel vastavalt arsti ettekirjutusele raua kelaatimine. 18 mitte- β^0/β^0 genotüübiga patsiendist, keda raviti uuringutes HGB-207 ja HGB-212 ja kes läbisid 6. kuu, jätkas 5 patsienti (27,8%) viimasel järelkontrollil kelaativate ainete kasutamist. Ülejäänud 13 patsienti (72,2%) olid raua kelaatimise lõpetanud, neist 9 patsienti (50,0%) olid lõpetanud kelaatimise vähemalt 6 kuud tagasi, neil 9 patsiendil oli mediaanne (min, max) aeg kelaatimise lõpetamisest kuni viimase järelkontrollini 16,89 (6,9; 25,4) kuud. Peale selle teostati 18 ravitud patsiendist viiel patsiendil uuringus HGB-207 (27,8%) raua eemaldamiseks flebotoomia. TI saavutanud 9 patsiendist 6 (66,7%) olid lõpetanud kelaatimise vähemalt 6 kuuks ja 2 patsiendil (22,2%) teostati flebotoomia.

TDT patofüsioloogilise põhitunnuse – düserütropoeesi – põhjuse lahendamise hindamiseks analüüsiti patsientide luuüdi. Enne ravi võetud luuüdi biopsiate tulemused olid kooskõlas TDT diagnoosiga, sh erütroidset hüperplaasiat peegeldav müeloidi/erütroidi madal suhe (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212). 9 patsiendil, kes saavutasid TI ja kellele tehti 12. kuul luuüdi analüüs, suurenes pärast Zynteglo infusiooni müeloidi/erütroidi suhte mediaan (min, max) algtasemelt 0,2 (0,1...0,7) tasemeni 0,83 (0,6...1,9). Tulemus viitab sellele, et Zynteglo parandab TDT-ga patsientidel erütropoeesi.

Üldised tulemused

Joonis 1. Üldhemoglobiini mediaansisaldus ajas Zyntegloga ravitud mitte- β^0/β^0 TDT-ga patsientidel, kes on saavutanud transfusioonist sõltumatus (uuringud HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Tulbad kujutavad kvartiilide vahet

Üldhemoglobiin tähistab patsiente, kes ei ole saanud 60 päeva enne mõõtmiskuupäeva akuutset ega kroonilist vere punaliblede ülekandeid.

Tabel 5. Zyntegloga ravi efektiivsuse tulemused mitte- β^0/β^0 TDT-ga patsientidel (uuringud HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} 6. kuul (g/dl) n mediaan (min, max)	HbA ^{T87Q} 24. kuul (g/dl) n mediaan (min, max)	Hb 6. kuul* (g/dl) n mediaan (min, max)	Hb 24. kuul* (g/dl) n mediaan (min, max)	TI** n/N^ (%) [95% CI]	KK Hb TI (g/dl) n mediaan (min, max)	TI kestus (kuudes) n mediaan (min, max)
HGB-205						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4; 99,4]	3 11,35 (10,5; 13,0)	3 ES (38,2+; 57,6+)
HGB-204						
10 4,153 (1,03; 8,52)	10 5,418 (1,10; 9,60)	7 9,20 (7,7; 13,3)	8 10,35 (9,1; 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4; 97,5]	8 10,27 (9,3; 13,3)	8 ES (28,3+; 51,3+)
HGB-207						
13 9,324 (3,35; 10,60)	3 8,766 (0,89; 11,40)	15 11,80 (8,4; 13,3)	2 12,85 (12,5; 13,2)	9/10 (90,0%) [55,5; 99,7]	9 12,22 (11,4; 12,8)	9 ES (12,1+; 21,3+)

HbA^{T87Q} 6. kuul (g/dl) n mediaan (min, max)	HbA^{T87Q} 24. kuul (g/dl) n mediaan (min, max)	Hb 6. kuul* (g/dl) n mediaan (min, max)	Hb 24. kuul* (g/dl) n mediaan (min, max)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	KK Hb TI (g/dl) n mediaan (min, max)	TI kestus (kuudes) n mediaan (min, max)
HGB-212						
3 10,094 (5,06, 10,33)	ES***	3 12,10 (8,5, 12,2)	ES***	ES***	ES***	ES***

* Patsiendid, kes eelneva 60 päeva jooksul ei ole transfusioone saanud.

** Transfusioonist sõltumatus (TI): hemoglobiini kaalutud keskmine väärtus ≥ 9 g/dl ilma erütrotsüütide massi ülekanneteta järjestikusel ≥ 12 kuul uuringu mistahes ajal pärast ravimpreparaadi infusiooni.

*** Nende tulemusnäitajate hindamiseks praegu patsiente ei ole.

N[^] tähistab patsientide üldarvu, kellel saab hinnata TI-d; see tähendab patsiente, kes läbisid lähteuuringu (s.t 24 kuud järelkontrolli) või saavutasid TI või ei saavuta lähteuuringus TI-d.

ES – ei saavutatud; NA = ei ole kohaldatav; Hb – üldhemoglobiin; KK Hb – kaalutud keskmine Hb.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zyntegloga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta beetatalasseemia näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt kord aastas läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zynteglo on autoloogne geeniteraapia ravim, mis koosneb *ex vivo* geenmuundatud autoloogsetest rakkudest. Zynteglo omadused ei võimalda sellele kohaldada farmakokineetika, imendumise, jaotumise, metabolismi ja elimineerumise tavauuringuid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapäraseid mutageensuse, kartsinogeensuse ning reproduktsiooni ja arenguhäireid põhjustava toksilisuse uuringuid ei ole teostatud.

Zynteglo tootmises transduktsiooniks kasutatud BB305 LVV farmakoloogiat, toksikoloogiat ja genotoksilisust hinnati *in vitro* ja *in vivo*. *In vitro* immortalisatsiooni (IVIM) analüüs, mis tehti BB305 LVV-transdutseeritud hiirte luüüdirakkudega (*bone marrow cell*, BMC), näitas minimaalset mutageenset potentsiaali (Fitness-skoor $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Transdutseeritud hiire BMC-de ja inimese CD34⁺ HSC-de transplantatsioonieelne analüüs määramaks transgeeni sisestumise kohti CD34⁺ rakkude genoomi (*insertion site analysis*, ISA) ei näidanud transgeeni sisestumise sagenemist vähiga seotud geenidesse ega nende lähedusse. Beetatalasseemia hiiremudelil tehti farmakoloogia, biojaotuvuse, toksilisuse ja genotoksilisuse uuring. Selles uuringus ei leitud BB305 LVV genoomi sisestumisega seotud toksilisust, genotoksilisust ega onkogeneesi (tumorigeensust) ega β^{A-T87Q} -globiini tootmisega seotud toksilisust. Transplantatsioonijärgsete BMC-de ISA ei näidanud transgeeni eelistatud sisestumist geenidesse või nende geenide lähedusse, mida kliiniliselt (gamma retroviirusvektorite puhul) seostatakse klonalse domineerimise või leukeemiaga. Samuti ei leitud tõendeid klonalsest domineerimisest. Lisauuringud inimese CD34⁺ HSC-dega, mida manustati immunodefitsiitsetele müeloablatsiooniläbinud hiirtele, ei näidanud toksilisust, tumorigeensust ega genotoksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS5
Naatriumkloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Külmutatult: 1 aasta temperatuuril $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sulatatult: maksimaalselt 4 tundi toatemperatuuril ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$... $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni sulatamise ja manustamiseni.

Hoida infusioonikotti(-kotte) metallkassetis(-kassettides).

Pärast sulatamist mitte uuesti külmutada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml fluoritud etüleenpropüleenist infusioonikott(-kotid), mis on pakendatud läbipaistvasse kotti metallkasseti sees.

Zynteglo saadetakse tootmiskohast infusioonikeskusesse krüotransporteris, mis võib sisaldada mitmeid ühele patsiendile mõeldud metallkassette. Iga metallkassett sisaldab ühte infusioonikotti Zyntegloga. Ühe patsiendi jaoks võib olla mitu infusioonikotti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kiiritamine võib ravimi inaktiveerida.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

- See ravim sisaldab inimese geenmuundatud vererakke. Zynteglot käsitsevad tervishoiutöötajad peavad kasutama sobivaid ettevaatusabinõusid (kinnaste kandmine, kaitseriided ja -prillid), et vältida infektsioonhaiguste võimalikku ülekannet.

Infusiooni ettevalmistamine

- Võtke metallkassett (-kassetid) vedela lämmastiku säilitusnõust välja ning eemaldage iga infusioonikott metallkassetist.
- Veenduge, et infusioonikotile(-kottidele) on trükitud „Zynteglo“.
- Veenduge, et patsiendi andmed vastavad Zynteglo infusioonikotil (-kottidel) olevale kordumatule patsiendi tuvastusteabele. Ärge kasutage Zynteglot, kui infusioonikotil olevad patsiendi andmed ei vasta patsiendile, kellele infusioon on ette nähtud.
- Lugege kõik infusioonikotid üle ning kontrollige kõikide infusioonikottide kõlblikkusaega kaasasolevalt partii teabelehel.
- Iga infusioonikoti terviklikkust tuleb enne sulatamist ja infusiooniks kasutamist kontrollida. Kui infusioonikott on rikutud, siis järgides kohalikke juhiseid võtke kohe ühendust ettevõttega bluebird bio.

Sulatamine ja manustamine

- Sulatage Zynteglot vesivannis või kuivvannis temperatuuril +37 °C. Ühe infusioonikoti sulatamine võtab umbes 2 kuni 4 minutit. Ärge sulatage ravimpreparaati liiga kaua. Ärge jätke ravimpreparaati valveta ning veenduge, et vesivannis sulatamise ajal ei ole infusioonipordid vee all.
- Pärast sulatamist segage ravimpreparaati õrnalt, masseerides infusioonikotti, kuni kogu sisu muutub ühtlaseks. Tõmmake infusioonikoti steriilset porti kattev kaitseümbris ära.
- Ühendage infusioonikott ja infundeerige ravimpreparaat manustamiskeskuse rakuteraapia ravimite standardprotseduuride kohaselt. Ärge kasutage voolikuisest verefiltrit ega infusioonipumpa.
- Ärge võtke ravimist proovi, ärge modifitseerige ega kiiritage seda.
- Manustage iga Zynteglo infusioonikott intravenoosse infusioonina maksimaalselt 30 minuti jooksul. Kui teile on saadetud rohkem kui üks infusioonikott, siis manustage iga infusioonikoti kogu sisu enne järgmise koti sulatamist ja infundeerimist.
- Zynteglo tuleb infundeerida niipea kui võimalik ja mitte hiljem kui 4 tundi pärast sulatamist. Et tagada võimalikult paljude rakkude ülekannet, loputage infusioonisüsteemi vähemalt 50 ml 0,9% naatriumkloriidilahusega, et manustada infusioonikotti ja voolikutesse jäänud Zynteglo jääke.

Ravimpreparaadi hävitamisel tuleb rakendada ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt modifitseeritud rakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjalide käitlemise kohta. Kõiki Zyntegloga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmed) tuleb käsitseda ja hävitada potentsiaalselt nakkusohtlike jäätmetena vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjalide käitlemise kohta.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1367/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. mai 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{PP. kuu AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu> <ja Raviameti kodulehel: <http://www.raviamet.ee/>>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
SAKSAMAA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
SAKSAMAA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis enne Zynteglo turuletoomist riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolituskava ja reguleeritud jaotuskava sisus ja formaadis, sealhulgas suhtluskanalites, jaotamismeetodites ning kava muudes aspektides.

Koolituskava ja reguleeritud jaotuskava eesmärk on teavitada Zynteglo ohutust kasutamisest.

Igas liikmesriigis, kus Zynteglot turustatakse, tagab müügiloo hoidja kõigile tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti hakkavad Zynteglot välja kirjutama, väljastama ja/või kasutama, kutseühenduste kaudu järgmise koolituspaketi kättesaadavuse / koolituspaketiga varustatuse:

- arsti koolitusmaterjal,
- patsiendi teabepakett.
- **Arsti koolitusmaterjali** peab kuuluma:
 - ravimi omaduste kokkuvõte,
 - juhend tervishoiutöötajatele,
 - käitlemise ja manustamisviisi juhend.
- **Juhend tervishoiutöötajatele** sisaldab järgmisi põhielemente:
 - vajadus arvestada mobilisatsiooniravimite ja müeloablatiivse ravimi hoiatuste ja ettevaatusabinõudega;
 - patsienti tuleb selgelt hoiatada pahaloolumise kasvaja tekkimise ohu suurenemise suhtes pärast müeloablatiivset eelravi ning seda selgitada;
 - kliinilistes uuringutes oli ravi Zyntegloga seotud trombotsüütide arvu ja funktsiooni hilinev taastumisega. Veritsusena avaldunud kõrvaltoimete esinemissageduse ja trombotsüütide arvu ja funktsiooni taastumiseni kulunud aja vahelisi seoseid ei täheldatud. Trombotsütopeeniat tagajärjel tekkida võiva veritsuse suhtes tuleb rakendada ettevaatusabinõusid. Patsiente tuleb teavitada raskesti tuvastatava, näiteks siseelundite verejooksu riskist;
 - teoreetiliselt on ravi Zyntegloga seotud insertioonmutageneesiga, mille tagajärjel võib tekkida pahaloolumine kasvaja. Kõigile patsientidele tuleb rääkida müelodüsplaasia, leukeemia ja lümfoomi sümptomitest ja vajadusest nende nähtude tekkimisel kohe arstiabi otsida;
 - Zynteglo tootmiseks vajaliku afereesimaterjali vastuvõetavuse tagamiseks peab HIV seroloogilise uuringu tulemus olema negatiivne;
 - võimalik risk, et ravivastus geeniteraapiale kaob, võib põhjustada transfusioonist sõltumatuse (TI) kadumise või patsientidel, kes transfusioonist sõltumatust ei saavutanud, transfusioonivajaduse suurenemise;
 - müelodüsplaasia/leukeemia/lümfoomi ja toime püsimise suhtes jälgimiseks tuleb kõigil patsientidel vähemalt kord aastas kontrollida vastavalt verepilti ja üldhemoglobiini sisaldust;
 - Zyntegloga ravimise võimalik lühiajaline risk on siirdamise ebaõnnestumine. Sellisel juhul manustatakse raviks päästerakud;
 - vajadus selgitada ja veenduda, et patsient mõistab
 - Zyntegloga ravimise võimalikke riske;
 - müelodüsplaasia/leukeemia/lümfoomi nähtusid ja mida sel juhul ette võtta;
 - patsiendi juhendi sisu;
 - vajadust kanda kaasa patsiendi teabekaarti ja näidata seda igale tervishoiutöötajale;
 - ravimpreparaadi registrisse arvele võtmise vajadust;
 - registri rakendusala ja patsientide arvele võtmine.
- **Käitlemise ja manustamisviisi juhend tervishoiutöötajatele** sisaldab järgmisi põhielemente:
 - Zynteglo vastuvõtmise, hoiustamise ja manustamisega seotud kontrollimise juhised;
 - Zynteglo sulatamise juhised;
 - kaitsevahendite kasutamise ja mahaloosunud ravimiga ümberkäimise juhised.
- **Patsienditeabe paketti** peab kuuluma:
 - pakendi infoleht,
 - patsiendi/hooldaja juhend,

- patsiendi teabekaart.
- **Patsiendi/hooldaja juhend** sisaldab järgmist põhiteavet:
 - teoreetiliselt on ravi Zyntegloga seotud insertsioonmutageneesiga, mille tagajärjel võib tekkida pahaloomuline kasvaja. Müelodüsplaasia, leukeemia ja lümfoomi nähud ja vajadus nende ilmnemisel kiiresti arstiabi otsida;
 - patsiendi teabekaart ning vajadus seda alati kaasas kanda ja teatada igale ravivale tervishoiutöötajale, et patsient on saanud raviks Zynteglot;
 - võimalik risk, et ravivastus geeniteraapiale kaob, mis võib põhjustada transfusioonist sõltumatuse kadumise või patsientidel, kes transfusioonist sõltumatust ei saavutanud, transfusioonivajaduse suurenemise;
 - vähemalt iga-aastase tervisekontrolli tähtsus;
 - ravi Zyntegloga on seotud trombotsüütide arvu ja funktsiooni hilinevad taastumisega, mis võib põhjustada suurenenud kalduvust veritsusele;
 - veritsuse nähud ja sümptomid ning vajadus pöörduda arsti poole, kui tekivad ebatavalise või pikaleveninud veritsuse tunnused või muud verejooksule viitavad nähud;
 - arvelevõtmine ravimpreparaadi registris.
- **Patsiendi teabekaart** sisaldab järgmist põhiteavet:
 - teave trombotsüütide arvu ja funktsiooni hilinevad taastumise riski kohta, mille tõttu võivad tekkida veritsused, ning teoreetiliste riskide kohta;
 - teatis, et patsient on saanud geeniteraapiat ega tohi loovutada verd, elundeid, kudesid ega rakke;
 - teatis, et patsient on saanud Zynteglot, sh partii number (LOT) ja ravi kuupäev(ad);
 - teave kõrvaltoimetest teatamise kohta;
 - teave võimaluse kohta, et teatud müügilolevad HIV testid võivad Zynteglo tõttu anda valepositiivse tulemuse;
 - kontaktandmed, mille kaudu tervishoiutöötaja saab küsida täpsemat teavet.

Müügiloo hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Zynteglot turustatakse, on Zynteglo levitamise reguleerimiseks olemas tavapäraste riski minimeerimise meetmetega tagatavast kontrollist rangem süsteem. Enne ravimpreparaadi väljakirjutamist, tootmist, väljastamist ja kasutamist peavad olema täidetud järgmised nõuded.

- Et tagada patsiendi rakkude ja toodetud ravimpreparaadi jälgitavus raviva haigla ja tootva ettevõtte vahel, on Zynteglo kättesaadav ainult bluebird bio kvalifitseeritud ravikeskuste kaudu. Ravikeskused valitakse vastavalt vajadusele koostöös riiklike tervishoiuasutustega.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Vastuvõtukriteeriumite sobivuse täiendavaks kinnitamiseks peab müügiloa hoidja tõhususanalüüsidesega seotud kvaliteedinäitajate vastuvõetavuse kriteeriume pärast kaubanduslike partiidega ravitud 20 patsiendi 6-kuulist järelkontrolli uuesti hindama, kasutades partii vabastamise andmeid ja kliinilisi tulemusi.	Vahearuanne: iga-aastasel uuendamisel Kui 6-kuulise järelkontrolliperioodiga on ravitud 20 patsienti
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring (PASS): Zynteglo pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks hindamiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on transfusioonist sõltuv beetatalasseemia (TDT) ja kellel on mitte- β^0/β^0 genotüüp, peab müügiloa hoidja korraldama ravimiregistri (REG-501) andmete põhise uuringu ja esitama selle tulemused ning kasutama kindlaksmääratud Euroopa registri andmeid HLA-sobitatud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega ravitud patsientide kui võrdlusrühma kohta.	Uuringuplaani esitamine: detsember 2020 Vahetulemused: - iga-aastasel uuendamisel - dets. 2024 - dets. 2034 Lõpptulemused: 2039. aasta IV kvartal

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Zynteglo ohutuse ja efektiivsuse kinnitamiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on transfusioonist sõltuv beetatalasseemia (TDT) ja kellel on mitte- β^0/β^0 genotüüp, peab müügiloa hoidja esitama uuringu HGB-207 vahe- ja lõppandmed.	Vahetulemused: iga-aastasel uuendamisel Lõpptulemused: detsember 2021
Zynteglo ohutuse ja efektiivsuse kinnitamiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on transfusioonist sõltuv beetatalasseemia (TDT) ja kellel on mitte- β^0/β^0 genotüüp, peab müügiloa hoidja esitama uuringusse HGB-212 kaasatud raske ilma β^0/β^0 genotüübita (nt IVS-I-110) patsientide vahe- ja lõppandmed.	Vahetulemused: iga-aastasel uuendamisel Lõpptulemused: detsember 2021
Zynteglo ohutuse ja efektiivsuse kinnitamiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on transfusioonist sõltuv beetatalasseemia (TDT) ja kellel on mitte- β^0/β^0 genotüüp, peab müügiloa hoidja esitama uuringu LTF-303 vaheandmed ja 5 aasta järelkontrolli tulemused.	Vahetulemused: iga-aastasel uuendamisel Lõpptulemused: detsember 2024

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – METALLKASSETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
(betibeglogeenautotemtseel)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Geenmuundatud CD34⁺ rakkudega rikastatud autoloogne rakupopulatsioon, mis sisaldab β^{A-T87Q}-globiini geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga transdutseeritud hematopoeetilisi tüvirakke, tugevus 1,2–20 × 10⁶ rakku/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka Cryostor[®] CS5-t ja naatriumkloriidi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

20 ml

Infusioonikottide arvu ja CD34⁺ rakke kg kohta selle patsiendi jaoks vaadake partii teabelehel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitage vedela lümfotsüüdi aurufaasis temperatuuril ≤ -140 °C kuni sulatamise ja manustamiseni. Hoida infusioonikotti(-kotte) metallkassetis(-kassetides). Pärast sulatamist mitte uuesti külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravimpreparaat sisaldab geenmuundatud rakke. Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjali käitlemise kohta.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1367/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Patsiendi ID:
COI ID:
Perekonnanimi:
Eesnimi:
Sünniaeg:
DIN:
Partii:
Koti ID:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D- vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
(betibeglogeenautotemtseel)
Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Patsiendi ID:
COI ID:
Perekonnanimi:
Eesnimi:
Sünniaeg:
DIN:
Partii:
Koti ID:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Infusioonikottide arvu ja CD34⁺ rakke kg kohta selle patsiendi jaoks vaadake partii teabelehel.
20 ml

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA PARTII TEABELEHEL, MIS ON IGA SAADETISEGA KAASAS ÜHE PATSIENDI JAOKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
(betibeglogeenautotemtseel)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Geneetiliselt modifitseeritud CD34⁺ rikastatud autoloogne rakupopulatsioon, mis sisaldab βA-T87Q-globiini geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga transdutseeritud hematopoeetilisi tüvirakke.

3. ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

TEAVE PATSIENDILE

Nimi (perekonnanimi, eesnimi):
Sünnikuupäev (PP/KK/AAAA):
Kaal esimesel kogumisel (kg):
Patsiendi ID:

4. PARTII NUMBER, PAKENDI SISU, KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING AEGUMISKUUPÄEV

TEAVE SAADETUD PARTII(DE) KOHTA

Järgmine(-ised) partii(d) toodeti ja saadeti:

Partiinumber / COI ID	DIN (loetleda kõik kogumised)	Infusioonikottide arv	Koti ID (loetleda kõik infusiooni kotid)	Tugevus (× 10 ⁶ rakku/ml)	CD34 ⁺ rakud (× 10 ⁶ CD34 ⁺ rakud)	Kõlblik kuni (PP.KK.AAA A)

5. RAVIMPREPARAADI ANNUS

Infusioonikottide koguarv: __
Annus: {N,N} × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg

Zynteglo väikseim soovitatav annus on 5,0 × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 20 × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg.

6. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

SALVESTAGE SEE DOKUMENT NING HOIDKE SEE ZYNTGLO INFUSIOONI AJAL KÄEPÄRAST.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult autoloogseks kasutamiseks.

7. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

SÄILITAMISE JA KASUTAMISE JUHISED

Hoida vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -140\text{ °C}$ või alla selle kuni sulatamise ja manustamiseni. Hoidke infusioonikotti(-kotte) metallkassetis(-kassettides). Pärast sulatamist ravimit mitte uuesti külmutada!

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt modifitseeritud rakke. Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjali käitlemise kohta.

9. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MÜÜGILOA HOIDJA JA NUMBER

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

10. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1367/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile või hooldajale

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon betibeglogeenautotemtseel

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Teile antakse **patsiendi teabekaart**, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida te peate teadma oma ravi kohta Zyntegloga. Kandke seda patsiendi teabekaarti endaga alati kaasas ja näidake seda oma arstile või meditsiiniõele, kui nende vastuvõtule lähete, või kui teid võetakse haiglasse.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Teie arst annab teile patsiendi teabelehe. Lugege seda hoolikalt ning jälgige selle toodud juhiseid.
- Lugege seda patsiendi teabekaarti hoolikalt ja järgige kirjas olevaid juhiseid.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zynteglo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Zynteglot
3. Kuidas Zynteglot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zynteglot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zynteglo ja milleks seda kasutatakse

Zynteglot kasutatakse 12-aastastel ja vanematel inimestel, et ravida tõsist geneetilist haigust, mille nimeks on ülekannetest sõltuv beetatalasseemia, mis hõlmab ka haigust nimega raske beetatalasseemia. Selle haigusega inimese organism ei suuda toota piisavalt hemoglobiini, mis on hapnikku kandev valk. Täpsemalt ei suuda ülekannetest sõltuva beetatalasseemiaga inimese keha geenidefekti tõttu toota hemoglobiini osa nimega beetaglobiin. Selle defekti tõttu on ülekannetest sõltuv beetatalasseemiaga inimesed aneemilised ning vajavad ellujäämiseks pidevalt vereülekandeid.

Zynteglo on ravim, mida liigitatakse geeniteraapia ravimiks. See valmistatakse spetsiifiliselt iga patsiendi jaoks, kasutades patsiendi enda (autoloogsed) vere tüvirakke. Zynteglo lisab vere tüvirakkudesse beetaglobiini geeni funktsionaalseid koopiaid, et patsiendi organism suudaks toota piisavalt beetaglobiini eesmärgiga tõsta üldhemoglobiini sisaldust, vähendada aneemiat ja kanda kehas laiali rohkem hapnikku. Ravim vähendab vajadust vereülekannete järele või koguni kaotab selle täielikult.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Zynteglot

Zynteglot ei tohi teile manustada, kui te:

- olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- olete rase või imetate;
- olete varem saanud oma vere tüvirakkudega geeniteraapiat;
- olete mobilisatsioonraviks või keemiaraviks kasutatavate ravimite või nende ravimite mis tahes koostisosade suhtes allergiline (vt lõik 3).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi Zyntegloga pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Enne ravi Zyntegloga antakse teile ravimeid, mida nimetatakse mobilisatsiooniravimiks ja keemiaravimiks (täpsem teave nende ravimite, sealhulgas võimalike kõrvaltoimete kohta vt lõigud 3 ja 4).

Enne ravi Zyntegloga teeb teie arst analüüsi, veendumaks teie südame ja maksa korralikus toimimises, et teid oleks võimalik ohutult Zyntegloga ravida.

Zynteglo valmistatakse spetsiaalselt teile, kasutades teie enda vere tüvirakke.

Pärast ravi Zyntegloga ei saa te edaspidi enam annetada verd, organeid ega kudesid. Selle põhjuseks on asjaolu, et Zynteglo on geeniteraapia ravim.

Uue geeni lisamine teie vere tüvirakkude DNA-sse võib teoreetiliselt põhjustada müelodüsplaasiat, leukeemiat või lümfoomi, kuigi Zynteglo kliinilistes uuringutes ei ole ühelgi patsiendil müelodüsplaasiat, leukeemiat või lümfoomi tekkinud. Pärast ravi Zyntegloga palutakse teil vähemalt 15-ks aastaks ennast registris arvele võtta. See aitab Zynteglo pikaajalisest toimest paremini aru saada. Pikaajalise järelkontrolli ajal jälgib teie arst teid müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi tunnuste suhtes vähemalt kord aastas.

Zynteglo valmistamiseks kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) osi muundatud kujul, nii et need ei põhjusta HIV-infektsiooni. Muundatud viirust kasutatakse, et sisestada funktsionaalne beetaglobiini geen teie vere tüvirakkudesse. See ravim ei anna teile HIV nakkust, aga Zynteglo võib teie veres põhjustada valepositiivset HIV-1 testitulemust mõnede kommertsiaalsete testidega, mis tuvastavad HIV-i osa, mida Zynteglo valmistamisel kasutatakse. Kui teie HIV-test on pärast Zyntegloga ravi positiivne, siis võtke ühendust oma arsti või meditsiiniõega.

Enne Zynteglot tehakse teile teie olemasoleva luuüdi hävitamiseks keemiaravi. Kui Zynteglot ei saa pärast keemiaravi manustada või kui muundatud tüvirakud ei hakka teie organismis talitlema, võib teie arst teha teile uue infusiooni teie enda vere tüvirakkudega, mis koguti ja säilitati enne ravi algust (vt lõik 3 „Kuidas Zynteglot antakse“).

Pärast Zynteglo saamist võib teil olla trombotsüütide tase veres madal. See tähendab võimalust, et teie veri ei suuda tavapäraselt hüübida ning teil võivad kergemini tekkida veritsused. Võtke kohe ühendust arstiga, kui märkate järgmist:

- lööte pea ära või teil on peavigastus;
- teil on sisemisele verejooksule viitavad sümptomid, nagu ebataoline kõhuvalu või seljavalu või tugev peavalu;
- ebaharilikud verevalumid või veritsused (nagu vigastuseta tekkivad verevalumid, veri uriinis, väljaheites, okses või veriköha).

Teie arst ütleb teile, kui teie trombotsüütide arv on taastunud normaalseni.

Muud ravimid ja Zynteglo

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Te ei tohi võtta hüdroksüureat (verehaiguste ravim) või ravimeid HIV-infektsiooni vastu vähemalt üks kuu enne mobilisatsiooni kuni vähemalt 7 päeva pärast Zynteglo infusiooni (vt lõik 3 „Kuidas Zynteglot antakse“).

Te peate lõpetama kehast rauda eemaldavate ravimite (nii-öelda kelaativad ravimid: deferoksamiin, deferiproon ja/või deferasiroks) võtmise 7 päeva enne Zynteglo infusiooniks vajaliku keemiaravi algust (vt lõik 3 „Kuidas Zynteglot antakse“). Teie arst annab teile nõu, kas ja millal te peate neid ravimeid võtma pärast Zynteglo infusiooni.

Kui vajate vaktsineerimisi, pidage nõu oma arstiga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Kui olete naine, tehakse teile enne mobilisatsioonravi algust, enne keemiaravi manustamist ja enne ravi Zyntegloga raseduse puudumise kinnitamiseks analüüs.

Fertiilses eas naised ja viljastumisvõimelised mehed peavad enne vere tüvirakkude kogumist ja kuni vähemalt 6 kuud peale Zyntegloga ravimist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Usaldusväärsed rasestumisvastased vahendid on emakasisene vahend või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (hormoontablettide) ja kondoomide kombinatsioon.

Zyntegloga lisatud geeni ei anta edasi tulevastele lastele. Samas on siiski teie lastel risk saada teie algne beetaglobiini mutatsioon.

Teile ei tohi Zynteglot manustada, kui te imetate. Ei ole teada, kas Zynteglo koostisosad erituvad rinnapiima.

Pärast keemiaravimi saamist ei pruugi te olla enam rasestumisvõimeline/eostamisvõimeline. Kui teile tekitab laste saamine muret, peaksite seda arutama oma arstiga enne ravi. Üks võimalus võib olla viljastumiseks/viljastamiseks vajaliku materjali säilitamine koepangas, et seda tulevikus kasutada. Meeste puhul võivad need olla seemnerakud või munandikude, naistel munarakud või munasarjakude.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zynteglo ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mobilisatsiooni ja keemiaravi ravimid võivad siiski põhjustada pearinglust ja väsimust. Vältige autojuhtimist või masinatega töötamist, kui tunnete pearinglust või väsimust või tunnete end haiglaselt.

Naatriumi sisaldus

See ravim sisaldab 391...1564 mg naatriumi (keedusoola peamine komponent) igas annuses. See on võrdne 20...78%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Zynteglot manustatakse

Zynteglot manustatakse tilguti abil (infusioon) veeni (intravenoosselt). Seda tohivad manustada ainult spetsialiseerunud haiglas ülekannetest sõltuv beetatalasseemiaga patsientide ravis, luuüdi siirdamises ja geeniteraapia ravimite kasutamises kogenud arstid.

Zynteglot on võimalik valmistada vaid siis, kui teie verest kogutakse õiget tüüpi vere tüvirakud (CD34⁺ vere tüvirakud). Ligikaudu 2 kuud enne Zyntegloga ravi antakse teile mobilisatsiooniravimit, mis viib teie vere tüvirakud luuüdist vereringesse. Seejärel on võimalik vere tüvirakke koguda masinaga, mis eraldab verekomponente (afereesiseade). Zynteglo valmistamiseks piisava arvu vere tüvirakkude kogumiseks ja tagavararakkude säilitamiseks juhuks, kui Zynteglot ei saa teile anda või see ei toimi, võib kuluda rohkem kui 1 päev.

Aeg	Mis toimub	Miks
Umbes 2 kuud enne Zynteglo infusiooni	Antakse mobilisatsiooniravimit	Et viia vere tüvirakud luuüdist vereringesse.
Umbes 2 kuud enne Zynteglo infusiooni	Kogutakse vere tüvirakud	Et Zynteglot valmistada ja säilitada tagavararakke vajadusel kasutamiseks.
Vähemalt 6 päeva enne Zynteglo infusiooni	Haiglas antakse 4 päeva keemiaravimit	Et luuüdi Zyntegloga raviks ette valmistada.

Aeg	Mis toimub	Miks
Zynteglo-ravi algus	Zynteglo manustatakse tilguti abil (intravenoosne infusioon) veeni. See teostatakse haiglas ning see kestab alla 30 minuti iga infusioonikoti kohta. Kottide arv on patsientidel erinev.	Et lisada beetaglobiini funktsionaalseid koopiaid sisaldavad vere tüvirakud luuüdisse.
Pärast Zynteglo infusiooni	Teid jäetakse umbes 3...6 nädalaks haiglasse	Et taastuksite ja teid saaks jälgida, kuni teie arst otsustab, et teil on ohutu haiglast lahkuda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned Zynteglo kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on seotud mobilisatsiooni ja vere tüvirakkude kogumisega või keemiaravimiga, mida kasutatakse teie luuüdi ettevalmistamiseks Zyntegloga raviks.

Arutage võimalikke mobilisatsiooniravimi ja keemiaravimiga seotud kõrvaltoimeid oma arstiga. Lisaks on soovitatav lugeda nende ravimite pakendi infolehti.

Mobilisatsioon ja vere tüvirakkude kogumine

Enamik kõrvaltoimetest tekivad mõned päevad pärast mobilisatsiooni ja vere tüvirakkude kogumist, kuid võivad tekkida ka hiljem. Kui kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks, öelge seda kohe oma arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vereliistakuid on vähe, mis võib vähendada vere hüübimise võimet
- luuvalu
- tuimus ja valu kätes ja jalgades
- iiveldus
- peavalu
- madal kaltsiumisisaldus veres

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- veritsus
- madal hapnikusisaldus veres
- madal vererõhk
- kõhuvalu
- seljavalu
- luu- või lihasvalu
- valu rinnus või ebamugavustunne
- muu valu
- agiteeritus
- kõrvalekalded vereanalüüsides tulemustes (vähenenud magneesiumi ja kaaliumi sisaldus veres, liiga palju tsitraati veres või valgete vererakkude arvu suurenemine)
- ebanormaalne südamerütm
- kanüüleerimis- või süstekoha verevalumid, veritsus või valu
- süstekoha reaktsioon
- verevalumid
- pearinglus, väsimus

- ebamugavustunne peas
- suurenenud higistamine
- gripilaadne haigus
- huulte turse
- surin või tuimus kätes, labajalgades või suus
- palavik
- lööve
- suurenenud põrn, mis võib põhjustada valu vasakul pool ülakõhus või vasakus õlas
- oksendamine

Keemiaravim

Õelge kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast keemiaravimi saamist alljärgnevad kõrvaltoimed. Need tekivad tavaliselt esimestel päevadel ja nädalatel pärast keemiaravimi saamist, kuid võivad tekkida ka palju hiljem.

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- Valu paremal ülakõhus roiete all, silmade või naha kollasus, kiire kaalutõus, käte, jalgade ja kõhu turse ning hingamisraskus. Need võivad olla tõsise maksahäire, mida nimetatakse venooklusiivseks haiguseks, tunnused.
- Pikenenud veritsusaeg või veritsemine vigastuseta nagu ninaverejooksud, igemete veritsus või tupeveritsus.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Kui kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks, õelge seda kohe oma arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- punaseid ja valgeid vererakke on vähe, vahel koos palavikuga
- teatud ensüümide sisalduse suurenemine veres, mis võib viidata probleemidele maksaga
- vereliistakuid on vähe, mis võib vähendada vere hüübimisvõimet
- ebataoline juuste kadu või hõrenemine
- kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus
- iiveldus, oksendamine
- palavik
- suu hellus
- kurgupõletik
- tumedad laigud nahal
- pärapuirkonna hellus
- unehäired
- isu vähenemine
- peavalu
- väsimus
- sügelev nahk
- seedetrakti (suust kuni pärakuni) limaskesta hellus ja turse

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- eluohtlik põletikuline reaktsioon infektsioonile valgete vererakkude vähesusega
- südamepuudulikkus
- infektsioonid, mis võivad tekitada palavustunde, külmavärinaid või higistamist
- mass kopsudes
- kõhu suurenemine
- maksa suuremine
- hingamisraskus
- kõhuvalu
- veritsused või verevalumid

- veri uriinis
- silmade või naha kollasus
- pärakuga piirneva koe väike lõhe
- pearinglus, tasakaalutu tunne või ruumi ringlemise tunne
- mäluhäired
- ärevus
- *Aspergilluse* positiivne test (seene poolt põhjustatud kopsuhaigus)
- südamerütmi muutused ja häired
- valu, sealhulgas seljas, luudes, nahas, jäsemetes, pärakus või lihastes
- tupe seeninfektsioon
- kõrvetised
- sapipõiepõletik
- sapikivid
- köha
- maitsemeele häire või kadumine
- raskused neelamisel
- näoturse
- külmatunne
- liigne vesi kehas
- karvafollikulite põletik või infektsioon
- kopsudest väljuva õhu kiiruse vähenemine
- ebamugavustunne kõhus iivelduse ja oksendamisega
- seedetrakti põletik
- igemehaigus
- hemorroidid
- luksumine
- madal vererõhk
- madal kehatemperatuur
- madal hapnikusisaldus veres
- valu suu-, neelu- või kõripiirkonnas (häälekarp)
- energia puudus
- ebaregulaarne menstruatsioon
- munasarjade või munandite funktsiooni kadumine või vähenemine
- enneaegne menopaus
- täpid nahal nahaalusest veritsusest
- naha värvuse muutused, laiguline või tavapärasest tumedam või heledam nahk.
- vedelik kopsudes või nende ümber
- kuumahood
- urineerimise sagedamine
- kuiv, sügelev nahk
- kuivad huuled
- lööve, mõnikord haavanditega või mädane
- põletikulised nahalesioonid
- nahaabrasioon / naha kraapimine
- higinäärmete häired
- ülekandereaktsioon
- kaalukaotus
- ebanormaalsed maksatestide tulemused
- rakkude hemoglobiinkontsentratsiooni suurenemine
- magneesiumi, kaltsiumi, kaaliumi, fosfaadi, albumiini, valgu, naatriumi sisalduse muutused veres
- põletikunäitajate tõus vereanalüüsis
- liigne hapete sisaldus kehas, mida neerud ei eemalda
- valgete vererakkude arvu suurenemine või vähenemine

- ebaküpsete (ei ole täielikult arenenud) punaste vererakkude vähesus
- naissuguhormoonide taseme suurenemine
- vähenenud testosterooni tase

Zynteglo

Enamus kõrvaltoimeid tekib ravi ajal või mõned päevad pärast ravi Zyntegloga, kuid võivad tekkida ka hiljem. Kui kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks, öelge seda kohe oma arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhuvalu

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- vereliistakuid on vähe, mis võib vähendada vere hüübimise võimet
- vere valgeliblede sisalduse vähenemine
- õhupuudustunne
- rindkerevalu, mida ei põhjusta südameprobleem
- punastamine (naha punetus ja soojatunne)
- valu jalgades

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zynteglot säilitada

See teave on ainult arstidele.

Kuna seda ravimit tohib manustada kvalifitseeritud arst, siis vastutab ta ka selle ravimi korrektse säilitamise eest enne ja pärast selle kasutamist ning selle korrektse hävitamise eest.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendi etiketil (etikettidel) ja infusioonikoti(-kottide) etiketil (etikettidel).

Hoida temperatuuril $\leq -140\text{ °C}$ kuni aasta. Ärge sulatage toodet enne, kui ollakse valmis selle kasutamiseks. Pärast sulatamist hoida toatemperatuuril ($20\text{ °C}...25\text{ °C}$) ning kasutada ära 4 tunni jooksul.

See ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud vererakke. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjali käitlemise kohta.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zynteglo sisaldab

- Zynteglo toimeaine sisaldab teie enda vere tüvirakke, mis sisaldavad beeta-globiini geeni funktsionaalseid koopiaid, mida on võimalik teie verest mõõta. Kontsentratsioon on $1,2-20 \times 10^6\text{ CD34}^+$ rakku (vere tüvirakud) milliliitris.
- Teised koostisosad on lahus, mida kasutatakse külmutatud rakkude säilitamiseks ja naatriumkloriid. Vt lõik 2, "Naatriumi sisaldus".

Kuidas Zynteglo välja näeb ja pakendi sisu

Zynteglo on selge kuni kergelt hägune värvitu kuni kollane või roosa rakkude dispersioon, mida transporditakse läbipaistvates infusioonikottides, mis on omakorda pakendatud läbipaistvatesse kottidesse metallkonteineri sees.

Igale infusioonikotile ja metallkonteinerile on trükitud teie nimi ja sünnikuupäev ning teid patsiendina tuvastav kodeeritud teave.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Tootja

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH
Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.
Tel: +39 029 475 9755 (800 728 026)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.
Τηλ: +30 21 0300 5938

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tel: +31 (0) 303 100 450

France

bluebird bio (France) SAS
Tél: +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 944 510)

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited
Tel: +44 (0) 207 660 0754
(0800-069-8046)

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél/Tel/Tel/Tlf/Simi/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}>

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu><ja Ravimiameti kodulehel: <http://www.ravimiamet.ee>>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Zynteglo saadetakse tootmiskohast infusioonikeskuse säilitusosakonda krüotransporteris, mis võib sisaldada mitmeid ühele patsiendile mõeldud suletud metallkassette. Iga metallkassett sisaldab ühte infusioonikotti Zyntegloga. Ühel patsiendi jaoks võib olla mitu infusioonikotti. Infusioonikotti(-kotte) tuleb hoiustada metallkassetti(-kassettide) sees kuni sulatamise ja kasutamiseni.

Veenduge, et infusioonikotile(-kottidele) on trükitud „Zynteglo“. Enne infusiooni veenduge, et patsiendi andmed vastavad Zynteglo infusioonikotil(-kottidel) ja metallkassetil (-kassettidel) olevate kordumatule patsiendi tuvastusteabele. Lugege kõik infusioonikotid üle ning veenduge, et iga Zynteglo infusioonikoti kõlblikkusaja lõppkuupäev jääb partii teabelehel toodud kuupäeva sisse.

Enne sulatamist ja infusiooni kontrollige iga infusioonikoti terviklikkust. Kui infusioonikott on rikutud, siis järgige kohalikke juhiseid inimpäritolu materjali käitlemise kohta ning võtke kohe ühendust ettevõttega bluebird bio.

Zynteglo on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks.

Kui väline metallkonteiner on ettevaatlikult eemaldatud, sulatage iga infusioonikotti vesivannis või kuivvannis temperatuuril 37 °C umbes 2...4 minutit. Ärge sulatage ravimpreparaati liiga kaua. Ärge jätke ravimpreparaati valveta ning veenduge, et vesivannis sulatamise ajal ei ole infusioonipordid vee all. Pärast sulatamist segage ravimpreparaati õrnalt, masseerides infusioonikotti, kuni sisaldus muutub ühtlaseks. Eemaldage infusioonikoti steriilselt pordilt kaitsekate. Ühendage infusioonikott ja infundeerige ravim manustamiskeskuse rakuteraapia toodete standardprotseduuride kohaselt. Ärge kasutage voolikuisest verefiltrit või infusioonipumpa. Ärge võtke ravimist proovi, ärge modifitseerige ega kiiritage seda. Manustage iga Zynteglo infusioonikott intravenoosselt maksimaalselt 30 minuti jooksul. Kui saadud on rohkem kui üks infusioonikott, siis manustage iga infusioonikoti kogu sisu enne järgmise kotti sulatamist ja infundeerimist.

Zynteglot ei tohi uuesti külmutada. Infundeerige see niipea kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast sulatamist.

Et tagada võimalikult paljude rakkude ülekannet, loputage infusioonisüsteemi vähemalt 50 ml 0,9% naatriumkloriidilahusega, et manustada infusioonikotti ja voolikutesse jäänud Zynteglo jääke.

Ravimpreparaat sisaldab geenmuundatud rakke. Järgida tuleb sellistele preparaatidele kohalduvaid kohalikke nõudeid inimpäritolu materjali käitlemise ja jätmete kohta.

Zynteglot käsitsevad tervishoiutöötajad peavad nakkushaiguste võimaliku ülekandumise vältimiseks kasutama veretoodete käsitlemise korral kehtivaid standardseid ettevaatusabinõusid nagu kinnaste kandmine, kaitseriietus ja -prillid.

Zyntegloga potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb dekontamineerida virutsiidse desinfektandiga vastavalt tootja juhistele.