

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ stanica/ml disperzija za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Zynteglo (betibeglogen autotemcel) je obogaćena stanična populacija genetski modificiranih autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične stanice (engl. *haematopoietic stem cells*, HSC) transducirane lentivirusnim vektorom (LVV) s genom koji kodira β^{A-T87Q} -globin.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Gotovi lijek sastoji se od jedne ili više infuzijskih vrećica koje sadrže disperziju $1,2-20 \times 10^6$ stanica/ml suspendiranih u otopini za krioprezervaciju. Jedna infuzijska vrećica sadrži približno 20 ml lijeka Zynteglo.

Kvantitativne informacije o lijeku vezane uz jačinu, CD34⁺ stanice i dozu lijeka nalaze se u listu s informacijama o lotu. List s informacijama o lotu uključen je u poklopac kriogenog spremnika koji se koristi za transport lijeka Zynteglo.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna doza sadrži 391-1564 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bistra do blago zamućena, bezbojna do žuta ili ružičasta disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zynteglo je indiciran za liječenje bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s beta-talasemijom ovisnom o transfuziji (engl. *transfusion-dependent β -thalassaemia*, TDT) koji nemaju β^0/β^0 genotip i koji su pogodni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell*, HSC), ali nije dostupan srodni davatelj HSC stanica s podudarnim ljudskim leukocitnim antigenima (HLA) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Zynteglo se mora primijeniti u kvalificiranom centru za liječenje od strane liječnika s iskustvom u transplantaciji HSC-a i u liječenju bolesnika s TDT-om.

Očekuje se da će se bolesnici upisati u registar te će biti praćeni kroz registar kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Zynteglo.

Doziranje

Minimalna preporučena doza lijeka Zynteglo je $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg. U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 20×10^6 CD34⁺ stanica/kg. Minimalna preporučena doza jednaka je za odrasle i za adolescente u dobi od 12 godina i više.

Zynteglo je namijenjen za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4) i smije se primijeniti samo jednom.

Mobilizacija i afereza

Bolesnike je potrebno podvrgnuti mobilizaciji HSC-a nakon čega slijedi afereza kako bi se dobile CD34⁺ matične stanice koje će biti upotrijebljene za proizvodnju lijeka (vidjeti dio 5.1 za opis režima mobilizacije korištenog u kliničkim ispitivanjima).

Minimalni ciljni broj CD34⁺ stanica koje se prikupljaju je 12×10^6 CD34⁺ stanica/kg. Ako minimalna doza lijeka Zynteglo od $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg nije postignuta nakon početne proizvodnje lijeka, bolesnik može proći jedan ili više dodatnih ciklusa mobilizacije i afereze, odvojen najmanje 14 dana, kako bi se dobilo više stanica za dodatnu proizvodnju.

Potrebno je rezervno prikupljanje CD34⁺ matičnih stanica od $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg (ako se prikuplja aferezom) ili $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (ako se prikuplja po žetvi kostane srži). Te se stanice moraju prikupiti od bolesnika i biti krioprezervirane prije mijeloablativnog kondicioniranja i infuzije lijeka Zynteglo. Rezervno prikupljanje može biti potrebno za „rescue” liječenje ako postoji: 1) kompromis o lijeku Zynteglo nakon početka mijeloablativnog kondicioniranja i prije infuzije lijeka Zynteglo, 2) neuspjeh prihvatanja (engl. *primary engraftment failure*) ili 3) gubitak prihvatanja (engl. *loss of engraftment*) transplantata nakon infuzije lijeka Zynteglo (vidjeti dio 4.4).

Kondicioniranje prije liječenja

Liječnik mora provjeriti je li transplantacija HSC-a prikladna za bolesnika prije započinjanja mijeloablativnog kondicioniranja (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je primijeniti potpuno mijeloablativno kondicioniranje prije infuzije lijeka Zynteglo (vidjeti dio 5.1 za opis mijeloablativnog režima korištenog u kliničkim ispitivanjima). Preporučuje se da u bolesnika bude održana vrijednost hemoglobina (Hb) ≥ 11 g/dl tijekom najmanje 30 dana prije mobilizacije i tijekom mijeloablativnog kondicioniranja. Kelaciju željeza treba prekinuti najmanje 7 dana prije mijeloablativnog kondicioniranja. Preporučuje se profilaksa za jetrenu venookluzivnu bolest (engl. *veno-occlusive disease*, VOD). Treba razmotriti profilaksu protiv napadaja (vidjeti dio 5.1 za opis režima profilakse korištenog u kliničkim ispitivanjima).

Mijeloablativno kondicioniranje ne smije početi dok cjelokupni komplet infuzijskih vrećica koje sadržavaju dozu lijeka Zynteglo nije dostavljen i pohranjen na mjestu primjene, a dostupnost CD34⁺ matičnih stanica iz rezervnog prikupljanja potvrđena.

Primjena lijeka Zynteglo

Pojedinosti o primjeni i rukovanju lijekom Zynteglo pogledajte u dijelu Način primjene u nastavku i u dijelu 6.6.

Nakon primjene lijeka Zynteglo

Svi krvni pripravci koji su potrebni u prva 3 mjeseca nakon infuzije lijeka Zynteglo trebaju biti ozračeni.

Ponovno uvođenje kelacije željeza nakon infuzije lijeka Zynteglo može biti potrebno i treba se temeljiti na kliničkoj praksi (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Flebotomija se može koristiti umjesto kelacije željeza, kada je to primjereno.

Posebne populacije

Starije osobe

Zynteglo nije ispitivan u bolesnika u dobi od > 65 godina. Transplantacija HSC-a mora biti prikladna za bolesnika s TDT-om koji će se liječiti lijekom Zynteglo (vidjeti dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Zynteglo nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Bolesnike treba procijeniti s obzirom na oštećenje bubrežne funkcije definirano kao klirens kreatinina ≤ 70 ml/min/1,73 m² kako bi se osigurala odgovarajuća transplantacija HSC-a. Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Zynteglo nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike treba procijeniti s obzirom na oštećenje funkcije jetre kako bi se osigurala odgovarajuća transplantacija HSC-a (vidjeti dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zynteglo u djece u dobi < 12 godina nisu još ustanovljene.

Bolesnici seropozitivni na virus humane imunodeficiencije (HIV) ili ljudski T- limfotropni virus (HTLV)

Zynteglo nije ispitivan u bolesnika s HIV 1, HIV 2, HTLV 1 ili HTLV 2. Negativni serološki test na HIV neophodan je kako bi se osiguralo da materijal dobiven aferezom bude prihvatljiv za proizvodnju lijeka Zynteglo. Materijal dobiven aferezom u bolesnika s pozitivnim testom na HIV neće biti prihvaćen za proizvodnju lijeka Zynteglo.

Način primjene

Zynteglo je samo za intravensku primjenu (vidjeti dio 6.6 za detaljne informacije o procesu primjene).

Nakon završetka 4-dnevnog režima mijeloablativnog kondicioniranja, razdoblje ispiranja (engl. *washout*) mora trajati najmanje 48 sati prije infuzije lijeka Zynteglo.

Prije infuzije mora se potvrditi da se identitet bolesnika podudara s jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenim na infuzijskoj vrećici(ama) lijeka Zynteglo. Ukupan broj infuzijskih vrećica koje treba primijeniti također treba potvrditi provjerom na listu s informacijama o lotu (vidjeti dio 4.4).

Infuziju Zynteglom treba dovršiti što je prije moguće i ne kasnije od 4 sata nakon odmrzavanja. Svaka infuzijska vrećica treba se primijeniti u manje od 30 minuta. U slučaju da je dostavljeno više od jedne infuzijske vrećice, moraju se primijeniti sve infuzijske vrećice. Potrebno je infuzijom primijeniti cjelokupni volumen svake pojedine infuzijske vrećice.

Nakon infuzije lijeka Zynteglo trebaju slijediti standardne procedure za zbrinjavanje bolesnika nakon transplantacije HSC-a.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Prethodno liječenje HSC genskom terapijom.

Moraju se uzeti u obzir kontraindikacije za lijekove za mobilizaciju i mijeloablativne lijekove za kondicioniranje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi sljedivosti lijekova za naprednu terapiju temeljenu na stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv i broj serije primijenjenog lijeka te ime liječenog bolesnika moraju se čuvati u razdoblju od 30 godina.

Općenito

Potrebno je razmotriti upozorenja i mjere opreza za lijekove za mobilizaciju i mijeloablativne lijekove za kondicioniranje.

Bolesnici liječeni lijekom Zynteglo ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju u bilo kojem trenutku u budućnosti. Te informacije navedene su u kartici s upozorenjima za bolesnika koja se mora dati bolesniku nakon liječenja.

Zynteglo je namijenjen samo za autolognu primjenu i ne smije se davati drugim bolesnicima. Provjerite da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim identifikacijskim podacima bolesnika koji su navedeni na infuzijskoj vrećici i metalnim kazetama lijeka Zynteglo. Lijek Zynteglo nemojte davati ako identifikacijski podaci koji su navedeni na naljepnici specifičnoj za bolesnika na infuzijskoj vrećici ili metalnim kazetama ne odgovaraju podacima predmetnog bolesnika.

Rizici povezani s TDT-om i preopterećenjem željezom

U bolesnika s TDT-om javlja se preopterećenje željezom zbog kroničnih transfuzija eritrocita što može dovesti do oštećenja krajnjih organa. HSC transplantacija s mijeloablativnim kondicioniranjem nije prikladna za bolesnike s TDT-om koji imaju dokaze o izrazito povišenim razinama željeza u srcu, tj., u bolesnika sa srčanim T2* < 10 ms na pretragama magnetskom rezonancijom (MR). MR jetre treba provesti u svih bolesnika prije mijeloablativnog kondicioniranja. Preporučuje se da se u bolesnika s MR rezultatima koji pokazuju sadržaj željeza u jetri ≥ 15 mg/g učini biopsija jetre radi daljnje evaluacije. Ako biopsija jetre pokazuje premošćujuću fibrozu, cirozu ili aktivni hepatitis, nije primjerena HSC transplantacija s mijeloablativnim kondicioniranjem.

Rizik od insercijske onkogeneze

Nisu zabilježeni slučajevi mijelodisplazije, leukemije ili limfoma u kliničkim ispitivanjima s lijekom Zynteglo u bolesnika s TDT-om. Ne postoje izvješća o insercijskoj mutagenizi posredovanoj LVV-om koja rezultira onkogenezom nakon liječenja lijekom Zynteglo. Ipak, postoji teoretski rizik od mijelodisplazije, leukemije ili limfoma nakon liječenja lijekom Zynteglo.

Bolesnike treba najmanje svake godine kontrolirati zbog mijelodisplazije, leukemije ili limfoma (uključujući i kompletnu krvnu sliku) tijekom 15 godina nakon liječenja Zynteglom. Ako se u bilo kojeg bolesnika koji je primio Zynteglo otkrije mijelodisplazija, leukemija ili limfom, uzorci krvi trebaju se prikupiti za analizu mjesta integracije.

Serološka ispitivanja

Sve bolesnike treba testirati na HIV-1/2 prije mobilizacije i afereze kako bi se osiguralo da materijal dobiven aferezom bude prihvatljiv za proizvodnju lijeka Zynteglo (vidjeti dio 4.2).

Interferencija s testiranjem na HIV

Važno je napomenuti da će bolesnici koji su primili Zynteglo vjerojatno imati pozitivnu lančanu reakciju polimeraze (PCR) na HIV zbog umetanja LVV provirusa, što će rezultirati lažno pozitivnim testom na HIV. Stoga bolesnici koji su primili Zynteglo ne smiju biti ispitani na HIV infekciju pomoću testa baziranog na PCR-u.

Neuspjeh prihvatanja transplantata mjeren na temelju oporavka stvaranja neutrofila

Liječenje lijekom Zynteglo uključuje infuziju i prihvatanje CD34⁺ HSC-a koji je genetski modificiran *ex vivo* s LVV-om. U kliničkim ispitivanjima, kod svih bolesnika je prihvaćena koštana srž, mjereno u na temelju oporavka stvaranja neutrofila (N=45). Do oporavka stvaranja neutrofila došlo je tijekom razdoblja s medijanom (minimalno, maksimalno) od 21,0 dana (13, 38) nakon infuzije lijeka. Neuspjeh u oporavku stvaranja neutrofila je kratkoročan, ali potencijalno težak rizik, definiran kao neuspjeh u postizanju 3 uzastopne vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ANC) ≥ 500 stanica/ μ l dobiveno u različitim danima do 43. dana nakon infuzije lijeka Zynteglo. Bolesnici u kojih se pojavi neuspjeh u oporavku stvaranja neutrofila trebali bi dobiti „rescue” liječenje pomoću CD34⁺ matičnih stanica iz rezervnog prikupljanja (vidjeti dio 4.2).

Odgodeni oporavak stvaranja trombocita

Oporavak stvaranja trombocita definira se kao 3 uzastopne vrijednosti trombocita $\geq 20 \times 10^9/l$ dobivene u različitim danima nakon infuzije lijeka Zynteglo, bez transfuzije trombocita primijenjene 7 dana neposredno prije i tijekom razdoblja procjene. Kod bolesnika s TDT-om liječenih lijekom Zynteglo koji su postigli oporavak stvaranja trombocita imali medijan vremena (min, maks) do oporavka stvaranja trombocita od 42,0 dana (19, 191) u kliničkim ispitivanjima (N = 45). Nije primijećena korelacija između incidencije krvarenja i odgođenog oporavka stvaranja trombocita. Bolesnici moraju biti upoznati s rizikom od krvarenja dok se ne postigne oporavak trombocita. Bolesnike treba nadzirati zbog trombocitopenije i krvarenja sukladno standardnim smjernicama. Broj trombocita treba pratiti u skladu s medicinskom procjenom, dok se ne postigne oporavak stvaranja trombocita i oporavak trombocita. Određivanje broja krvnih stanica i druga odgovarajuća ispitivanja treba odmah razmotriti kad god se pojave klinički simptomi koji ukazuju na pojavu krvarenja.

Primjena antiretrovirusnih lijekova i hidroksiureje

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove ili hidroksiureju najmanje mjesec dana prije mobilizacije do najmanje 7 dana nakon infuzije lijeka Zynteglo (vidjeti dio 4.5). Ako je u bolesnika potrebno liječenje antiretrovirusnim lijekovima za profilaksu za HIV, liječenje lijekom Zynteglo, uključujući mobilizaciju i aferezu CD34⁺ stanica putem infuzije, treba odgoditi sve dok ne bude moguće isključiti infekciju HIV-om u skladu s lokalnim smjernicama za testiranje na HIV.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 391-1564 mg natrija po dozi, što odgovara 20 do 78% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporuci SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove ili hidroksiureju najmanje mjesec dana prije mobilizacije i još najmanje 7 dana nakon infuzije lijeka Zynteglo (vidjeti dio 4.4).

Moraju se uzeti u obzir interakcije lijekova između kelatora željeza i lijekova za mijeloablativno kondicioniranje. Potrebno je prekinuti primjenu kelatora željeza 7 dana prije započinjanja kondicioniranja. Za preporuke o istodobnoj primjeni s CYP3A supstratima mora se konzultirati Sažetak opisa svojstava lijeka za kelator željeza i lijek za mijeloablativno kondicioniranje.

Neki kelatori željeza su mijelosupresivni. Nakon infuzije lijeka Zynteglo, izbjegavajte korištenje tih kelatora željeza tijekom idućih 6 mjeseci. Ako je potrebna kelacija željeza, razmotrite primjenu nemijelosupresivnih kelatora željeza (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcije lijekova. Ne očekuje se da će doći do interakcije lijeka Zynteglo s porodicom jetrenih enzima citokroma P-450 ili prijenosnicima lijekova.

Ne postoji kliničko iskustvo s primjenom lijekova za stimulaciju eritropoeze kod bolesnika liječenih lijekom Zynteglo.

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Zynteglo nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Nema dovoljno podataka o izloženosti kako bi se pružila precizna preporuka o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Zynteglom. Žene u reproduktivnoj dobi i muškarci koji mogu začeti dijete moraju koristiti pouzdanu metodu kontracepcije (intrauterini sustav ili kombinaciju hormonske i barijerne kontracepcije) od početka mobilizacije kroz najmanje 6 mjeseci nakon primjene lijeka Zynteglo. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za mijeloablativno kondicioniranje za informacije o potrebi za učinkovitom kontracepcijom u bolesnika koji se podvrgavaju kondicioniranju.

Trudnoća

Moraju se provesti testovi na trudnoću pretragom seruma, te moraju biti negativni prije početka mobilizacije i ponovno prije postupka kondicioniranja a zatim prije samog postupka primjene lijeka.

Nisu dostupni klinički podaci o izloženim trudnoćama.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s lijekom Zynteglo. Zynteglo se ne smije koristiti tijekom trudnoće zbog mijeloablativnog kondicioniranja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato imaju li transducirane stanice lijeka Zynteglo potencijal prijenosa u plod *in utero*.

Ne postoji prilika za germinativni prijenos gena za β^{A-T87Q} -globin nakon liječenja lijekom Zynteglo, stoga je vjerojatnost da će potomstvo imati opću somatsku ekspresiju gena za β^{A-T87Q} -globin zanemariva.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se Zynteglo u majčino mlijeko. Učinak koji primjena lijeka Zynteglo u majki ima na dojenčad nije ispitivan.

Zynteglo se ne smije primjenjivati u dojilja.

Plodnost

Ne postoje podaci o utjecaju lijeka Zynteglo na plodnost u ljudi. Učinci na plodnost mužjaka i ženki nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama.

Podaci o riziku od neplodnosti s mijeloablativnim kondicioniranjem su dostupni. Stoga se savjetuje krioprezervacija sjemena ili jajnih stanica prije liječenja, ako je moguće.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zynteglo ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Potrebno je uzeti u obzir utjecaj lijekova za mobilizaciju i mijeloablativno kondicioniranje na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Zynteglo procijenjena je u 45 bolesnika s TDT-om. Jedina ozbiljna nuspojava pripisana lijeku Zynteglo bila je trombocitopenija (2,2 %). S obzirom na malu populaciju bolesnika i veličinu kohorti, nuspojave u tablici u nastavku ne pružaju cjelovitu sliku o prirodi i učestalosti tih događaja.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablice 1, 2 i 3 predstavljaju popise nuspojava pripisanih mobilizaciji/aferezi odnosno mijeloablativnom kondicioniranju odnosno lijeku Zynteglo koji su doživjeli bolesnici s TDT-om u kliničkim ispitivanjima lijeka Zynteglo.

Tablica 1 Nuspojave pripisane mobilizaciji/aferezi

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 10 %)	Često (≥ 1 % - < 10 %)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	splenomegalija, leukocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalcemija	hipokalemija, hipomagnezemija
Psihijatrijski poremećaji		agitacija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, periferna senzorna neuropatija	omaglica, osjećaj nelagode u glavi, parestezija
Srčani poremećaji		undulacija srca
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		hipoksija, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, oticanje usana, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, oralna parestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u kostima	bol u leđima, mišićno-koštana nelagoda
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, bolest slična gripi, nelagoda u prsištu, bol u prsištu, reakcija na mjestu primjene injekcije, krvarenje na mjestu postavljanja katetera, modrica na mjestu postavljanja katetera, modrica na mjestu primjene injekcije, umor, bol u prsima koja nije kardijalnog podrijetla, bol na mjestu postavljanja katetera, bol na

		mjestu primjene injekcije, bol na mjestu uboda, bol
Pretrage		snižen magnezij u krvi
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		toksičnost citrata, kontuzija, bol povezana s procedurom

Tablica 2 Nuspojave pripisane mijeloablativnom kondicioniranju

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥10 %)	Često (≥1% - <10 %)
Infekcije i infestacije		neutropenična sepsa, sistemska infekcija, stafilokokna infekcija, upala pluća, infekcija donjih dišnih puteva, infekcija mokraćnog sustava, infekcija sluznice, celulitis, vaginalna infekcija, pustularni osip, folikulitis, gingivitis, vulvovaginalna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija	limfopenija, leukocitoza, smanjen broj monocita, neutrofilija, povećana srednja vrijednost koncentracije hemoglobina u eritocitu
Endokrini poremećaji		primarni hipogonadizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	hipokalcemija, hipokalemija, metabolička acidoza, preopterećenje tekućinom, zadržavanje tekućine, hipomagnezija, hiponatremija, hipofosfatemija, hiperfosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, letargija, disgeuzija, ageuzija, poremećaj pamćenja
Poremećaji oka		konjunktivno krvarenje
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca, fibrilacija atrijska
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, hematoma, navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsni i sredoprski	epistaksa, upala ždrijela	hipoksija, plućna masa, dispneja, pleuralni izljev, hroptanje, sindrom kašlja povezanog s gornjim dišnim putevima, kašalj, laringealna bol, štucanje, orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis, povraćanje, mučnina, proljev, krvarenje desni, konstipacija, bol u abdomenu, analna upala	analno krvarenje, gastritis, gastrointestinalna upala, distenzija abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, analna fisura, dispepsija, disfagija, ezofagitis, hemoroidi, proktalgija, suhe usne
Poremećaji jetre i žuči	venookluzivna bolest jetre, povišena alanin	kolecistitis, kolelitijaza, hepatomegalija, žutica,

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥10 %)	Često (≥1% - <10 %)
	aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi	povišene transaminaze, povišena gama-glutamiltransferaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, pruritus, hiperpigmentacija kože	petehije, ekhimoza, bol kože, opipljiva purpura, poremećaji pigmentacije, generalizirani svrbež, purpura, poremećaj znojnih žlijezda, urtikarija, suha koža, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u kostima, mijalgija, bol u ekstremitetima, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija, polakurijska
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vaginalno krvarenje	zatajenje jajnika, nepravilna menstruacija, prijevremena menopauza, povišen folikul-stimulirajući hormon u krvi, snižen testosteron u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, umor, upala sluznice	edem lica, hipotermija, osjećaj hladnoće, bol, kseroza
Pretrage		povišen C-reaktivni protein, pozitivan test na aspergillus, snižen kalij u krvi, smanjena težina, snižena alkalna fosfataza u krvi, snižen magnezij u krvi, smanjen forsirani ekspiracijski protok, sniženi ukupni proteini, snižen albumin u krvi, smanjen broj retikulocita, smanjen postotak retikulocita
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcija na transfuziju, abrazija kože

Tablica 3 Nuspojave pripisane lijeku Zynteglo

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥10 %)	Često (≥1 % - <10 %)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, leukopenija, neutropenija
Krvožilni poremećaji		navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u ekstremitetu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol u prsima koja nije kardijalnog podrijetla

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

Krvarenje predstavlja potencijalnu komplikaciju trombocitopenije nakon mijeloablativnog kondicioniranja i liječenja lijekom Zynteglo. Većina prijavljenih događaja krvarenja nije bila ozbiljna. Rizik od krvarenja postoji prije obnove stvaranja trombocita, a može postojati i nakon obnove stvaranja trombocita kod bolesnika kod kojih se nastavi trombocitopenija.

Nakon obnove stvaranja trombocita, svi bolesnici održali su razine trombocita od $\geq 20 \times 10^9/l$. Medijan (minimalno, maksimalno) vremena do postizanja broja trombocita od $\geq 50 \times 10^9/l$ i $\geq 100 \times 10^9/l$ neovisnog o potpornoj terapiji iznosio je 51 (20, 268) dana (N=45), odnosno 63,5 (20, 1231) dana (N=42) (vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju trombocita i terapiji poremećaja njihovih vrijednosti).

Venookluzivna bolest jetre

Ozbiljni događaji venookluzivne bolesti jetre zabilježeni su kod 11,1 % bolesnika nakon mijeloablativnog kondicioniranja; 80 % od tih bolesnika nisu primali profilaksu za venookluzivnu bolest. Svi bolesnici kod kojih se javila venookluzivna bolest primali su liječenje defibrotidom i oporavili su se. Bolesnici s TDT-om mogu biti izloženi povišenom riziku od venookluzivne bolesti nakon mijeloablativnog kondicioniranja u usporedbi s drugim populacijama bolesnika.

Infuzijske reakcije povezane s lijekom Zynteglo

Premedikacija zbog infuzijske reakcije provedena je prema odluci liječnika. Infuzijske reakcije povezane s lijekom Zynteglo zabilježene su kod 13,3 % bolesnika, a javile su se na dan primjene infuzije lijeka Zynteglo. Sve reakcije su se povukle, a većina nuspojava su bile blage. Uključivale su bol u abdomenu kod 11,1 % bolesnika, dispneju u 2,2 %, navale vrućine u 2,2 % i bol u prsima koja nije kardijalnog podrijetla u 2,2 % bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Prema dostupnim podacima, učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescenata u dobi od 12-17 godina slične su onima u odraslih osoba, izuzev venookluzivne bolesti i pireksije koje su se češće javljale kod adolescenata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja vezani uz predoziranje lijekom Zynteglo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali hematološki lijekovi, ATK oznaka: B06AX02

Mehanizam djelovanja

Zynteglo dodaje funkcionalne kopije modificiranog gena za β -globin u HSC stanice bolesnika putem transdukcije autolognih CD34⁺ stanica s BB305 LVV-om, čime se rješava osnovni genetski uzrok bolesti. Nakon infuzije lijeka Zynteglo, transducirane CD34⁺ HSC stanice budu prihvaćene u koštanu srž i diferenciraju se kako bi proizvodile eritrocite koji sadrže biološki aktivni β^{A-T87Q} -globin (modificirani β -globin protein) koji će se kombinirati s α -globinom za proizvodnju funkcionalnog Hb-

a koji sadrži β^{A-T87Q} -globin (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globin se može kvantificirati u odnosu na ostale vrste globina u perifernoj krvi pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti. Ekspresija gena za β^{A-T87Q} -globin osmišljena je kako bi se ispravila neravnoteža β/α -globina u eritroidnim stanicama bolesnika s TDT-om i ima potencijal za povećanje ukupnog Hb na normalne razine i eliminiranje ovisnosti o kroničnim transfuzijama eritrocita. Nakon uspješnog prihvatanja transplantata i postizanja neovisnosti od transfuzije, očekuje se da će učinci lijeka biti doživotni.

Farmakodinamički učinci

U svih bolesnika s TDT-om s $ne-\beta^0/\beta^0$ genotipom koji su primili Zynteglo uz najmanje 3 mjeseca praćenja, došlo je do stvaranja HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212). U bolesnika s najmanje 6 mjeseci praćenja, HbA^{T87Q} općenito je bio u kontinuiranom porastu nakon infuzije Zynteglom i stabilizirao za približno 6 mjeseci. Medijan vrijednosti (min, maks) HbA^{T87Q} u 6. mjesecu iznosio je 4,901 (1,03; 9,59) g/dl u ispitivanjima faze 1/2 (N=14, HGB-204 i HGB-205) i 9,409 (3,35; 10,60) g/dl ispitivanjima faze 3 (N=16, HGB-207 i HGB-212) koja su u tijeku.

HbA^{T87Q} je ostao općenito stabilan kroz 24 mjeseca s medijanom (min, maks) od 6,444 (1,10; 10,13) g/dl u provedenim ispitivanjima faze 1/2 (N=14, HGB-204 i HGB-205) te 8,766 (0,89; 11,40) g/dl u ispitivanjima faze 3 koja su u tijeku (N=3, HGB-207). HbA^{T87Q} nastavio je biti stabilan u posljednjem naknadnom praćenju tijekom 60. mjeseca, pokazujući stabilnu integraciju gena za β^{A-T87Q} -globin u dugoročne stanice HSC-a i stabilnu ekspresiju gena za β^{A-T87Q} -globin u stanicama eritroidne loze.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost se temeljila na ispitivanju u 32 odrasla i adolescentna bolesnika s TDT-om i $ne-\beta^0/\beta^0$ genotipom liječena lijekom Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; 207; N=3, HGB 212) (vidjeti tablicu 4). Nekoliko bolesnika uključeno je u klinička ispitivanja s genotipovima koje karakterizira niska proizvodnja endogenog β -globina fenotipski sličnih bolesnicima s β^0/β^0 genotipom, kao što su bolesnici homozigotni za IVS-I 110 ili IVS-I-5.

Tablica 4 Početne karakteristike za bolesnike koji nisu β^0/β^0 i s TDT-om u dobi od ≥ 12 godina liječene Zynteglom (ispitivanja HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Ispitivanje	Ukupan broj bolesnika (mlade odrasle osobe/adolescenti)	Dob (godine) medijan (minimalna, maksimalna)	Volumeni transfuzije prije sudjelovanja (ml/kg/godina) medijan (minimalno, maksimalno)	Učestalost transfuzija prije sudjelovanja, (broj/godina) medijan (minimalno, maksimalno)
HGB-205	4 (2)	mlade odrasle osobe/adolescenti*	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)	odrasle osobe/adolescenti*	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,5; 39,5)

*Starosni raspon nije naveden radi zaštite identiteta bolesnika.

β -talasemija ovisna o transfuziji (TDT)

Smatralo se da su bolesnici ovisni o transfuziji ako su primali transfuziju eritrocita od najmanje 100 ml/kg/godinu ili ≥ 8 transfuzija eritrocita godišnje tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. U kliničkim ispitivanjima bolesnici su primali transfuziju eritrocita s medijanom (min, maks) volumena

od 175,74 (138,8; 251,3) ml/kg/godinu i medijanom (min, maks) njihova broja od 14,75 (10,0; 39,5) godišnje.

Adolescenti su bili isključeni iz ispitivanja faze 3 ako su imali poznatog i dostupnog srodnog davatelja HSC-a s podudarnim sustavom HLA antigena. Medijan (min, maks) starosne dobi u ispitivanjima iznosio je 19,0 (12, 34) godina, 56,3% bile su žene, 59,4% bili su azijati i 40,6% bijelci. Svi bolesnici imali su rezultat za funkcionalni status prema Karnofskom/Lanskom ≥ 80 , a većina (18/32, 56,3 %) imala je rezultat od 100 na početku liječenja. Srčani T2* na početku je bio > 20 ms. Medijan (min, maks) vrijednosti serumskog feritina na početku liječenja iznosio je 3778,7 (784, 22 517) pmol/l i medijan (min, maks) koncentracije željeza u jetri bio je 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 i afereza

Svi su bolesnici primali G-CSF i pleriksafor kako bi mobilizirali matične stanice prije postupka afereze. Planirana doza G-CSF-a iznosila je 10 $\mu\text{g/kg/dan}$ u bolesnika sa slezenom, a 5 $\mu\text{g/kg/dan}$ u bolesnika bez slezene, koje su se davale od 1. do 5. dana mobilizacije, ujutro. Planirana doza pleriksafora iznosila je 0,24 mg/kg/dan, koja se davala 4. i 5. dana mobilizacije, navečer. Ako je bio potreban treći dan prikupljanja, doziranje pleriksafora i G-CSF-a produljeno je na 6. dan. Doza G-CSF-a smanjena je za polovicu ako je broj bijelih krvnih stanica (WBC) bio $> 100 \times 10^9/l$ prije dana afereze. Kod većine bolesnika minimalni broj CD34⁺ stanica za proizvodnju lijeka Zynteglo prikupljen je s 1 ciklusom mobilizacije i afereze.

Kondicioniranje prije liječenja

Prije liječenja lijekom Zynteglo svi bolesnici primili su cjelovito mijeloablativno kondicioniranje s busulfanom. Planirana doza busulfana iznosila je 3,2 mg/kg/dan za bolesnike u dobi ≥ 18 godina kao 3-satna i.v. infuzija primijenjena jednom dnevno tijekom 4 dana s preporučenom ciljnom vrijednošću za AUC_{0-24h} od 3800-4500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Planirana doza busulfana iznosila je 0,8 mg/kg u bolesnika u dobi od 12-17 godina kao 2-satna i.v. infuzija svakih 6 sati tijekom ukupno 16 doza s preporučenom ciljnom vrijednošću za AUC_{0-6h} od 950-1125 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Sažetak opisa svojstava lijeka za busulfan korišten je za informacije o odgovarajućoj metodi za određivanje doze na temelju tjelesne težine bolesnika. Prilagodbe doze busulfana načinjene su prema potrebi na osnovu farmakokinetičkog praćenja.

Medijan (min, maks) doze busulfana iznosio je 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dan (N=32). AUC_{0-24 h} je mjeren tijekom 1. dana i što je dalo informaciju za dozu koja se primjenjivala 3. dan; medijan (min, maks) dnevno procijenjenog AUC-a bio je 4394,5 (3030; 9087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N=32). Prije početka primjene busulfana, svi bolesnici s ne- β^0/β^0 genotipom primali su profilaktički lijekove protiv napadaja isključujući fenitoin. Fenitoin nije korišten za profilaksu protiv napadaja zbog njegove dobro poznate indukcije glutathion-S-transferaze i citokroma P450, što dovodi do povećanja klirensa busulfana te zbog rasprostranjene dostupnosti učinkovitih lijekova protiv napadaja koji ne utječu na metabolizam busulfana.

U HGB-207 i HGB-212 bila je potrebna profilaksa za venookluzivnu bolest jetre / sindrom sinusoidalne opstrukcije jetre primjenom ursodeoksikolne kiseline ili defibrotida sukladno praksi ustanove.

Primjena lijeka Zynteglo

Svi su bolesnici primali Zynteglo s medijanom (min, maks) doze od $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) CD34⁺ stanica/kg u obliku intravenske infuzije (N = 32).

Nakon primjene lijeka Zynteglo

Ukupno 31,1% bolesnika (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) primilo je G-CSF unutar 21 dana nakon infuzije lijeka Zynteglo. Međutim, G-CSF-a se nije preporučavao za primjenu tijekom 21 dana nakon infuzije lijeka Zynteglo u ispitivanjima faze 3.

Ispitivanja HGB-204 i HGB-205

HGB-204 i HGB-205 su otvorena ispitivanja faze 1/2, u trajanju od 24 mjeseca. Ispitivanja su imala jednu skupinu koja je uključivala 22 bolesnika s TDT-om liječena Zynteglom (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), od kojih je 14 imalo ne- β^0/β^0 genotip (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205), 8 je imalo β^0/β^0 genotip u HGB-204. Svi su bolesnici dovršili HGB-204 i HGB-205 te su se uključili u dugotrajno praćenje u ispitivanju LTF-303. Medijan (min, maks) trajanja praćenja bolesnika s ne- β^0/β^0 genotipom iznosio je 44,63 (35,8; 61,3) mjeseci. Svi bolesnici bili su živi prilikom posljednjeg praćenja.

Primarna mjera ishoda bila je neovisnost o transfuziji (engl. *transfusion independence*, TI) do 24. mjeseca, definirana kao ponderirani prosjek HB ≥ 9 g/dl bez bilo kakvih transfuzija eritrocita tijekom kontinuiranog razdoblja od ≥ 12 mjeseci u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja nakon infuzije lijeka Zynteglo. Među bolesnicima s ne- β^0/β^0 genotipom, 11/14 (78,6%, 95% CI 49,2%-95,3%) postiglo je TI do 24. mjeseca (Tablica 5). Među tih 11 bolesnika medijan (min, maks) ponderiranog prosječnog Hb tijekom TI-a iznosio je 10,51 (9,3; 13,3) g/dl (tablica 5).

Svi bolesnici koji su u bilo kojem trenutku postigli TI su održali TI u 36. mjesecu, s minimalnom vrijednošću trajanja TI-a od 28,3+ mjeseca i maksimalnom vrijednošću trajanja od 57,6+ mjeseci (N = 11). Medijan (min, maks) vremena do posljednje transfuzije eritrocita iznosio je 0,46 (0,2; 5,8) mjeseci nakon infuzije lijeka Zynteglo.

U 3 bolesnika koja nisu postigli TI, smanjenje od 100%, 86,9% i 26,8% u zahtjevima za transfuzijom prema volumenu i od 100%, 85,3% i 20,7% u učestalosti transfuzije opaženi su u posjetima između 6. i 24. mjeseca u usporedbi s njihovim razinama transfuzija eritrocita prije ispitivanja. Smanjenja volumena i učestalosti održana su pri posljednjem praćenju u ispitivanju LTF-303.

Medijan (min, maks) ukupnog Hb u 6. mjesecu za bolesnike koji nisu primali transfuziju u prethodnih 60 dana iznosio je 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N = 11). Ukupni Hb ostao je stabilan u 24. mjesecu s medijanom (min, maks) od 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N = 12) i u 36. mjesecu s medijanom (min, maks) od 10,60 (7,8; 13,5) g/dl (N = 13).

Nakon primjene lijeka Zynteglo, daljnji postupci vezani uz kelaciju željeza u bolesnika provedeni su prema procjeni liječnika. Od 14 bolesnika s ne- β^0/β^0 genotipom liječenih u okviru ispitivanja HGB-204 i HGB-205 koji su dovršili 6. mjesec, 9 bolesnika (64,3 %) navelo je trenutnu upotrebu kelatora željeza u posljednjem praćenju. Preostalih pet bolesnika (35,7%) prestalo je s kelacijom željeza, od čega su njih četiri (28,6%) prestala s kelacijom željeza tijekom najmanje šest mjeseci s medijanom (min, maks) vremena od prestanka kelacije do posljednjeg praćenja od 26,40 (11,5; 42,2) mjeseci za ta četiri bolesnika. Nadalje, od tih 14 bolesnika tri bolesnika u HGB-205 (21,4%) započela su s flebotomijom kako bi se uklonilo željezo. Kad je riječ o 11 bolesnika koji su postigli TI, četiri bolesnika (36,4%) prestala su s kelacijom željeza tijekom najmanje šest mjeseci, a tri bolesnika (27,3%) primila su flebotomiju.

48 mjeseci nakon infuzije lijeka Zynteglo, u bolesnika koji su postigli TI, medijan (min, maks) smanjenja feritina u serumu u odnosu na početnu vrijednost bio je 70,00% (39,2; 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). Medijan smanjenja sadržaja željeza u jetri u odnosu na početnu vrijednost bio je 62,50%, a kretao se od smanjenja od 83,3% do povećanja od 269,2 % (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Ispitivanja HGB-207 i HGB-212

HGB-207 i HGB-212 su otvorena ispitivanja faze 3 koja su u tijeku, s trajanjem od 24 mjeseca i s jednom skupinom u koje se planira uključiti oko 39 odraslih, adolescenata i djece s TDT-om (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), od kojih 29 ima ne- β^0/β^0 genotip (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212)

i 10 imaju β^0/β^0 genotip u HGB-212. Ova ispitivanja su provedena s poboljšanom transdukcijom u usporedbi s ispitivanjima faze 1/2, što je rezultiralo povećanim prosječnim brojem funkcionalnih kopija transgena (za β^{A-T87Q} -globin) integriranih u autologne CD34⁺ stanice. Osamnaest odraslih i adolescenata s TDT-om s ne- β^0/β^0 genotipom liječeni su Zynteglom u ispitivanjima faze 3 (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) i njihov medijan (min, maks) trajanja praćenja iznosio je 15,92 (5,6; 26,3) mjeseca. Svi bolesnici bili su živi prilikom posljednjeg praćenja.

Primarna mjera ishoda bila je neovisnost o transfuziji (TI) do 24. mjeseca, definirana kao ponderirani prosjek $HB \geq 9$ g/dl bez bilo kakvih transfuzija eritrocita tijekom kontinuiranog razdoblja od ≥ 12 mjeseci u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja nakon infuzije lijeka Zynteglo. Deset bolesnika može se procijeniti za procjenu TI-a. Od njih, 9/10 bolesnika (90,0%, 95% CI 55,5 – 99,7%) imala su postignut TI kod posljednjeg praćenja. Među tih 9 bolesnika, medijan (min, maks) ponderiranog prosječnog Hb tijekom TI-a iznosio je 12,22 (11,4; 12,8) g/dl (tablica 5).

Svi bolesnici koji su postigli TI održali su TI, s minimalnim vrijednostima trajanja TI-a od 12,1+ mjeseca i maksimalnim od 21,3+ mjeseci (N = 9). Medijan (min, maks) vremena do posljednje transfuzije eritrocita iznosio je 1,08 (0,5; 2,2) mjeseci nakon infuzije lijeka Zynteglo.

Za jedinog bolesnika koji nije postigao TI, smanjenje od 51,5% u volumenu transfuzije te smanjenje od 43,4% u učestalosti transfuzije primijećeno je između 12. i 24. mjeseca u odnosu na razine transfuzija eritrocita prije ispitivanja.

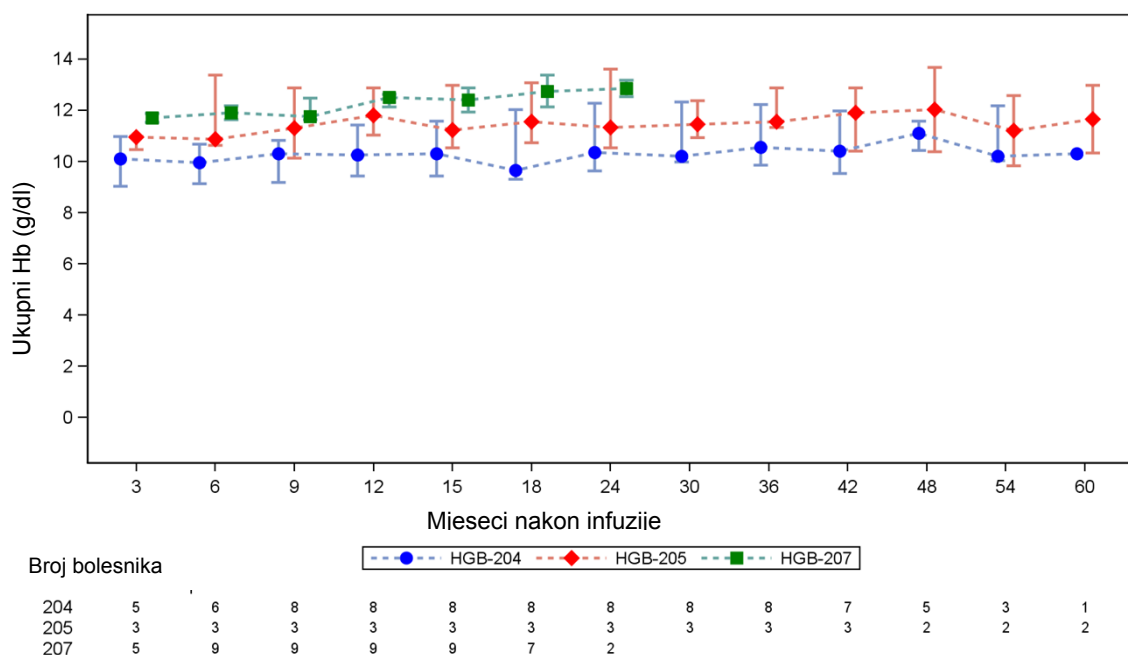
Medijan (min, maks) ukupnog Hb-a u 6. mjesecu za bolesnike koji nisu primili transfuziju posljednjih 60 dana iznosio je 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N = 18). Ukupan Hb ostao je stabilan u 24. mjesecu s medijanom (min, maks) od 12,85 (12,5; 13,2) g/dl (N=2).

Nakon infuzije lijeka Zynteglo, kelacija željezom provodila se u bolesnika sukladno procjeni liječnika. Od 18 bolesnika s ne- β^0/β^0 genotipom liječenih u ispitivanju HGB-207 i HGB-212 koji su dovršili 6. mjesec, 5 bolesnika (27,8%) navelo je upotrebu kelacije koja je u tijeku pri zadnjem praćenju. Preostalih 13 bolesnika (72,2%) prestalo je s kelacijom željeza, od kojih je 9 bolesnika (50%) prestalo s kelacijom najmanje 6 mjeseci s medijanom (min, maks) vremena od prestanka kelacije do posljednjeg praćenja od 16,89 (6,9; 25,4) mjeseci za tih 9 bolesnika. Nadalje, od tih 18 liječenih bolesnika pet bolesnika u HGB-207 (27,8%) primilo je flebotomiju kako bi se uklonilo željezo. Kad je riječ o 9 bolesnika koji su postigli TI, 6 bolesnika (66,7%) prestalo je s kelacijom tijekom najmanje 6 mjeseci, a 2 bolesnika (22,2%) primila su flebotomiju.

Obavljene su eksploratorne analize kako bi se ocijenio nestanak diseritropoeze, osnovne patofiziološke karakteristike TDT-a, u koštanoj srži. Biopsije koštane srži uzete prije liječenja bile su u skladu s dijagnozom TDT-a, uključujući nizak mijeloidno/eritroidni omjer (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212), što odražava eritroidnu hiperplaziju. Kod 9 bolesnika koji su postigli TI i dobili ocjenu koštane srži tijekom 12. mjeseca, mijeloidno/eritroidni omjer povećao se s medijana (min, maks) od 0,2 (0,1 do 0,7) na početku liječenja na medijan (min, maks) od 0,83 (0,6 do 1,9) 12. mjeseca nakon infuzije lijeka Zynteglo, što ukazuje na to da Zynteglo poboljšava eritropoezu kod bolesnika s TDT-om.

Ukupni rezultati

Slika 1 Medijan ukupnog hemoglobina tijekom vremena u bolesnika s $ne-\beta^0/\beta^0$ genotipom i TDT-om, koji su liječeni lijekom Zynteglo i postigli su neovisnost o transfuziji (ispitivanja HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Stupci predstavljaju interkvartilni raspon.

Ukupni Hb predstavlja one bez ikakve akutne ili kronične transfuzije eritrocita u roku od 60 dana prije datuma mjerenja.

Tablica 5 Ishodi djelotvornosti za liječenje lijekom Zynteglom u bolesnika s $ne-\beta^0/\beta^0$ TDT-om (ispitivanja HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} nakon 6 mjeseci (g/dl) n medijan (min, maks)	HbA ^{T87Q} nakon 24 mjeseca (g/dl) n medijan (min, maks)	Hb nakon 6 mjeseci* (g/dl) n medijan (min, maks)	Hb nakon 24 mjeseca* (g/dl) n medijan (min, maks)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	Ponderirani Hb tijekom TI-a (g/dl) n medijan (min, maks)	Trajanje TI-a (mjeseci) n medijan (min, maks)
HGB-205						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4; 99,4]	3 11,35 (10,5; 13,0)	3 ND (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 ND (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 ND (12,1+; 21,3+)

HbA^{T87Q} nakon 6 mjeseci (g/dl) n medijan (min, maks)	HbA^{T87Q} nakon 24 mjeseca (g/dl) n medijan (min, maks)	Hb nakon 6 mjeseci* (g/dl) n medijan (min, maks)	Hb nakon 24 mjeseca* (g/dl) n medijan (min, maks)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	Ponderirani Hb tijekom TI-a (g/dl) n medijan (min, maks)	Trajanje TI-a (mjeseci) n medijan (min, maks)
HGB-212						
3 10,094 (5,06; 10,33)	NP***	3 12,10 (8,5; 12,2)	NP***	NP***	NP***	NP***

*Bolesnici koji nisu primili transfuzije u proteklih 60 dana.

**Neovisnost o transfuziji (TI): ponderirani prosjek Hb ≥ 9 g/dl bez ikakvih transfuzija eritrocita tijekom kontinuiranog razdoblja od ≥ 12 mjeseci u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja nakon infuzije lijeka.

***Trenutačno nema bolesnika koji se mogu ocijeniti za ove mjere ishoda.

N[^] predstavlja ukupan broj bolesnika se mogu ocijeniti za TI, definirani kao bolesnici koji su dovršili svoje prvotno ispitivanje (tj. 24 mjeseca praćenja) ili postigli TI, ili neće postići TI u svom prvotnom ispitivanju.

ND = nije dosegnuto. NP = nije primjenjivo. Hb = Ukupni Hb.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zynteglo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s β -talasemijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Zynteglo je lijek za autolognu gensku terapiju koji se sastoji od autolognih stanica koje su genetski modificirane *ex vivo*. Priroda lijeka Zynteglo je takva da konvencionalna ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije nisu primjenjiva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena konvencionalna ispitivanja mutagenosti, kancerogenosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Farmakologija, toksikologija i genotoksičnost BB305 LVV-a koji se koristi za transdukciju u proizvodnji lijeka Zynteglo procijenjene su *in vitro* i *in vivo*. Imortalizacija *in vitro* (IVIM) provedena s BB305 LVV transduciranim stanicama koštane srži miša (engl. *bone marrow cells*, BMC) pokazala je minimalni mutageni potencijal (ocjena prikladnosti $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Analize mjesta umetanja (engl. *insertion site analysis*, ISA) predtransplantacijskih transduciranih mišjih BMC stanica i ljudskih CD34⁺ HSC stanica nisu pokazale obogaćivanje za umetanje u ili u blizini gena povezanih s rakom. Ispitivanje farmakologije, biodistribucije, toksičnosti i genotoksičnosti provedeno je na mišjem modelu β -talasemije. U ovom ispitivanju nije bilo dokaza o toksičnosti, genotoksičnosti ili onkogenezi (tumorigenosti) koja se odnosi na integraciju BB305 LVV-a i nema toksičnosti povezane s proizvodnjom β -T87Q globina. ISA BMC-a nakon transplantacije nije pokazala preferencijalnu integraciju u neposrednoj blizini ili unutar gena klinički povezanih (za gama retrovirusne vektore) bilo s klonalnom dominacijom ili leukemijom, te nije opažen nikakav dokaz o klonalnoj dominaciji. Dodatna ispitivanja s ljudskim CD34⁺ HSC stanicama primijenjenim u imunodeficientnih, mijeloabliranih miševa pokazala su da nema toksičnosti, tumorigenosti ili genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Cryostor CS5
Natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Smrznuto: 1 godina na $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Nakon odmrzavanja: najviše 4 sata na sobnoj temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika na $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ dok sve ne bude spremno za odmrzavanje i primjenu.

Infuzijske vrećice čuvati u metalnoj kazeti.

Nemojte ponovno zamrzavati nakon odmrzavanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Infuzijska vrećica(e) od fluoriranog etilen propilena od 20 ml, svaka pakirana u prozirnu vrećicu unutar metalne kazete.

Zynteglo se iz proizvodnog pogona dostavlja u ustanove u kojoj se primjenjuje infuzija pohranjen u spremniku za kriogeno čuvanje, koji može sadržavati više metalnih kazeta namijenjenih za istog bolesnika. Svaka metalna kazeta sadrži jednu infuzijsku vrećicu s lijekom Zynteglo. Za jednog bolesnika može biti namijenjeno više infuzijskih vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zračenje može dovesti do inaktivacije lijeka.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

- Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju s lijekom Zynteglo trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi izbjegli potencijalni prijenos zaraznih bolesti.

Priprema infuzije

- Izvadite svaku metalnu kazetu iz spremnika s tekućim dušikom i izvadite svaku infuzijsku vrećicu iz metalne kazete.
- Provjerite da je naziv Zynteglo otisnut na infuzijskoj vrećici(ama).
- Provjerite da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim identifikacijskim podacima bolesnika koji su navedeni na infuzijskoj vrećici lijeka Zynteglo. Nemojte primijeniti Zynteglo ako informacije na oznaci jedinstvenoj za svakog bolesnika i smještenoj na infuzijskoj vrećici ne odgovaraju bolesniku kojem su namijenjene.
- Izbrojite sve infuzijske vrećice i provjerite da je svaka infuzijska vrećica unutar roka valjanosti koristeći se priloženim listom s informacijama o lotu.

- Svaku infuzijsku vrećicu potrebno je pregledati prije odmrzavanja i infuzije kako bi bili sigurni da je neoštećena. Ako je infuzijska vrećica oštećena, slijedite lokalne smjernice i odmah kontaktirajte bluebird bio.

Odmrzavanje i primjena

- Odmrznite Zynteglo na 37 °C u vodenoj kupelji ili suhoj kupelji. Odmrzavanje svake infuzijske vrećice traje približno 2 do 4 minute. Nemojte prekomjerno odmrzavati lijek. Ne ostavljajte lijek bez nadzora i ako se lijek odmrzava u vodenoj kupelji, nemojte uroniti priključke (portove) za infuziju u vodenu kupelj.
- Nakon odmrzavanja, pomiješajte lijek nježnim pritiskanjem infuzijske vrećice dok se sav sadržaj ne ujednači. Izložite sterilni priključak na infuzijskoj vrećici tako što ćete otrgnuti zaštitni omotač koji pokriva priključak.
- Spojite infuzijski sustav s infuzijskom vrećicom i primijenite infuziju sukladno standardnim postupcima primjene stanične terapije na predviđenom mjestu primjene. Nemojte koristiti linijski krvni filter ili infuzijsku pumpu.
- Nemojte uzimati uzorke, mijenjati ili ozračiti lijek.
- Primijenite svaku infuzijsku vrećicu lijeka Zynteglo putem intravenske infuzije tijekom razdoblja kraćeg od 30 minuta. Ako je priloženo više od jedne infuzijske vrećice, primijenite svaku infuzijsku vrećicu do kraja prije nego što krenete s odmrzavanjem i davanjem infuzije iz sljedeće vrećice. Dajte infuziju lijeka Zynteglo što je prije moguće i ne kasnije od 4 sata nakon odmrzavanja.
- Isperite sav preostali Zynteglo u infuzijskoj vrećici i sve povezane cijevčice s najmanje 50 ml 0,9% otopine natrijevog klorida kako bi se osiguralo da se što više stanica infundira bolesniku.

Mjere opreza koje treba poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Lijek sadrži genetski modificirane stanice. Za neiskorištene lijekove ili otpadni materijal potrebno je pridržavati se nacionalne smjernice o rukovanju materijalom ljudskog porijekla. Svim materijalom koji je bio u dodiru s lijekom Zynteglo (krutim i tekućim otpadom) treba rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog porijekla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1367/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. svibnja 2019

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travanj 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD mjesec GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>, kao i na internetskoj stranici {naziv nadležnog tijela države članice (poveznica)}>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NJEMAČKA

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NJEMAČKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Zynteglo na tržište u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim državnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik programa edukacije i kontrolirane distribucije, uključujući komunikacijske medije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Program edukacije i kontrolirane distribucije ima za cilj pružiti informacije o sigurnoj primjeni lijeka Zynteglo.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj zemlji članici u kojoj je Zynteglo stavljen u promet, svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelj za koje se očekuje da će Zynteglo propisivati, izdavati i/ili da će ga koristiti imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket koji će biti distribuiran putem stručnih tijela:

- Edukacijski materijal za liječnike
- Paket informacija za bolesnike
- **Edukacijski materijal za liječnike** treba sadržavati:
 - Sažetak opisa svojstava lijeka
 - Vodič za zdravstvene radnike
 - Vodič za rukovanje i način primjene.
- **Vodič za zdravstvene radnike** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:
 - Moraju se razmotriti upozorenja i mjere opreza koje se odnose na lijekove za mobilizaciju i mijeloablativno kondicioniranje.
 - Bolesniku treba izričito navesti i objasniti povećani rizik od malignih bolesti nakon mijeloablativnog kondicioniranja.
 - Liječenje lijekom Zynteglo u kliničkim ispitivanjima bilo je povezano s odgođenim oporavkom stvaranja trombocita. Nije zabilježena korelacija između incidencije štetnih događaja krvarenja i vremena do oporavka stvaranja trombocita. Potrebno je poduzeti mjere opreza vezano uz krvarenje kao posljedicu trombocitopenije. Bolesnici moraju biti svjesni rizika od događaja krvarenja koji nisu lako prepoznatljivi, kao što je unutarnje krvarenje.
 - Liječenje lijekom Zynteglo u teoriji je povezano s rizikom od insercijske mutageneze, koja može potencijalno dovesti do razvoja maligne bolesti. Sve bolesnike treba upoznati sa znakovima mijelodisplazije, leukemije i limfoma te ih upozoriti da odmah zatraže liječničku pomoć ako primijete te znakove.
 - Negativan serološki test na HIV neophodan je kako bi se osiguralo prihvatanje materijala dobivenog aferezom koji je potreban za proizvodnju lijeka Zynteglo.
 - Potencijalni rizik od gubitka odgovora na gensku terapiju može dovesti do gubitka neovisnosti o transfuziji ili povećati potrebu za transfuzijom kod bolesnika koji nisu postigli neovisnost o transfuziji.
 - U svih bolesnika treba se provesti najmanje godišnja kontrola kompletne krvne slike i razine ukupnog hemoglobina u svrhu praćenja pojave mijelodisplazije/leukemije/limfoma odnosno održavanja djelotvornosti.
 - Kratkoročni potencijalni rizik liječenja lijekom Zynteglo je neuspjeh prihvatanja transplantata (engl. *engraftment failure*), koji će liječiti primjenom stanica za „terapiju spasa“.
 - Potrebu da se objasni i osigura da bolesnici razumiju:
 - potencijalne rizike liječenja lijekom Zynteglo
 - znakove mijelodisplazije/leukemije/limfoma i što poduzeti
 - sadržaj vodiča za bolesnika
 - potrebu nošenja kartice s upozorenjima za bolesnika i predočavanja kartice svakom zdravstvenom radniku
 - upisivanje u registar liječenih bolesnika.
 - Svrha registra i kako upisati bolesnike.
- **Vodič za rukovanje i način primjere namijenjen zdravstvenim radnicima** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:
 - Upute o zaprimanju i pohrani lijeka Zynteglo te kako provjeriti Zynteglo prije primjene
 - Upute o odmrzavanju lijeka Zynteglo
 - Upute o zaštitnoj opremi i postupcima u slučaju izlivanja.

- **Paket informacija za bolesnika** treba sadržavati:
 - Uputu o lijeku
 - Vodič za bolesnika/njegovatelja
 - Karticu s upozorenjima za bolesnika.
- **Vodič za bolesnika/njegovatelja** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - Liječenje lijekom Zynteglo u teoriji je povezano s rizikom od razvoja maligne bolesti. Znakovi mijelodisplazije, leukemije i limfoma te potreba da se odmah zatraži liječnička pomoć ako su prisutni ovi znakovi.
 - Kartica s upozorenjima za bolesnika i potreba nošenja kartice sa sobom te obavještanje svakog zdravstvenog radnika koji liječi bolesnika da je bolesnik liječen lijekom Zynteglo.
 - Potencijalni rizik od gubitka odgovora na gensku terapiju može dovesti do gubitka neovisnosti o transfuziji ili povećati potrebu za transfuzijom kod bolesnika koji nisu postigli neovisnost o transfuziji.
 - Važnost godišnjih kontrola najmanje jedanput godišnje.
 - Liječenje lijekom Zynteglo povezano je s rizikom od odgođenog oporavka stvaranja trombocita koje može dovesti do povećane sklonosti krvarenju.
 - Znakovi i simptomi krvarenja te potreba za kontaktiranjem liječnika ako su prisutni bilo koji znakovi neuobičajenog ili dugotrajnog krvarenja ili bilo koji drugi značajni znakovi.
 - Upisivanje u registar liječenih bolesnika.
- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - Informacije o rizicima odgođenog oporavka stvaranja trombocita, koje potencijalno dovodi do krvarenja, i teoretskim rizicima.
 - Izjavu da je bolesnik liječen genskom terapijom i ne smije darivati krv, organe, tkiva ili stanice.
 - Izjavu da je bolesnik liječen lijekom Zynteglo, uključujući LOT broj i datum(e) liječenja.
 - Informacije o prijavljivanju nuspojava.
 - Informacije o mogućnosti lažno pozitivnih rezultata dobivenih određenim komercijalnim testovima na HIV zbog liječenja lijekom Zynteglo.
 - Informacije za kontakt putem kojeg zdravstveni radnik može dobiti dodatne informacije.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj zemlji članici u kojoj je Zynteglo stavljen u promet postoji sustav za kontrolu distribucije lijeka Zynteglo koji je opsežniji od razine kontrole osigurane rutinskim mjerama minimizacije rizika. Sljedeći zahtjevi moraju biti ispunjeni prije propisivanja, proizvodnje, izdavanja i primjene lijeka:

- Zynteglo će biti dostupan samo putem centara kvalificiranih od strane bluebird bio kompanije kako bi se osigurala sljedivost bolesnikovih stanica i proizvedenog lijeka između bolnice u kojoj se obavlja liječenje i mjesta proizvodnje. Odabir centara za liječenje provest će se u suradnji s nacionalnim tijelima nadležnim za zdravstvo kako je to prikladno.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
U cilju dodatnog potvrđivanja prikladnosti kriterija prihvatljivosti nositelj odobrenja treba ponovno procijeniti kriterije prihvatljivosti za atribute povezane s testovima potentnosti na osnovu podataka o stavljanju serije u promet i kliničkih rezultata nakon 6 mjeseci praćenja 20 bolesnika liječenih komercijalnim serijama.	Interim izvješće: prilikom svake godišnje obnove Nakon liječenja 20 bolesnika uz 6 mjeseci praćenja
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dodatno utvrdio karakter i kontekst dugotrajne sigurnosti i djelotvornosti lijeka Zynteglo u bolesnika u dobi od 12 i više godina s β -talasemijom ovisnom o transfuziji koji nemaju β^0/β^0 genotip, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate ispitivanja na osnovu podataka iz registra liječenih bolesnika (REG-501) te koristeći podatke o bolesnicima liječenih alogenim HSCT-om s podudarnim sustavom HLA antigena iz uspostavljenog europskog registra kao skupine komparatora.	Dostavljanje plana ispitivanja: prosinac 2020. Interim rezultati: - prilikom svake godišnje obnove - prosinac 2024. - prosinac 2034. Konačni rezultati: četvrti kvartal 2039.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zynteglo u bolesnika u dobi od 12 godina i više s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) koji nemaju β^0/β^0 genotip, nositelj odobrenja treba dostaviti interim i konačne podatke o ispitivanju HGB-207	Interim rezultati: prilikom svake godišnje obnove Konačni rezultati: prosinac 2021.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zynteglo u bolesnika u dobi od 12 i više godina s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) koji nemaju β^0/β^0 genotip, nositelj odobrenja treba dostaviti interim i konačne podatke od bolesnika s teškim ne- β^0/β^0 genotipom kao što je IVS-I-110 uključen u ispitivanje HGB-212.	Interim rezultati: prilikom svake godišnje obnove Konačni rezultati: prosinac 2021.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka Zynteglo u bolesnika u dobi od 12 i više godina s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) koji nemaju β^0/β^0 genotip, nositelj odobrenja treba dostaviti interim i konačne podatke i rezultate 5-godišnjeg praćenja iz ispitivanja LTF-303.	Interim rezultati: prilikom svake godišnje obnove Konačni rezultati: prosinac 2024.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU – METALNA KAZETA

1. NAZIV LIJEKA

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
(betibeglogen autotemcel)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Obogaćena stanična populacija genetski modificiranih autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične stanice transducirane lentivirusnim vektorom s genom koji kodira β^{A-T87Q} globin s jačinom od 1,2-20 × 10⁶ stanica/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži Cryostor CS5 i natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

20 ml

Vidjeti list s informacijama o lotu za podatak o broju vrećica infuzije i CD34⁺ stanica po kilogramu za ovog bolesnika.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika na ≤ -140 °C dok sve ne bude spremno za odmrzavanje i primjenu. Infuzijsku(e) vrećicu(e) čuvati u metalnoj kazeti(ama). Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane stanice. Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog porijekla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1367/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID bolesnika:
COI ID:
Prezime:
Ime:
Datum rođenja:
DIN:
Lot:
ID vrećice:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA ZA INFUZIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
(betibeglogen autotemcel)
Samo za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID bolesnika:
COI ID:
Prezime
Ime:
Datum rođenja:
DIN:
Lot:
ID vrećice:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Vidjeti list s informacijama o lotu za podatak o broj vrećica infuzije i CD34⁺ stanica po kilogramu za ovog bolesnika.
20 ml

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA LISTU S INFORMACIJAMA O LOTU UKLJUČENOM U SVAKU POŠILJKU ZA JEDNOG BOLESNIKA

1. NAZIV LIJEKA

Zynteglo 1,2-20 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
(betibeglogen autotemcel)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Zynteglo je obogaćena stanična populacija genetski modificiranih autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične stanice transducirane lentivirusnim vektorom s genom koji kodira β^{A-T87Q}-globin.

3. OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

INFORMACIJE O BOLESNIKU

Ime i prezime:
Datum rođenja (DD/MM/GGGG):
Težina pri prvom prikupljanju (kg):
ID bolesnika:

4. BROJ SERIJE, SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA I ROK VALJANOSTI

INFORMACIJE O ISPORUČENIM LOTOVIMA

Sljedeći lotovi su proizvedeni i uključeni u pošiljku:

Lot broj/COI ID	DIN (Navedi sva prikupljanja)	Broj infuzijskih vrećica	ID vrećice (Navedi svaku infuzijsku vrećicu)	Jačina (× 10 ⁶ stanica/ml)	CD34 ⁺ stanice (× 10 ⁶ CD34 ⁺ stanica)	Rok valjanosti {DD/MM/GGGG}

5. DOZA LIJEKA

Ukupan broj infuzijskih vrećica: ____
Doza: {N,N} × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg

Minimalna preporučena doza lijeka Zynteglo je između 5,0 × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg. U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do maksimalno 20 × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg.

6. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

SPREMITE OVAJ DOKUMENT I NEKA VAM BUDE PRI RUCI U VRIJEME INFUZIJE LIJEKA ZYNTGLO.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za autolognu primjenu.

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

UPUTE ZA ČUVANJE I UPORABU

Čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika na ≤ -140 °C dok sve ne bude spremno za odmrzavanje i primjenu. Infuzijsku(e) vrećicu(e) čuvati u metalnoj kazeti(ama). Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati.

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog porijekla.

9. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET I BROJ

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

10. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1367/001

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili njegovatelja

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju betibeglogen autotemcel

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Dobit ćete **karticu s upozorenjima za bolesnika** koja sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati o Vašem liječenju Zynteglom. U svakom trenutku trebate nositi karticu s upozorenjima za bolesnika i pokazati je svom liječniku ili medicinskoj sestri kada ih vidite ili ako ste primljeni u bolnicu.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Pažljivo pročitajte karticu s upozorenjima za bolesnika i slijedite upute na njoj.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zynteglo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Zynteglo
3. Kako primjenjivati Zynteglo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zynteglo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zynteglo i za što se koristi

Zynteglo se koristi za liječenje ozbiljne genetske bolesti koja se zove beta-talasemija ovisna o transfuziji (TDT), a uključuje bolest poznatu pod nazivom beta-talasemija major, u osoba u dobi od 12 i više godina. Osobe s ovom bolešću ne mogu stvariti dovoljno hemoglobina, proteina u krvi koji nosi kisik. Točnije, zbog nedostatka na genu, osobe s TDT-om ne proizvode dovoljnu količinu jednog dijela hemoglobina koji se naziva beta-globin. Zbog tog nedostatka, ljudi s TDT-om su anemični i trebaju česte transfuzije krvi kako bi preživjeli.

Zynteglo spada u vrstu lijekova koja se zove genska terapija. Napravljen je posebno za svakog bolesnika, koristeći bolesnikove vlastite (također poznate pod nazivom autologne) matične stanice krvi. Zynteglo djeluje dodavanjem funkcionalne kopije gena za beta-globin u ove stanice, tako da bolesnik može stvarati dovoljno beta-globina koji bi omogućio povećanje ukupnog hemoglobina, poboljšanje anemije i veći prijenos kisika u tijelu. Time se smanjuje ili eliminira potreba za transfuzijom krvi.

2. Što morate znati prije nego primite Zynteglo

Ne smijete primiti Zynteglo:

- ako ste alergični na bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste trudni ili dojite,
- ako ste ranije primali gensku terapiju koja se sastoji od Vaših matičnih stanica krvi
- ako ste alergični na bilo koji sastojak lijeka koji ćete dobiti za mobilizaciju i kemoterapiju (pogledajte dio 3),

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Zynteglo.

Prije liječenja lijekom Zynteglo primit ćete lijekove koji se zovu lijekovi za mobilizaciju i kemoterapijski lijekovi (pogledajte dijelove 3 i 4 za dodatne informacije o ovim lijekovima, uključujući moguće nuspojave).

Prije liječenja Zynteglom, Vaš liječnik će obaviti pretrage kako bi bili sigurni da Vaše srce i jetra funkcioniraju ispravno tako da se možete sigurno liječiti Zynteglom.

Zynteglo je napravljen posebno za Vas, koristeći Vaše vlastite krvne stanice.

Nakon liječenja lijekom Zynteglom nećete moći donirati krv, organe ili tkiva u budućnosti. To je zato što je Zynteglo lijek za gensku terapiju.

Dodavanje novog gena u DNA matičnih stanica krvi teoretski može uzrokovati mijelodisplaziju, leukemiju ili limfom iako u kliničkim ispitivanjima s lijekom Zynteglo nijedan bolesnik nije razvio mijelodisplaziju, leukemiju ili limfom. Nakon liječenja lijekom Zynteglo bit ćete zatraženi da se upišete u registar u trajanju od najmanje 15 godina kako bi se postiglo bolje razumijevanje dugoročnih učinaka lijeka Zynteglo. Tijekom dugotrajnog praćenja nakon liječenja lijekom Zynteglo, liječnik će Vas najmanje jedanput godišnje nadzirati u vezi bilo kakvih znakova mijelodisplazije, leukemije ili limfoma.

Zynteglo je pripremljen koristeći dijelove virusa humane imunodeficiencije (HIV) koji su promijenjeni tako da ne mogu uzrokovati HIV infekciju. Modificirani virus se koristi za umetanje funkcionalnog gena za beta-globin u vaše matične stanice krvi. Iako Vas ovaj lijek neće zaraziti HIV-om, Zynteglo u Vašoj krvi može uzrokovati lažno pozitivan rezultat testa na HIV kod nekih komercijalnih testova koji prepoznaju dio HIV-a koji se koristi za proizvodnju lijeka Zynteglo. Ako imate pozitivan test na HIV nakon liječenja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Prije nego što primite lijek Zynteglo, primit ćete kemoterapiju kako bi se uklonila Vaša postojeća koštana srž. Ako se Zynteglo ne može primijeniti nakon kemoterapije ili ako se modificirane matične stanice neće prihvatiti (engl. *engraft*) u tijelu, liječnik Vam može dati infuziju Vaših vlastitih izvornih matičnih stanica koje su prikupljene i pohranjene prije liječenja (pogledajte također dio 3, Kako se primjenjuje Zynteglo).

Nakon što primite Zynteglo, možda ćete imati nizak broj trombocita u krvi. To znači da se Vaša krv možda neće moći dobro zgrušavati kao što može normalna krv i da ćete možda biti skloni krvarenju. Morate dobiti liječničku pomoć ako

- udarite glavom ili imate ozljedu glave.
- imate simptome koji mogu biti posljedica unutarnjeg krvarenja, kao što su neuobičajeni bol u želucu ili leđima ili jaka glavobolja.
- imate abnormalne modrice ili krvarenje (kao što su modrice bez ozljeda, krv u urinu, stolici, povraćanom sadržaju ili iskašljavanje krvi).

Liječnik će Vam reći kada se Vaš broj trombocita oporavi na normalnu razinu.

Drugi lijekovi i Zynteglo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne smijete uzimati hidroksiureju (lijek za poremećaje krvi) ni bilo kakve lijekove za infekciju HIV-om ili hidroksiureju najmanje mjesec dana prije nego što prođete mobilizaciju i još najmanje 7 dana nakon infuzije lijeka Zynteglo (pogledajte također dio 3, Kako se primjenjuje Zynteglo).

Morate prestati uzimati lijekove za uklanjanje željeza iz tijela (takozvane lijekove za kelaciju: deferoksamin, deferipron i/ili deferasiroks) 7 dana prije početka kemoterapije koja prethodi infuziji

lijeka Zynteglo (pogledajte dio 3, Kako se primjenjuje Zynteglo). Liječnik će Vas savjetovati ako i kada nakon infuzije lijeka Zynteglo trebate početi uzimati ove lijekove.

Obratite se svom liječniku ako biste se trebali cijepiti.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Ako ste žena, obavite test na trudnoću prije početka mobilizacije, prije primanja kemoterapije i prije liječenja lijekom Zynteglo kako bi se potvrdilo da niste trudni.

Žene koje mogu zatrudnjeti i muškarci sposobni začeti dijete moraju početi koristiti pouzdan način kontracepcije prije prikupljanja matičnih stanica krvi i nastaviti je koristiti još najmanje 6 mjeseci nakon primanja lijeka Zynteglo. Pouzdane metode kontracepcije uključuju unutarmaternični uložak ili kombinaciju oralne kontracepcije (takoder poznate kao pilula) i kondoma.

Dodani gen iz lijeka Zynteglo neće se prenijeti na Vašu djecu. Vaša djeca još uvijek imaju rizik nasljeđivanja Vašeg izvornog gena za beta-globin.

Ne smijete primiti Zynteglo ako dojite. Nije poznato mogu li sastojci lijeka Zynteglo prijeći u majčino mlijeko.

Možda više nećete moći zatrudnjeti ili postati otac djeteta nakon primanja kemoterapijskih lijekova. Ako ste zabrinuti zbog ovoga, trebali biste o tome razgovarati sa svojim liječnikom prije liječenja. Mogućnosti mogu uključivati ​​pohranu reproduktivnog materijala u banku tkiva za korištenje u budućnosti. Kod muškaraca to može biti sperma ili tkivo testisa. Kod žena to mogu biti jajne stanice ili tkivo jajnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zynteglo ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mobilizacijski i kemoterapijski lijekovi mogu uzrokovati omaglicu i umor. Izbjegavajte upravljanje vozilima i rad sa strojevima ako osjećate omaglicu, umor ili slabost.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 391-1564 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara 20-78% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Zynteglo

Zynteglo se primjenjuje infuzijom u venu (dripom). Može se dati samo u specijaliziranoj bolnici od strane liječnika koji su iskusni u liječenju bolesnika s TDT-om, primjenom transplantata koštane srži i korištenjem genske terapije.

Zynteglo se može proizvesti samo ako se dovoljno prave vrste matičnih stanica krvi može prikupiti iz Vaše krvi (CD34⁺ matične stanice krvi). Otprilike 2 mjeseca prije liječenja Zynteglom, dobit ćete mobilizacijski lijek koji će premjestiti Vaše matične stanice krvi iz koštane srži u krvotok. Matične stanice krvi zatim može prikupiti stroj koji razdvaja krvne komponente (aparatus za aferezu). Možda će biti potrebno više od 1 dana za prikupljanje matičnih stanica krvi dostatnih i za proizvodnju lijeka Zynteglo i za rezervnu pohranu za zamjenske stanice ako se Zynteglo ne može dati ili ne djeluje.

Vrijeme	Što se dešava	Zašto
Približno 2 mjeseca prije infuzije lijeka Zynteglo	Daje se lijek za mobilizaciju	Za premještanje matičnih stanica krvi iz koštane srži u krvotok.
Približno 2 mjeseca prije infuzije lijeka Zynteglo	Prikupljaju se matične stanice u krvi	Kako bi se proizveo Zynteglo i kako bi služile kao zamjenske stanice ako je potrebno.
Najmanje 6 dana prije infuzije lijeka Zynteglo	Kemoterapijski lijek daje se tijekom 4 dana u bolnici	Za pripremu koštane srži za liječenje lijekom Zynteglo.
Početak liječenja lijekom Zynteglo	Zynteglo se primjenjuje kao infuzija u venu (drip). To će se provoditi u bolnici i trajat će manje od 30 minuta za svaku infuzijsku vrećicu. Broj vrećica će varirati ovisno o bolesniku.	Za dodavanje matičnih stanica krvi koje sadrže funkcionalne kopije gena za beta-globin u Vašu koštanu srž.
Nakon infuzije Zyntegla	Ostat ćete u bolnici približno 3-6 tjedana	Kako bi se oporavili i bili nadzirani sve dok Vaš liječnik ne bude uvjeren da je sigurno da napustite bolnicu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima s lijekom Zynteglo povezane su s mobilizacijom i prikupljanjem matičnih stanica krvi ili kemoterapijskim lijekom koji se koristi za pripremu koštane srži za liječenje lijekom Zynteglo.

Trebali biste razgovarati sa svojim liječnikom o mogućim nuspojavama lijekova za mobilizaciju i kemoterapijskih lijekova. Također biste trebali pročitati upute o lijeku za te lijekove.

Mobilizacija i prikupljanje matičnih stanica krvi

Većina ovih nuspojava se javlja tijekom ili unutar nekoliko dana nakon mobilizacije i prikupljanja matičnih stanica krvi, ali se može pojaviti i kasnije. Odmah obavijestite liječnika ako nuspojave postanu teške ili ozbiljne.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina trombocita u krvi, što može smanjiti sposobnost zgrušavanja krvi
- bol u kostima
- utrnulost i bol u šakama i stopalima
- mučnina
- glavobolja
- niske razine kalcija u krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- krvarenje
- niska razina kisika u krvi
- nizak krvni tlak
- bolovi u trbuhu
- bol u leđima
- bol u kostima ili mišićima
- bol ili nelagoda u prsištu
- druga bol
- uznemirenost

- odstupanja rezultata krvnih pretraga (smanjenje razine magnezija i kalija), previše citrata ili povećanje broja bijelih krvnih stanica)
- poremećaj srčanog ritma
- modrice, krvarenje ili bol na mjestu umetanja katetera ili primjene injekcije
- reakcija na mjestu primjene injekcije
- modrice
- omaglica, umor
- osjećaj nelagode u glavi
- pojačano znojenje
- bolest slična gripi
- oticanje usana
- trnci ili utrnulost šaka, stopala ili usta
- vrućica
- osip
- povećana slezena koja može izazvati bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili lijevom ramenu
- povraćanje

Kemoterapijski lijek

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava nakon primanja kemoterapijskih lijekova. Obično se događaju unutar prvih nekoliko dana i nekoliko tjedana nakon primanja kemoterapijskih lijekova, ali se mogu razviti i mnogo kasnije.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba:

- Bol u desnom gornjem dijelu trbuha, ispod rebra, žutilo očiju ili kože, ubrzano povećanje tjelesne težine, oticanje ruku, nogu i trbuha te poteškoće s disanjem. To mogu biti znakovi ozbiljnog stanja jetre zvanog venookluzivna bolest.
- Dugotrajno krvarenje ili krvarenje bez ozljeda kao što su krvarenje iz nosa, krvarenje desni ili krvarenje iz rodnice.

Ostale moguće nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako nuspojave postanu teške ili ozbiljne.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niska razina crvenih i bijelih krvnih stanica, ponekad s vrućicom
- povećanje određenih enzima u krvi koje može ukazivati na problem s jetrom
- niska razina trombocita u krvi, što može smanjiti sposobnost zgrušavanja krvi
- neobičan gubitak ili prorjeđivanje kose
- želučani bolovi, zatvor, proljev
- mučnina, povraćanje
- vrućica
- ranice u ustima
- upala grla
- tamne mrlje na koži
- bol u području rektuma
- problemi sa spavanjem
- smanjeni apetit
- glavobolja
- umor
- svrbež kože
- bol i oticanje sluznice probavnog trakta od usta do anusa

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- životno opasna upalna reakcija na infekciju uz nizak broj bijelih krvnih stanica
- srčani zastoj

- infekcije koje mogu izazvati osjećaj topline, zimicu ili znojenje
- plućna masa
- povećani trbuh
- povećana jetra
- otežano disanje
- bolovi u trbuhu
- krvarenja ili modrice
- krv u mokraći
- žuta boja kože ili očiju
- mala raspuklina u tkivu koje prekriva anus
- omaglica ili osjećaj neravnoteže ili osjećaj vrtnje prostorije u kojoj se nalazite
- teškoće s pamćenjem
- tjeskoba
- pozitivan test na *Aspergillus* (bolest pluća uzrokovana gljivicama)
- promjene i poremećaji srčanog ritma
- bol, uključujući u leđima, kostima, koži, udovima, anusu ili mišićima
- vaginalna kandidoza
- žgaravica
- upala žučnog mjehura
- žučni kamenac
- kašalj
- nenormalan osjećaj okusa ili gubitak okusa
- otežano gutanje
- oticanje lica
- osjećaj hladnoće
- višak vode u tijelu
- upala ili infekcija folikula kose
- smanjenje brzine izlaska zraka iz pluća
- nelagoda u želucu s mučninom i povraćanjem
- upala probavnog trakta
- bolest desni
- hemoroidi
- štucanje
- nizak krvni tlak
- niska tjelesna temperatura
- niska razina kisika u krvi
- bol u ustima, grlu ili grkljanu
- nedostatak energije
- neredovne menstruacije
- gubitak funkcije ili smanjena funkcija jajnika ili testisa
- preuranjena menopauza
- mrlje na koži od potkožnog krvarenja
- kože koja je promijenila boju, zamrljana, tamnija ili svjetlija od normalne
- tekućina u plućima ili oko pluća
- navale vrućine
- učestalo mokrenje
- suha koža, svrbež kože
- suhe usne
- osip, ponekad s lezijama ili gnojem
- upale kožnih lezija
- abrazija/ogrebotina na koži
- poremećaj znojnih žlijezda
- reakcija na transfuziju
- smanjena težina

- odstupanja rezultata testova funkcije jetre
- povećana koncentracija hemoglobina u stanicama
- promijenjena razina magnezija, kalcija, kalija, fosfata, albumina, bjelancevina, natrija u krvi
- povišene vrijednosti na testu koji mjeri upalu u krvi
- višak kiseline u tijelu koji nije uklonjen bubrezima
- povećanje ili smanjenje broja bijelih krvnih stanica
- nizak broj nezrelih (nepotpuno razvijenih) crvenih krvnih stanica
- povećanje razine ženskih hormona
- smanjena razina testosterona

Zynteglo

Većina nuspojava javlja se tijekom ili unutar nekoliko dana nakon liječenja lijekom Zynteglo, ali se može pojaviti kasnije. Odmah obavijestite svog liječnika ako nuspojave postanu teške ili ozbiljne.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u želucu

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- niska razina trombocita u krvi, što može smanjiti sposobnost zgrušavanja krvi
- niska razina bijelih krvnih stanica
- nedostatak zraka
- bol u prsištu koja nije uzrokovana srčanim problemima
- navala vrućine (crvenilo i toplina kože)
- bol u nogama

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zynteglo

Ove su informacije namijenjene isključivo liječnicima.

Budući da će ovaj lijek primjenjivati kvalificirani liječnik, on je odgovoran za pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom primjene, kao i za ispravno zbrinjavanje.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici vanjskog spremnika i infuzijske vrećice.

Čuvajte na $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do godine dana. Nemojte odmrzavati lijek dok ne bude spreman za korištenje. Nakon odmrzavanja čuvati na sobnoj temperaturi (20°C - 25°C) i primijeniti u roku od 4 sata.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane stanice. Neiskorišteni lijek mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog porijekla.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zynteglo sadrži

- Djelatna tvar lijeka Zynteglo sastoji se od Vaših vlastitih matičnih stanica krvi koje sadrže funkcionalne kopije gena za beta-globin što se može izmjeriti u vašoj krvi. Koncentracija je $1,2 \times 10^6$ CD34⁺ stanica (matične stanice krvi) po mililitru.
- Drugi sastojci su otopina koja se koristi za čuvanje zamrznutih stanica i natrijev klorid. Pogledajte dio 2, Sadržaj natrija.

Kako Zynteglo izgleda i sadržaj pakiranja

Zynteglo je bistra do blago zamućena, bezbojna do žuta ili ružičasta disperzija stanica koja se isporučuje u jednoj ili više prozirnih infuzijskih vrećica, svaka pakirana u prozirnu vrećicu unutar zatvorenog metalnog spremnika.

Vaše ime i datum rođenja, kao i kodirane informacije koje vas identificiraju kao bolesnika, otisnute su na svaku infuzijsku vrećicu i svaki metalni spremnik.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nizozemska

medinfo@bluebirdbio.com

Proizvođač

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

France

bluebird bio (France) SAS

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

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tel: +39 029 475 9755 (800 728 026)

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

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

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/Тел/TLF/Sími/Puh:

+ 31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>, i na internetskoj stranici {naziv nadležnog tijela države članice (poveznica)}>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Zynteglo se iz proizvodnog pogona dostavlja u ustanovu u kojoj se primjenjuje infuzija pohranjen u spremniku za kriogeno čuvanje, koji može sadržavati više metalnih kazeta namijenjenih za istog bolesnika. Svaka metalna kazeta sadrži jednu infuzijsku vrećicu s lijekom Zynteglo. Za jednog bolesnika može biti namijenjeno više infuzijskih vrećica. Infuzijska(e) vrećica(e) moraju se čuvati u metalnoj(im) kazeti(ama) dok sve ne bude spremno za odmrzavanje i primjenu.

Provjerite da je naziv Zynteglo otisnut na infuzijskoj vrećici(ama). Prije infuzije provjerite da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim informacijama o bolesniku koje su navedene na infuzijskoj(im) vrećici(ama) i metalnoj(im) kazeti(ama). Izbrojite sve infuzijske vrećice i provjerite da je svaka infuzijska vrećica lijeka Zynteglo unutar roka valjanosti koristeći se priloženim listom s informacijama o lotu.

Svaku infuzijsku vrećicu potrebno je pregledati prije odmrzavanja i infuzije kako bi bili sigurni da je neoštećena. Ako je infuzijska vrećica oštećena, slijedite nacionalne smjernice za rukovanje materijalom ljudskog porijekla i odmah kontaktirajte bluebird bio.

Zynteglo je namijenjen isključivo za autolognu uporabu.

Nakon što pažljivo uklonite vanjski metalni spremnik, odmrznite svaku infuzijsku vrećicu na 37 °C u vodenoj kupelji ili suhoj kupelji približno 2-4 minute. Nemojte prekomjerno odmrzavati lijek. Ne ostavljajte lijek bez nadzora i ako se lijek odmrzava u vodenoj kupelji, nemojte uroniti priključke (portove) za infuziju u vodenu kupelj. Nakon odmrzavanja, pomiješajte lijek nježnim pritiskanjem infuzijske vrećice dok se sav sadržaj ne ujednači. Izložite sterilni priključak na infuzijskoj vrećici tako što ćete otrgnuti zaštitni omotač koji pokriva priključak. Spojite infuzijski sustav s infuzijskom vrećicom i primijenite infuziju sukladno standardnim postupcima primjene stanične terapije na predviđenom mjestu primjene. Nemojte koristiti linijski krvni filter ili infuzijsku pumpu. Nemojte uzimati uzorke, mijenjati ili ozračiti lijek.

Primijenite svaku infuzijsku vrećicu putem intravenske infuzije tijekom razdoblja kraćeg od 30 minuta. Ako je priloženo više infuzijskih vrećica, primijenite svaku infuzijsku vrećicu do kraja prije nego što nastavite s odmrzavanjem i ubrizgavanjem sljedeće vrećice.

Zynteglo se ne smije ponovno zamrznuti. Primijenite infuziju lijek Zynteglo što je prije moguće i ne kasnije od 4 sata nakon odmrzavanja.

Isperite sav preostali Zynteglo u infuzijskoj vrećici i sve povezane cjevčice s najmanje 50 ml 0,9% otopine natrijevog klorida kako bi se osiguralo da se što više stanica infundira bolesniku.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane stanice. Potrebno je pridržavati se nacionalne smjernice o rukovanju i odlaganju materijala ljudskog porijekla koja se primjenjuju za takve lijekove.

Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Zynteglo trebaju poduzeti standardne mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi se izbjegao potencijalni prijenos zaraznih bolesti.

Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u dodiru s lijekom Zynteglo moraju se dekontaminirati viricidnim dezinfekcijskim sredstvom prema uputama proizvođača.

Lijek koji više nije odobren