

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1. Deskrizzjoni ġenerali

Zynteglo (betibeglogene autotemcel) huwa popolazzjoni arrikkita biċ-ċelluli CD34⁺ awtologi modifikati ġenetikament li fiha ċelluli staminali ematopojetici (HSC) trasdotti b'vettur lentivirali (LVV) li jikkodifika l- β^{A-T87Q} -gene globina.

2.2. Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull doża fiha 391-1564 mg ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Požoloġija

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

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

Mobilizzazzjoni u aferesi

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

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

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

Kondizzjonament minn qabel il-kura

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

Kondizzjonament majeloablattiv shih irid jingħata qabel l-infuzjoni ta' Zynteglo (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-kors majeloablattiv użat fi studji kliniċi). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jżommu l-emoglobina (Hb) ≥ 11 g/dL għal mill-inqas 30 jum qabel il-mobilizzazzjoni u waqt il-kondizzjonament majeloablattiv. Il-kelazzjoni tal-hadid għandha titwaqqaf mill-inqas 7 ijiem qabel il-kondizzjonament majeloablattiv. Hija rrakkomandata profilassi għall-marda veno-okklussiva tal-fwied (VOD, hepatic veno-occlusive disease). Għandha tiġi kkunsidrata profilassi għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-kors ta' profilassi użat fi studji kliniċi).

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

Għoti ta' Zynteglo

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

Wara l-ghoti ta' Zynteglo

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

Zynteglo ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal indeboliment tal-kliwi definit bħala tnehhija tal-kreatinina ≤ 70 mL/min/1.73 m² biex jiġi żgurat li t-trapjant HSC huwa xieraq. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

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

4.3. Kontraindikazzjonijiet

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

Tqala u treddigh (ara sezzjoni 4.6).

Kura preċedenti bit-terapija tal-gene HSC.

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

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tat-traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażata fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena.

Generali

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

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

Zynteglo huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u m'għandux jinghata lil pazjenti oħra. Ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni ta' identifikazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża (boroż) ta' infużjoni ta' Zynteglo u fuq il-kasett(i) tal-metall. Tinfużax Zynteglo jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq il-borża (boroż) tal-infużjoni jew kasett(i) tal-metall ma taqbilx mal-pazjent intenzjonat.

Riskji assoċjati ma' TDT u ammont eċċessiv ta' hadid

Pazjenti b'TDT jesperjenzaw ammont eċċessiv ta' hadid minhabba trasfużjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm (RBC) li jistgħu jwasslu għal hsara tal-organu aħhari. Trapjant ta' HSC b'kondizzjonament majeloablattiv mhuwiex adattat għal pazjenti b'TDT li għandhom evidenza ta' żieda ta' hadid gravi fil-qalb jiġifieri, pazjenti b' ^{51}Cr T2* < 10 msec kardjaċi permezz ta' immaġni b'reżonanza manjetika (MRI). MRI tal-fwied għandu jsir fuq il-pazjenti kollha qabel il-kondizzjonament majeloablattiv. Huwa rrakkomandat li pazjenti b'riżultati tal-MRI li juru kontenut ta' hadid fil-fwied ≥ 15 mg/g issirilhom bijopsija tal-fwied għal aktar evalwazzjoni. Jekk il-bijopsija tal-fwied turi fibrozi li tgħaqqad, ċirrozi, jew epatite attiva, trapjant ta' HSC b'kondizzjonament majeloablattiv mhuwiex xieraq.

Riskju ta' onkogeneżi inserzjali

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

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

Ittestjar serologiku

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

Interfereza ma' ttestjar tal-HIV

Huwa importanti li wiehded jinnotta li l-pazjenti li rċievew Zynteglo x'aktarx li jittestjaw pozittivi permezz ta' assaġġi ta' reazzjoni katina bil-polimerażi (PCR) għall-HIV minhabba l-inserzjoni provirus LVV, li jirriżultaw f'test pozittiv falz għall-HIV. Għalhekk, pazjenti li rċievew Zynteglo m'għandhomx jiġu skrinjati għal infezzjoni bl-HIV permezz ta' assaġġ ibbażat fuq il-PCR.

Falliment tat-trapjant kif imkejjel biż-żieda fl-ghadd tan-newtrofili

Il-kura b'Zynteglo tinvolvi l-infuzjoni u t-trapjant ta' HSCs ta' CD34⁺ li ġew modifikati ġenetikament *ex vivo* b'LVV. Fi provi kliniċi, it-trapjant tal-mudullun irnexxa fil-pazjenti kollha, kif imkejjel biż-żieda fl-ghadd tan-newtrofili (N=45). It-trapjant tan-newtrofili sehh bħala medjan (min, mass) f'Jum 21.0 (13, 38) wara l-infuzjoni tal-prodott mediċinali. Nuqqas fiż-żieda fl-ghadd tan-newtrofili huwa riskju għal żmien qasir iżda potenzjalment gravi, definit bħala nuqqas li jinkisbu 3 għadd ta' newtrofili assoluti konsekuttivi (ANC) ≥ 500 ċelluli/ μ L miksuba f'jiem differenti sa Jum 43 wara l-infuzjoni ta' Zynteglo. Pazjenti li jesperjenzaw falliment fiż-żieda fl-ghadd tan-newtrofili għandhom jirċievu kura ta' salvataġġ bil-kollezzjoni back-up (ara sezzjoni 4.2).

Trapjant tal-plejtlits imdewwem

It-trapjant tal-plejtlits huwa definit bħala 3 valuri konsekuttivi tal-plejtlits $\geq 20 \times 10^9/L$ miksuba f'jiem differenti wara l-infuzjoni b'Zynteglo, mingħajr trasfuzjonijiet tal-plejtlits mogħtija għal 7 ijiem immedjatament qabel u matul il-perjodu ta' evalwazzjoni. Pazjenti b'TDT ikkurati b'Zynteglo li kisbu trapjant tal-plejtlits kellhom trapjant tal-plejtlits medjan (min, mass) f'Jum 42.0 (19, 191) fi provi kliniċi (N=45). Ma ġiet osservata l-ebda korrelazzjoni bejn l-inċidenza ta' fsada u t-trapjant tal-plejtlits imdewwem. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-riskju ta' fsada sakemm jinkiseb l-irkupru tal-plejtlits. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tromboċitopenija u għal fsada skont linji gwida standard. L-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat skont il-gudizzju mediku sakemm jinkisbu t-trapjant tal-plejtlits u l-irkupru tal-plejtlits. Determinazzjoni tal-ghadd taċ-ċelluli tad-demem u ttestjar xieraq iehor għandhom jiġu kkunsidrati fil-pront kull meta jinholqu sintomi kliniċi li jissuġġerixxu fsada.

Użu antiretrovirali u ta' hydroxyurea

Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu mediċini antiretrovirali jew hydroxyurea minn mill-inqas xahar qabel il-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infuzjoni ta' Zynteglo (ara sezzjoni 4.5). Jekk pazjent jehtieg antiretrovirali għall-profilassi tal-HIV, il-bidu tal-kura b'Zynteglo, inkluż il-mobilizzazzjoni u l-aferesi taċ-ċelloli CD34⁺ permezz tal-infuzjoni ta' Zynteglo, għandu jiġi mdewwem sakemm infezzjoni tal-HIV tkun tista' tiġi eskluża b'mod adegwat skont il-gwida lokali għall-ittestjar tal-HIV.

Kontenut tas-sodium

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

4.5. Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

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

Interazzjonijiet mediċinali bejn kelaturi tal-hadid u l-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv għandhom jiġu kkunsidrati. Il-kelaturi tal-hadid għandhom jitwaqqfu 7 ijiem qabel ma jinbeda

l-kondizzjonament. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għall-kelatur tal-hadid u l-aġent ta' kondizzjonament majeloablattiv għandu jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien ma' sottostrati ta' CYP3A.

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

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

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

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

4.6. Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

M'hemmx tagħrif kliniku dwar tqaliet esposti.

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

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

Treddigh

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

Zynteglo m'għandux jingħata lil nisa li qed iredgħu.

Fertilità

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

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

4.7. Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zynteglo m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

L-effett tal-aġenti ta' mobilizzazzjoni u l-aġent tal-kondizzjonament mijeloblattiv fuq il-hila biex issuq u thaddem magni għandu jiġi kkunsidrat.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Zynteglo kienet evalwata f'45 pazjent b'TDT. L-unika reazzjoni avversa serja attribwita lil Zynteglo kienet tromboċitopenija (2.2%). Minhabba l-popolazzjoni żgħira tal-pazjenti u d-daqs tal-koorti, reazzjonijiet avversi fit-tabella hawn taht ma jipprovdux perspettiva shiha dwar in-natura u l-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem MedDRA u skont il-konvenzjoni tal-frekwenza. Frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), u komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$). F'kull raggruppament tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati mill-aktar serja sal-inqas serja.

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

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi attribwiti għal mobilizzazzjoni/aferezi

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC)	Komuni Hafna ($\geq 10\%$)	Komuni ($\geq 1\% - < 10\%$)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija	Splenomegalija, Lewkoċitosi
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalcemija	Ipokalemija, Ipomanjeżemija
Disturbi psikjatriċi		Aġitazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras, newropatija sensorjali periferali	Sturdament, Skumdità fir-ras, Parestesija
Disturbi fil-qalb		Tferfir tal-qalb
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Ipossija, Epistassi
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Rimettar, Nefha fix-xufftejn, Ugħigh addominali, Ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, Parestesija orali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx, Iperidroži
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fl-għadam	Ugħigh fid-dar, skumdità muskoluskeletali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Deni, Mard qisu influwenza, Skumdità fis-sider, Ugħigh fis-sider, Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, Emorraġija fis-sit tal-kateter, Tbenġil fis-sit tal-kateter, Tbenġil fis-sit tal-injezzjoni, Gheja, Ugħigh mhux kardijaku fis-

		sider, Uġigh fis-sit tal-kateter, Uġigh fis-sit tal-injezzjoni, Uġigh fis-sit tat-titqib, Uġigh
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-livell ta' magnesium fid-demm
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Tossicità taċ-ċitrat, Kontużjoni, Uġigh proċedurali

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi attribwiti għal kondizzjonament majeloablattiv

SOC	Komuni Hafna (≥10%)	Komuni (≥1% - <10%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Sepsis newtrogenika, Infezzjoni sistemika, Infezzjoni stafilokokkali, Pnewmonja, Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Infezzjoni tal-mukuża, Cellulite, Infezzjoni vaginali, Raxx pustulari, Follikulite, Ġingivite, Kandidjasi vulvovaginali
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtrogenja bid-deni, Newtrogenja, Tromboċitopenija, Lewkopenija, Anemija	Linfopenija, Lewkoċitosi, Tnaqqis fl-ghadd ta' monoċiti, Newtrofilja, Żieda fil-konċentrazzjoni medja tal-emoglobina taċ-ċellula
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Ipogonadiżmu primarju
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Ipokalcemija, Ipokalemija, Aċidożi metabolika, Ammont eċċessiv ta' fluwidu, Żamma ta' fluwidu, Ipomanjeżemija, Iponatremija, Ipofofofatemija, Iperfofofatemija
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	Ansjeta
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Sturdament, Letargija, Disġewżja, Aġewżja, Indeboliment tal-memorja
Disturbi fl-ghajnejn		Emorraġija konguntivali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Mejt
Disturbi fil-qalb		Insuffiċjenza kardijaka kongestiva, Fibrillazzjoni atrijsali
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa, Ematoma, Fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi, Infjammazzjoni fil-faringi	Ipossija, Massa pulmonari, Dispnea, Effużjoni mill-plewra, Hsejjes tal-pulmun (Rales), Sindrome ta' soghla tal-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja, Uġigh fil-laringi, Sulluzzu, Uġigh orofaringeali
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite, Rimettar, Dardir, Dijarea, Fsada ġingivali, Stitikezza, Uġigh	Emorraġija anali, Gastrite, Infjammazzjoni gastro-intestinali, Distensjoni addominali, Uġigh addominali fin-naha ta' fuq,

SOC	Komuni Hafna (≥10%)	Komuni (≥1% - <10%)
	addominali, Infjamazzjoni anali	Dispepsja, Disfaġija, Esofaġite, Emorrojdi, Proktalgija, Xufftejn xotti
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Marda veno-okklussiva tal-fwied, Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-bilirubina fid-demm	Koliċistite, Kolelitjażi, Epatomegalija, Suffeġra, Żieda fit-transaminases, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja, Hakk, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Tbengil, Ekkimozi, Uġigh fil-ġilda, Purpura palpabbli, Disturb tal-pigmentazzjoni, Hakk ġeneralizzat, Purpura, Disturb tal-glandola tal-ġharaq, Urtikarja, Ġilda xotta, Raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġigh fl-ghadam, Mijaġġija, Uġigh fl-estremiġiet, Uġigh fid-dahar
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Ematurija, Pollakurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Emorraġija vaġinali	Insuffiċjenza fl-ovarji, Menstruwazzjoni irregolari, Menopawża prematura, Żieda fl-ormon li jstimula l-follikolu tad-demm, Tnaqqis fit-testosteron fid-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni, Gheja, Infjammazzjoni mukożali	Edima fil-wiċċ, Ipotermja, Thoss il-bard, Uġigh, Xerozi
Investigazzjonijiet		Żieda fil-proteina C-reattiva, Pożittiv għat-test ta' aspergillus, Tnaqqis fil-potassium fid-demm, Tnaqqis fil-piż tal-ġisem, Tnaqqis fl-alkaline phosphatase fid-demm, Tnaqqis fil-magnesium fid-demm, Tnaqqis fil-fluss espiratorju furzat, Tnaqqis fit-total tal-proteina, Tnaqqis fl-albumina fid-demm, Tnaqqis fl-ghadd ta' retikuloċiti, Tnaqqis fil-percentwal tar-retikuloċiti
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura		Reazzjoni ta' trasfużjoni, Brix tal-ġilda

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi attribwiti ghal Zynteglo

SOC	Komuni Hafna (≥10%)	Komuni (≥1% - <10%)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, Lewkopenija, Newtropsenja
Disturbi vaskulari		Fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Dispnea
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fl-estremittajiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Ugħigh mhux kardijaku fis-sider

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*Fsada*

Fsada hija komplikazzjoni potenzjali tat-tromboċitopenija wara l-kondizzjonament majeloablattiv u l-kura b'Zynteglo. Il-maġġoranza tal-avvenimenti kollha ta' fsada rrapportati ma kinux serji. Riskju ta' fsada jeżisti qabel it-trapjant tal-plejtlits u jista' jkompli wara t-trapjant tal-plejtlits f'pazjenti li għandhom tromboċitopenija kontinwa.

Wara t-trapjant tal-plejtlits, il-pazjenti kollha zammew livelli ta' plejtlits ta' $\geq 20 \times 10^9/L$. Il-hinijiet medjani (min, mass) għal għadd ta' plejtlits mingħajr appogg ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ u $\geq 100 \times 10^9/L$ kienu 51 (20, 268) jum (N=45) u 63.5 (20, 1231) jum (N=42), rispettivament (ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar tal-plejtlits).

Marda veno-okklussiva tal-fwied

Avvenimenti serji ta' VOD tal-fwied sehhew fi 11.1% tal-pazjenti wara kondizzjonament majeloablattiv; 80% ta' dawn il-pazjenti ma ngħatawx profilassi għal VOD. Il-pazjenti kollha li esperjenzaw VOD ngħataw kura b' defibrotide u fiequ. Pazjenti b'TDT jista' jkollhom riskju miżjud ta' VOD wara kondizzjonament majeloablattiv meta mqabbla ma' popolazzjonijiet ohra tal-pazjenti.

Reazzjonijiet għal Zynteglo relatati mal-infużjoni

L-ghoti ta' medicina minn qabel għal reazzjonijiet tal-infużjoni kien immaniġġjat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Reazzjonijiet għal Zynteglo relatati mal-infużjoni ġew osservati fi 13.3% tal-pazjenti u sehhew fil-jum tal-infużjoni ta' Zynteglo. Ir-reazzjonijiet kollha għaddew u l-maġġoranza kienu ħfief u l-avvenimenti inkludew ugħigh addominali, dispnea, fwawar, u wgħigh mhux kardijaku fis-sider f' 11.1%, 2.2%, 2.2%, u 2.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9. Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti ematoloġiċi oħra, Kodiċi ATC: B06AX02

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Il-pazjenti kollha b'TDT b'ġenotip mhux β^0/β^0 li rċievu Zynteglo b'mill-inqas 3 xhur ta' segwitu pproduċew HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212). Għal pazjenti b'mill-inqas 6 xhur ta' segwitu, HbA^{T87Q} ġeneralment żdied b'mod stabbli wara l-infuzjoni ta' Zynteglo u stabbilizza b'madwar Xahar 6. Il-pazjenti kellhom HbA^{T87Q} medjan ta' Xahar 6 (min, mass) ta' 4.901 (1.03, 9.59) g/dL fl-istudji ta' Fażi 1/2 (N=14, HGB-204 u HGB-205) u 9.409 (3.35, 10.60) g/dL fl-istudji li għaddejnin ta' Fażi 3, (N=16, HGB-207 u HGB-212).

HbA^{T87Q} baqgħu ġeneralment stabbli matul ix-Xahar 24 b'medjan (min, mass) ta' 6.444 (1.10, 10.13) g/dL fl-istudji ta' Fażi 1/2 mitmuma (N=14, HGB-204 u HGB-205) u 8.766 (0.89, 11.40) g/dL fl-istudji li għaddejnin ta' Fażi 3 (N=3, HGB-207). HbA^{T87Q} baqgħet tkun stabbli fl-aħħar segwitu tul Xahar 60, li juru integrazzjoni stabbli tal- β^{A-T87Q} ġene globin f'HSCs fit-tul u espressjoni stabbli tal- β^{A-T87Q} ġene globin fiċ-ċelluli tan-nisel eritrojd.

Effikaċja klinika

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

Tabella 4 Karatteristiċi tal-linja bażi għal pazjenti li mhumiex β^0/β^0 b'TDT ≥ 12 -il sena kkurati b'Zynteglo (Studji HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studju	Numru totali ta' pazjenti (adulti żgħażaġh/adolessenti)	Età (snin) medjan (min, mass)	Volumi tat-trasfużjoni qabel ir-registrazzjoni (mL/kg/sena) medjan (min, mass)	Frekwenza tat-trasfużjonijiet qabel ir-registrazzjoni (numru/sena) medjan (min, mass)
HGB-205	4 (2)	adulti żgħażaġh/ adolessenti*	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)	adulti/ adolessenti*	175.51 (170.7, 209.6)	21.50 (17.5, 39.5)

*Il-medda tal-età mhijiex ipprovduta bil-għan li tiġi protetta l-identità tal-pazjenti.

Talassemija β dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT, Transfusion-dependent β thalassaemia)

Il-pazjenti kienu kkunsidrati li huma dipendenti fuq it-trasfużjoni jekk kellhom storja ta' trasfużjonijiet ta' mill-inqas 100 mL /kg/sena ta' RBCs jew $b' \geq 8$ trasfużjonijiet ta' RBCs fis-sena fis-sentejn ta' qabel ir-registrazzjoni. Fl-istudji kliniċi, il-pazjenti ngħataw volum medjan (min, mass) ta' trasfużjoni ta' RBC ta' 175.74 (138.8, 251.3) mL/kg/sena u numru medjan (min, mass) ta' 14.75 (10.0, 39.5) trasfużjonijiet RBC kull sena.

L-adolessenti kienu esklużi mill-istudji tal-Fażi 3 jekk kellhom donatur ta' HSC relatat mat-tqabbil tal-HLA magħruf u disponibbli. L-età medja (min, mass) fl-istudji kienet ta' 19.0 (12, 34) sena, 56.3% kienu nisa, 59.4% kienu Asjatiċi, u 40.6% Bojod/Kawkasi. Il-pazjenti kollha kellhom punteġġ ta' prestazzjoni ta' Karnofsky/Lansky ≥ 80 u l-parti l-kbira (18/32, 56.3%) kellhom punteġġ ta' prestazzjoni ta' 100 fil-linja bażi. T2* Kardijaku fil-linja bażi kien >20 msec. Il-ferritin medjan fis-serum (min, mass) fil-linja bażi kien 3778.7 (784, 22517) pmol/L u l-konċentrazzjoni medjana (min, mass) tal-hadid fil-fwied kienet 6.75 (1.0, 41.0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilizzazzjoni u aferesi

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

Kondizzjonament qabel il-kura

Il-pazjenti kollha rċew kondizzjonament majeloablattiv shiħ b'busulfan qabel il-kura b'Zynteglo. Id-doża ppjanata ta' busulfan kienet ta' 3.2 mg/kg/jum għal pazjenti ≥ 18 -il sena bħala infużjoni IV ta' 3 sigħat kuljum għal 4 ijiem b' $AUC_{0-24\text{siegha}}$ fil-mira rakkomandatata' 3800-4500 $\mu M \cdot \text{min}$. Id-doża ppjanata ta' busulfan kienet ta' 0.8 mg/kg għal pazjenti ta' bejn 12 u 17-il sena bħala infużjoni IV ta' sagħtejn kull 6 sigħat għal total ta' 16-il doża b' $AUC_{0-6\text{sigħat}}$ fil-mira rakkomandata ta' ta' 950-1125 $\mu M \cdot \text{min}$. L-SmPC ta' busulfan intuża għal informazzjoni dwar metodu xieraq

ghad-determinazzjoni tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-pazjent. Aġġustamenti fid-doża ta' busulfan saru skont il-bżonn abbażi ta' monitoraġġ farmakokinetiku.

Id-doża medjana (min, mass) ta' busulfan kienet 3.50 (2.5, 5.0) mg /kg/jum (N=32).

AUC_{0-24siegħa} giet imkejla matul Jum 1 u infurmat id-doża għal Jum 3; l-AUC medjana (min, mass) stmata ta' kuljum kienet 4394.5 (3030, 9087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N=32). Il-pazjenti kollha b'ġenotipi li mhumix β^0/β^0 irċievew profilassi kontra l-aċċessjonijiet b'agenti ohra għajr il-phenytoin qabel il-bidu tal-busulfan. Phenytoin ma ntużax għal profilassi kontra l-aċċessjonijiet minhabba l-induzzjoni magħrufa sew tiegħu ta' glutathione-S-transferase u cytochrome P450 u t-tnehhija miżjuda li tirriżulta ta' busulfan, u minhabba d-disponibbiltà mifruxa sew ta' mediċini effettivi kontra l-aċċessjonijiet li ma jaffettwawx il-metaboliżmu ta' busulfan.

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

L-ġhoti ta' Zylteqlo

Il-pazjenti kollha ngħataw Zylteqlo b'doża medjana (min, mass) ta' 7.80×10^6 (5.0, 19.4) ċelluli CD34⁺/kg bħala infużjoni ġol-vini (N=32).

Wara l-ġhoti ta' Zylteqlo

Total ta' 31.1% tal-pazjenti (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) irċievew G-CSF fi żmien 21 jum wara l-infużjoni ta' Zylteqlo. Madankollu, l-użu ta' G-CSF ma kienx irrakkomandat għal 21 jum wara l-infużjoni ta' Zylteqlo fi studji ta' Fazi 3.

Studji HGB-204 u HGB-205

HGB-204 u HGB-205 kienu studji ta' 24 xahar ta' Fazi 1/2 open-label, ta' fergħa waħda li kienu jinkludu 22 pazjent b'TDT ikkurati b'Zylteqlo (N=18, HGB-204); N=4, HGB-205), li minnhom 14 kellhom ġenotip mhux β^0/β^0 (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) u 8 kellhom ġenotip β^0/β^0 f'HGB-204. Il-pazjenti kollha temmew HGB-204 u HGB-205 u rreġistraw għal segwitu fit-tul fl-istudju LTF-303. It-tul medju (min, mass) tas-segwitu ta' pazjenti b'ġenotip mhux- β^0/β^0 kien ta' 44.63 (35.8, 61.3) xhur. Il-pazjenti kollha baqgħu hajjin fl-aħħar segwitu.

Il-punt aħħari primarju kien l-indipendenza tat-trasfużjoni (TI) sa Xahar 24, definita bħala Hb medju peżat ≥ 9 g/dL mingħajr trasfużjonijiet ta' RBC għal perjodu kontinwu ta' ≥ 12 -il xahar fi kwalunkwe hin matul l-istudju wara l-infużjoni ta' Zylteqlo. Mill-pazjenti b'ġenotip mhux β^0/β^0 , 11/14 (78.6%, 95% CI 49.2%-95.3%) kisbu t-TI sa Xahar 24 (Tabella 5). Fost dawn il-11-il pazjent, l-Hb medju peżat medjan (min, mass) matul TI kien ta' 10.51 (9.3, 13.3) g/dL (Tabella 5).

Il-pazjenti kollha li kisbu TI fi kwalunkwe hin żammew it-TI f'Xahar 36 b'tul ta' TI min, mass ta' 28.3+ 57.6+ xhur (N=11). Iż-żmien medjan (min, mass) għall-aħħar trasfużjoni ta' RBC kien ta' 0.46 (0.2, 5.8) xhur wara l-infużjoni ta' Zylteqlo.

Fit-3 pazjenti li ma laħqux it-TI, tnaqqis ta' 100%, 86.9% u 26.8% f'rekwiziti ta' volum ta' trasfużjoni u ta' 100%, 85.3% u 20.7% fil-frekwenza ta' trasfużjoni kienu osservati bejn ix-Xahar 6 sa zjara f'Xahar 24 meta mqabbla ma' livelli ta' qabel l-istudju ta' trasfużjonijiet ta' RBC. It-tnaqqis fil-volum u l-frekwenza nżamm fl-aħħar segwitu f'LTF-303.

L-Hb totali medjan (min, mass) f'Xahar 6 għal pazjenti li ma kinux irċievew trasfużjoni għas-60 jum preċedenti kien ta' 10.60 (7.6, 13.4) g/dL (N=11). L-Hb totali baqa' stabbli fix-Xahar 24 b'medjan (min, mass) ta' 10.60 (8.8, 13.7) g/dL (N=12) u f'Xahar 36 b'medjan (min, mass) ta' 10.60 (7.8, 13.5) g/dL (N=13).

Wara l-infuzjoni b'Zynteglo, il-kelazzjoni tal-hadid fil-pazjent kienet gestita fid-diskrezzjoni tat-tabib. Mill-14-il pazjent mhux- β^0/β^0 ittrattati f'HGB-204 u f'HGB-205 li temmew Xahar 6, 9 pazjenti (64.3%) irrappurtaw użu ta' kelazzjoni li baqa' għaddej fl-ahħar segwitu. Il-5 pazjenti li kien fadal (35.7%) kienu waqqfu l-kelazzjoni tal-hadid, li minnhom 4 pazjenti (28.6%) waqqfu l-kelazzjoni għal mill-inqas 6 xhur bi żmien medjan (min, mass) minn meta waqqfu l-kelazzjoni sal-ahħar segwitu ta' 26.40 (11.5, 42.2) xhur għal dawn l-4 pazjenti. Barra minn hekk, mill-14-il pazjent ittrattati, 3 pazjenti f'HGB-205 (21.4%) irċiew il-flebotomija biex inehhu l-hadid. Għall-11-il pazjent li kisbu TI, 4 pazjenti (36.4%) waqqfu l-kelazzjoni għal mill-inqas 6 xhur u 3 pazjenti (27.3%) irċiew il-flebotomija.

Wara 48 xahar wara l-infuzjoni ta' Zynteglo għal pazjenti li kisbu TI, it-tnaqqis medjan (min, mass) fil-livelli ta' ferritin fis-serum mil-linja bażi kien 70.00% (39.2, 84.8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). It-tnaqqis medjan fil-kontenut tal-hadid fil-fwied mil-linja bażi kien 62.50%, li jvarja minn tnaqqis ta' 83.3% sa żieda ta' 269.2% (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Studji HGB-207 u HGB-212

HGB-207 u HGB-212 huma studji kontinwi ta' Fażi 3 open-label, ta' ferġha waħda, ta' 24 xahar, li huma ppjanati li jinkludu madwar 39 adult, adolexxenti u tfal b'TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), li minnhom 29 għandhom ġenotip mhux β^0/β^0 (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) u 10 għandhom ġenotip β^0/β^0 f'HGB-212. Dawn l-istudji jsiru bi trasduzzjoni mtejbja meta mqabbla ma' studji ta' Fażi 1/2, li jirrizultaw f'numru akbar ta' kopji funzjonali tat-transġene (β^{A-T87Q} -globin) integrat fiċ-ċelluli CD34⁺ awtologi. Tmintax-il adult u adolexxent b'TDT b'ġenotip mhux β^0/β^0 ġew ikkurati b'Zynteglo fi studji ta' Fażi 3 (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) u t-tul medjan (min, mass) tagħhom tas-segwitu kien 15.92 (5.6, 26.3) xhur. Il-pazjenti kollha baqgħu haġġin fl-ahħar segwitu.

Il-punt ahħari primarju kien l-indipendenza tat-trasfużjoni (TI) sa Xahar 24, definita bħala Hb medju ppeżat ≥ 9 g/dL mingħajr trasfużjonijiet RBC għal perġodu kontinwu ta' ≥ 12 -il xahar fi kwalunkwe hin matul l-istudju wara l-infuzjoni ta' Zynteglo. Għaxar pazjenti jistgħu jiġu evalwati għall-evalwazzjoni tat-TI. Minn dawn, 9/10 (90.0%, 95% CI 55.5-99.7%) kisbu TI fl-ahħar segwitu. Fost dawn id-9 pazjenti, l-Hb medju ppeżat medjan (min, mass) matul TI kien ta' 12.22 (11.4, 12.8) g/dL (Tabella 5).

Il-pazjenti kollha li kisbu TI zammew TI b'tul ta' TI min, mass ta' 12.1+, 21.3+ xhur (N=9). Iż-żmien medjan (min, mass) għall-ahħar trasfużjoni ta' RBC kien ta' 1.08 (0.5, 2.2) xhur wara l-infuzjoni ta' Zynteglo.

Għall-uniku pazjent li ma kisbax it-TI, kienu osservati tnaqqis ta' 51.5% fir-rekwiziti tal-volum ta' trasfużjoni u tnaqqis ta' 43.4% fil-frekwenza tat-trasfużjoni minn Xahar 12 sa Xahar 24 meta mqabbla mal-livelli ta' qabel l-istudju tagħhom ta' trasfużjonijiet ta' RBC.

L-Hb medjan (min, mass) totali f'Xahar 6 għal pazjenti li ma kinux irċiew trasfużjoni għas-60 jum preċedenti kien ta' 11.85 (8.4, 13.3) g/dL (N=18). L-Hb totali baqa' stabbli f'Xahar 24 b'medjan (min, mass) ta' 12.85 (12.5, 13.2) g/dL (N=2).

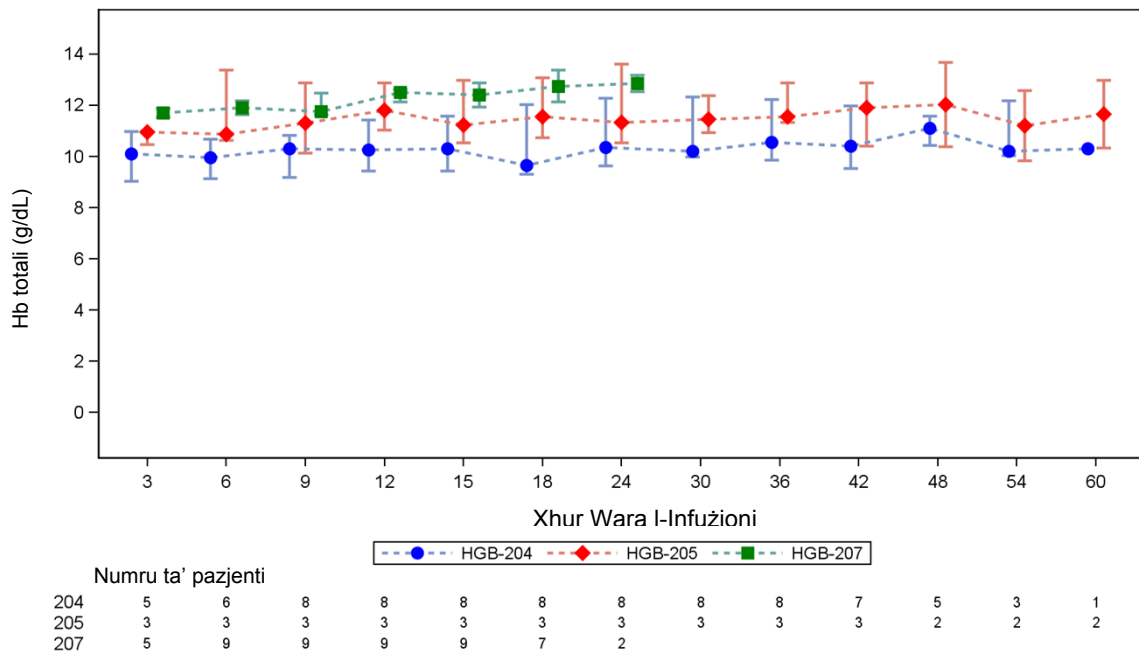
Wara l-infuzjoni ta' Zynteglo, il-kelazzjoni tal-hadid fil-pazjenti kienet gestita skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Mit-18-il pazjent mhux- β^0/β^0 ittrattati f'HGB-207 u HGB-212 li temmew Xahar 6, 5 pazjenti (27.8%) irrappurtaw użu ta' kelazzjoni kontinwu fl-ahħar segwitu. It-13-il pazjent li fadal (72.2%) kienu waqqfu l-kelazzjoni tal-hadid, li minnhom 9 pazjenti (50.0%) waqqfu l-kelazzjoni għal mill-inqas 6 xhur bi żmien medjan (min, mass) minn meta waqqfu l-kelazzjoni sal-ahħar segwitu ta' 16.89 (6.9, 25.4) xhur għal dawn id-9 pazjenti. Barra minn hekk, mit-18-il pazjent ittrattat, 5 pazjenti f'HGB-207 (27.8%) irċiew il-flebotomija biex inehhu l-hadid. Għad-9 pazjenti li kisbu TI, 6 pazjenti (66.7%) waqqfu l-kelazzjoni għal mill-inqas 6 xhur u 2 pazjenti (22.2%) irċiew il-flebotomija.

Twettqu analizijiet esploratorji biex jevalwaw ir-riżoluzzjoni ta' diseritropoezi, il-karatteristika patofizjoloġika fundamentali ta' TDT, fil-mudullun. Bijopsiji tal-mudullun li ttiehdu qabel il-kura kienu konsistenti ma' dijanjożi ta' TDT, inkluż proporzjon majelojde/eritrojdju baxx (N=15,

HGB-207; N=3, HGB-212), li jirrifletti iperplasija tal-eritrojdu. Għal 9 pazjenti li kisbu TI u saritilhom valutazzjoni ta' segwitu ta' Xahar 12 tal-mudullun, il-proporzjonijiet tal-majelojde/eritrojdu ždieđu minn medjan (min, mass) ta' 0.2 (0.1 sa 0.7) fil-linja bażi sa medjan (min, mass) ta' 0.83 (0.6 sa 1.9) f'Xahar 12 wara l-infuzjoni ta' Zynteglo, li tissuġġerixxi li Zynteglo jtejjeb l-eritropoeżi f'pazjenti b'TDT.

Riżultati ġenerali

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



Bars jirrappreżentaw meded interkwartali.

L-Hb totali jirrappreżenta dawk mingħajr xi trasfużjoni RBC akuta jew kronika fi żmien 60 jum qabel id-data tal-kejl.

Tabella 5 Riżultati tal-effikaċja għal pazjenti b'TDT mhux β^0/β^0 ikkurati b'Zynteglo (Studji HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbAT87Q wara 6 xhur (g/dL) n medjan (min, mass)	HbAT87Q wara 24 xahar (g/dL) n medjan (min, mass)	Hb wara 6 xhur* (g/dL) n medjan (min, mass)	Hb wara 24 xahar * (g/dL) n medjan (min, mass)	TI** n/N^ (%) [95% CI]	WA Hb waqt TI (g/dL) n medjan (min, mass)	Tul ta' TI (xhur) n medjan (min, mass)
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 NR (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 NR (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 NR (12.1+, 21.3+)
HGB-212						
3 10.094 (5.06, 10.33)	NA***	3 12.10 (8.5, 12.2)	NA***	NA***	NA***	NA***

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

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

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

N[^] tirrappreżenta l-ghadd totali ta' pazjenti li jistghu jiġu evalwati għat-TI, definiti bħala pazjenti li temmew l-istudju prinċipali tagħhom (jigifieri 24 xahar ta' segwitu), jew li kisbu TI, jew li mhux ser jiksibu t-TI fl-istudju prinċipali tagħhom.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1. Lista ta' eċċipjenti

Cryostor CS5.
Sodium chloride

6.2. Inkompatibbiltajiet

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

6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Iffriżat: Sena $f \leq -140^{\circ}\text{C}$.

Ladarba jinħall: massimu ta' 4 sigħat f temperatura ambjentali (20°C - 25°C).

6.4. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Tagħmlux fil-frیža mill-ġdid wara li jinħall.

6.5. In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Borża (boroż) tal-infużjoni tal-ethylene propylene fluworinat ta' 20 mL, kull waħda ppakkjata f'borża trasparenti go kasett tal-metall.

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

6.6. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

Preparazzjoni għall-infużjoni

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

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

Tidwib u għoti

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

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

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

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

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

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

EU/1/19/1367/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Mejju 2019
Data tal-aħhar tiġdid: 28 ta' April 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{JJ xahar SSSS}

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

ANNEX II

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

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

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

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
IL-ĠERMANJA

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

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
IL-ĠERMANJA

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

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Qabel it-tnedija ta' Zynteglo f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv u ta' distribuzzjoni

kkontrollata, li jinkludi midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti ohrajn tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

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

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

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

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

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

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

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

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

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

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

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

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

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

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

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynteglo $1.2-20 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni
(betibeglogene autotemcel)

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

Popolazzjoni ta' ċellula CD34⁺ awtologa ġenetikament modifikata li fiha ċelluli staminali
ematopojetici trasdotti b'vettur lentivirali li jikkodifika l- β^{A-T87Q} gene globina b'qawwa
ta' $1.2-20 \times 10^6$ ċellula/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll Cryostor CS5 u sodium chloride.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni

20 mL

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-fażi tal-fwar ta' nitroġenu likwidu f°≤-140°C sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Żomm il-borża (boroż) tal-infużjoni fil-kasett(i) tal-metall. Ladarba jinhall terġax tiffriża.

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

Din il-mediċina fiha ċelluli modifikati ġenetikament. Mediċina mhux użata għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1367/001

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

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

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

Mhux applikabbli.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

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

Zynteglo $1.2-20 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni
(betibeglogene autotemcel)
Għal użu għol-vini.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

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

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

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

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

6. OĦRAJN

Għal użu awtologu biss.

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynteglo 1.2-20 x 10⁶ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni
(betibeglogene autotemcel)

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

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

3. DONAZZJONI U KOWDS TAL-PRODOTT

INFORMAZZJONI TAL-PAZJENT

Isem (Kunjom, Isem):

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

Piż tal-Ġisem fl-Ewwel Ġbir (kg):

ID tal-pazjent:

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

INFORMAZZJONI DWAR LOTT(IJET) FORNUT(I)

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

Lott Numru / ID COI	DIN (Elenka l- kollezzjonijiet kollha)	Numru ta' Boroż tal-Infużjoni	ID tal-borża (Elenka kull borża tal- infużjoni)	Qawwa (× 10 ⁶ ċell uli/mL)	Ċelluli CD34 ⁺ (× 10 ⁶ ċelluli CD34 ⁺)	Data ta' Skadenza {JJ/XX/SSSS}

5. DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Numru Totali ta' Boroż tal-Infużjoni: __

Doża {N.N} × 10⁶ ċelluli CD34⁺/kg

Id-doża minima rakkomandata ta' Zynteglo hija 5.0 × 10⁶ ċelluli CD34⁺/kg. Fi studji kliniċi ngħataw doži sa 20 × 10⁶ CD34⁺ ċelluli/kg.

6. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

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

7. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

ISTRUZZJONIJIET GHALL-HAŻNA U L-UŻU

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

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

Din il-medicina fiha ċelluli modifikati ġenetikament. Medicina mhux użata għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immanigġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

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

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

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

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

EU/1/19/1367/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent jew għall-persuna li tiehu hsieb il-pazjent
Zynteglo 1.2-20 × 10⁶ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni
betibeglogene autotemcel**

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Zynteglo u għalxiex jintuża

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zynteglo

M'għandekx tinghata Zynteglo jekk inti:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tinghata Zynteglo.

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

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

Zynteglo huwa magħmul speċifikament għalik, billi jintużaw ċelluli staminali tad-demmi tieghek.

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

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

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

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

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

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

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

Mediċini oħra u Zynteglo

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

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

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

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

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

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

Il-ġene miżjud minn Zynteglo mhux ser ikun mġhoddi lil tfal tieghek. It-tfal tieghek għadhom friskju li jirtu l-ġene oriġinali beta-globin tieghek.

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

Jista' jkun li ma jibqax aktar possibbli li inti tohroġ tqila jew tnissel it-tfal wara li tirċievi medicina tal-kimoterapija. Jekk inti imhassba dwar li jkollok it-tfal, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tieghek qabel il-kura. L-ghazliet jistghu jinkludu l-provvista ta' materjal riproduttiv għall-hażna f'bank tat-tessut sabiex jintuza fi żmien aktar tard. Għall-irġiel, dan jista' jkun sperma jew tessut testikulari. Għan-nisa, dawn jistghu jkun bajd (ooċiti) jew tessut tal-ovarij.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zynteglo m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issaq u thaddem magni. Madankollu, il-mobilizzazzjoni u l-medicini tal-kimoterapija jistghu jikkawżaw sturdament u gheja. Evita li ssuq jew thaddem magni jekk thossok sturdut/a, ghajjen/a jew ma tiflahx.

Kontenut ta' sodium

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

3. Kif jinghata Zynteglo

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

Zynteglo jista' jsir biss jekk jistghu jingabru biżżejjed mit-tip tajjeb ta' ċelluli tad-demmm staminali tieghek mid-demmm tieghek (ċelluli staminali tad-demmm CD34⁺). Madwar xahrejn qabel il-kura b'Zynteglo, ser tinghata medicina ta' mobilizzazzjoni li tmexxi i-ċelluli staminali tad-demmm tieghek mill-mudullun tieghek ġol-fluss tad-demmm tieghek. I-ċelluli staminali tad-demmm jistghu mbagħad jingabru minn magna li tisepara l-komponenti tad-demmm (magna tal-aferezi). Tista' tiehu aktar minn ġurnata biex jingabru biżżejjed ċelluli staminali tad-demmm biex isir Zynteglo u biex jinhażen bħala ċelluli ta' sostituzzjoni jekk Zynteglo ma jistax jinghata jew ma jahdimx.

Żmien	X'jigri	Ghaliex
Madwar xahrejn qabel l-infuzjoni b'Zynteglo	Tinghata mediċina ta' mobilizzazzjoni	Biex tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tieghek ġol-fluss tad-demmm tieghek.
Madwar xahrejn qabel l-infuzjoni b'Zynteglo	Jingabru ċelluli staminali tad-demmm	Biex isir Zynteglo u biex iservu bħala ċelluli ta' sostituzzjoni jekk mehtieg.
Mill-inqas 6 ijiem qabel l-infuzjoni ta' Zynteglo	Tinghata mediċina tal-kimoterapija għal 4 ijiem fi sptar	Biex tipprepara l-mudullun tieghek għal kura b'Zynteglo.
Bidu tal-kura b'Zynteglo	Zynteglo jinghata permezz ta' dripp (infuzjoni) ġo vina. Dan ser isehh fi sptar u ser jiehu inqas minn 30 minuta għal kull borża tal-infuzjoni. In-numru ta' boroż iwarja minn pazjent għal iehor.	Biex iżżid iċ-ċelluli tad-demmm staminali li fihom kopji funzjonali tal-beta-globin fil-mudullun tieghek.
Wara l-infuzjoni b'Zynteglo	Inti ser tibqa' fl-isptar għal madwar 3-6 ġimghat	Biex tirkupra u tkun immonitorjat sakemm it-tabib tieghek ikun sodisfatt li huwa sigur għalik li titlaq mill-isptar.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Mobilizzazzjoni u ġbir ta' ċelluli staminali tad-demmm

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

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

- livell baxx ta' plejtlits tad-demmm, li jista' jnaqqas l-abilità tad-demmm li jagħqad
- uġiġh fl-ghadam
- tnemnim u uġiġh fl-idejn u fis-saqajn
- thossok ma tiflahx (dardir)
- uġiġh ta' ras
- livell baxx ta' kalċju fid-demmm

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

- ħruġ ta' demmm
- livell baxx ta' ossiġenu fid-demmm
- pressjoni baxxa tad-demmm
- uġiġh addominali
- uġiġh fid-dahar

- uġiġh fl-ghadam jew fil-muskoli
- uġiġh jew skumdità fis-sider
- uġiġh iehor
- aġitazzjoni
- riżultati ta' testijiet tad-demmm anormali (tnaqqis fil-magnesium u l-potassium, wisq ċitrat, jew zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demmm)
- ritmu tal-qalb anormali
- tbengil, fsada jew uġiġh minn kateter jew minn sit ta' injezzjoni
- reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
- tbengil
- sturdament, gheja
- skumdità fir-ras
- għaraq eċċessiv
- mard bħall-influenza
- nefha tax-xufftejn
- tingiż jew tnefnim tal-idejn, tas-saqajn, jew tal-halq
- deni
- raxx
- milsa mkabbra li tista' tirriżulta f'uġiġh fin-naha ta' fuq tax-xellug ta' zaqqek jew fl-ispalla tax-xellug
- rimettar

Mediċina tal-kimoterapija

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

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

- Uġiġh fl-addome tan-naha ta' fuq tal-lemin taht il-kustilji, sfurija tal-ghajnejn jew tal-gilda, zieda rapida fil-piż, nefha ta' dirghajn, saqajn u addome, u problemi biex tiehu n-nifs. Dawn jistgħu jkun sinjali ta' kundizzjoni serja tal-fwied imsejha marda veno-okklussiva.
- Fsada fit-tul jew fsada mingħajr korriment bħal tinfaġar, fsada mill-hanek, jew fsada vaġinali.

Effetti sekondarji possibbli oħra

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

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

- livell baxx ta' ċelluli ħomor u bojod tad-demmm, kultant bid-deni
- zieda ta' ċerti enzimi fid-demmm li tista' tindika problema fil-fwied
- livell baxx ta' plejtlits tad-demmm, li jista' jnaqqas l-abilità tad-demmm li jagħqad
- telf ta' xagħar mhux tas-soltu jew jirraq
- uġiġh fl-istonku, stitikezza, dijarea
- thossok ma tiflahx (dardir), tkun marid (rimettar)
- deni
- uġiġh fil-halq
- infjammazzjoni tal-gerżuma
- irqajja' skuri fuq il-gilda
- uġiġh fiz-zona tar-rektum
- problemi fl-irqad
- tnaqqis fl-aptit
- uġiġh ta' ras
- gheja
- gilda bil-hakk
- uġiġh u nefha tal-kisja tal-apparat tad-diġestjoni li tibda mill-halq sal-anus

Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni):

- rispons infjammatorju ta' periklu għall-hajja għal infezzjoni flimkien ma' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- insuffiċjenza tal-qalb
- infezzjonijiet li jistghu jghegluk thoss is-shana, tertir, jew bl-għaraq
- massa fil-pulmun
- addome mkabbar
- fwied imkabbar
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- uġiġh addominali
- fsada jew tbengi
- demm fl-awrina
- sfurija tal-ġhajnejn jew tal-ġilda
- tiċrit żgħir fit-tessut li jgħaqqad l-anus
- sturdament, jew sensazzjoni li ma thossokx f'bilanċ jew bħal meta l-kamra tkun qed iddur
- problemi bil-memorja
- ansjetà
- test pozittiv għal Aspergillus (mard tal-pulmun ikkawżat minn fungu)
- bidliet u anormalitajiet fir-ritmu tal-qalb
- uġiġh, inkluz fid-dahar, fl-għadam, fil-ġilda, fir-riglejn u fid-dirghajn, fl-anus, jew fil-muskoli
- kandidjażi vaginali
- ħruq ta' stonku
- infjammazzjoni tal-marrara
- ġebba fil-marrara
- sogħla
- sens ta' toġhma anormali jew telf tat-toġhma
- diffikultà biex tibra'
- nefha tal-wiċċ
- thoss il-bard
- ilma żejjed fil-ġisem
- infjammazzjoni jew infezzjoni ta' follikoli tax-xagħar
- tnaqqis fil-veloċità tal-arja li jhalli l-pulmun tiegħek
- skumdità fl-istonku b'dardir u rimettar
- infjammazzjoni fl-apparat tad-diġestjoni
- mard tal-hanek
- murliti (emorroidi)
- sulluzzu
- pressjoni baxxa tad-demmm
- temperatura baxxa tal-ġisem
- livell baxx ta' ossiġenu fid-demmm
- uġiġh fil-halq, griżmejn jew laringi (kaxxa tal-vuċi)
- nuqqas ta' enerġija
- mestruwazzjoni irregolari
- telf ta' funzjoni jew funzjoni mnaqqsa tal-ovarji jew tat-testikoli tiegħek
- menopawsa prematura
- tikek fuq il-ġilda minn fsada taħt il-ġilda
- ġilda li tiflel il-kulur, bl-irqajja', jew aktar skura jew aktar ċara min-normal
- fluwidu ġewwa jew madwar il-pulmun
- fwawar
- zieda fil-frekwenza ta' meta tghaddi l-awrina
- ġilda xotta, bil-ħakk
- xufftejn xotti
- raxx, kultant bil-leżjonijiet jew materja

- leżjonijiet tal-ġilda infjammati
- brix tal-ġilda
- disturb tal-glandola tal-ġharaq
- reazzjoni ta' trasfużjoni
- tnaqqis fil-piż
- testijiet anormali tal-fwied
- konċentrazzjoni akbar ta' emoglobina fiċ-ċelluli
- bidliet fil-manjeżju, kalcju, potassju, fosfat, albumina, proteina, sodju fid-demm
- zieda fit-test tad-demm għal infjammazzjoni
- aċidu żejjed fil-ġisem mhux imneħhi mill-kliewi
- zieda jew tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm
- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm immaturi (mhux żviluppati kompletament)
- zieda fl-ormoni femminili
- tnaqqis fit-testosteron

Zynteglo

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

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

- uġiġh fl-istonku

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

- livell baxx ta' plejtlits tad-demm, li jista' jnaqqas l-abilità tad-demm li jagħqad
- livell baxx ta' ċelloli bojod tad-demm
- qtugħ ta' nifs
- uġiġh fis-sider mhux minhabba problema tal-qalb
- fwawar (hmura u shana tal-ġilda)
- uġiġh fis-saqajn

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Zynteglo

Din l-informazzjoni hi intenzjonata għat-tobba biss.

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

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

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

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

Din il-medicina fiha ċelluli modifikati ġenetikament. Medicina mhux użata għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zynteglo

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

Kif jidher Zynteglo u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

L-Olanda

medinfo@bluebirdbio.com

Manifattur

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Il-Ġermanja

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

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

Tel: +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) BV

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/Тlf/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

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

Din il-medicina nghatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li ghad trid tinghata aktar evidenza dwar din il-medicina.

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

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

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

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

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

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

Spezzjona kull borża tal-infuzjoni għal kwalunkwe ksur ta' integrità qabel it-tidwib u l-infuzjoni. Jekk borża tal-infuzjoni tkun compromessa, segwi l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem u kkuntattja immedjatament lill-bluebird bio.

Zynteglo huwa maħsub biss għal użu awtologu.

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

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

Zynteglo m'għandux jerga' jigi ffrizati. Agħtih permezz ta' infużjoni malajr kemm jista' jkun u mhux iktar minn 4 sigħat wara li jinhall.

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

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli modifikati ġenetikament. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar l-immanigġjar u r-rimi ta' materjal derivat mill-bniedem applikabbli għal dan it-tip ta' prodott.

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

L-uċuħ tax-xogħol u l-materjal li potenzjalment kienu f'kuntatt ma' Zynteglo għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant viriċidali skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati