

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Zynteglo (betibeglogene autotemcel) to zmodyfikowana genetycznie autologiczna populacja wzbogacona komórkami CD34⁺ zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym gen β^{A-T87Q}-globiny.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Gotowy produkt składa się z jednego lub większej liczby worków infuzyjnych zawierających dyspersję 1,2-20 × 10⁶ komórek/ml zawieszonych w roztworze krioprezerwowanym. Każdy worek infuzyjny zawiera około 20 ml Zynteglo.

Informacje ilościowe dotyczące mocy, komórek CD34⁺ i dawki produktu leczniczego znajdują się w arkuszu informacyjny dotyczącym serii. Arkusz informacyjny dotyczący serii znajduje się wewnątrz pokrywy pojemnika kriogenicznego stosowanego do transportu produktu Zynteglo.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 391-1564 mg sodu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dyspersja klarowna do lekko mętnej, bezbarwna do żółtej lub różowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazanie do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Zynteglo jest wskazane do leczenia pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent β-thalassaemia, TDT), u których nie występuje genotyp β⁰/β⁰ i dla których odpowiedni jest przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell, HSC), lecz nie jest dostępny dawca HSC dobrany pod kątem antygenu leukocytów ludzkich (human leukocyte antigen, HLA) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zynteglo należy podawać w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza/lekarzy z doświadczeniem w przeszczepach HSC oraz w leczeniu pacjentów z TDT.

Pacjenci powinni zostać wpisani do rejestru, a stan ich zdrowia będzie monitorowany w celu lepszego zrozumienia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności Zynteglo.

Dawkowanie

Zalecana minimalna dawka Zynteglo wynosi $5,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg. W badaniach klinicznych podawana dawka nie przekraczała 20×10^6 komórek CD34⁺/kg. Zalecana minimalna dawka jest taka sama dla osób dorosłych, jak i dla młodzieży w wieku 12 lat lub starszej.

Produkt leczniczy Zynteglo jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4) i należy go podawać tylko jeden raz.

Mobilizacja i afereza

U pacjentów musi zostać przeprowadzona mobilizacja HSC po aferezie w celu uzyskania komórek macierzystych CD34⁺, które zostaną użyte w celu wyprodukowania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematu mobilizacji stosowanego w badaniach klinicznych). Minimalna docelowa liczba komórek CD34⁺, które należy pobrać to 12×10^6 komórek CD34⁺/kg. Jeśli minimalna dawka produktu Zynteglo wynosząca $5,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg nie zostanie zebrana po pierwszym przygotowaniu produktu leczniczego, pacjent może zostać poddany jednemu lub większej liczbie dodatkowych cykli mobilizacji i aferezy, w odstępach co najmniej 14 dni w celu uzyskania większej liczby komórek umożliwiających przeprowadzenie dodatkowej produkcji. Wymagane jest zebranie zapasowych komórek macierzystych CD34⁺ w liczbie $\geq 1,5 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg (w przypadku pobierania przy zastosowaniu aferezy) lub $>1,0 \times 10^8$ DNC/kg (w przypadku pobierania ze szpiku kostnego). Komórki muszą zostać pobrane od pacjenta i poddane krioprezervacji przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym i infuzją Zynteglo. Komórki zapasowe mogą być potrzebne do leczenia ratunkowego w przypadku: 1) uszkodzenia leku Zynteglo po rozpoczęciu kondycjonowania mieloablacyjnego i przed infuzją Zynteglo, 2) niepowodzenie podstawowego przyjęcia się komórek lub 3) utrata przyjęcia się komórek po infuzji Zynteglo (patrz punkt 4.4).

Kondycjonowanie przed leczeniem

Lekarz prowadzący leczenie powinien sprawdzić, czy przeszczep HSC jest odpowiedni dla pacjenta przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego (patrz punkt 4.4).

Przed infuzją produktu Zynteglo należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematu mieloablacji stosowanego w badaniach klinicznych). Zaleca się, aby hemoglobina (Hb) u pacjentów utrzymywała się na poziomie ≥ 11 g/dl przez co najmniej 30 dni przed mobilizacją i podczas kondycjonowania mieloablacyjnego. Chelatację żelaza należy przerwać co najmniej 7 dni przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Zaleca się zastosowanie profilaktyki choroby zarostowej żył wątrobowych (veno-occlusive disease, VOD). Należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego przeciw napadom padaczkowym (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się z opisem schematu leczenia profilaktycznego stosowanego w badaniach klinicznych).

Nie należy rozpoczynać kondycjonowania mieloablacyjnego do czasu otrzymania pełnego zestawu worków infuzyjnych stanowiących dawkę Zynteglo przechowywanych w ośrodku, w którym ma zostać podany lek oraz dopóki nie zostanie potwierdzona dostępność komórek zapasowych.

Podanie leku Zynteglo

Patrz punkt poniżej „Sposób podawania” i punkt 6.6 w celu zapoznania się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi obchodzenia się z produktem Zynteglo i jego podawania.

Po podaniu leku Zynteglo

Wszelkie produkty z krwi, których podanie jest wymagane w ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu infuzji Zynteglo należy poddać napromieniowaniu.

Ponowne rozpoczęcie terapii chelatowanym żelazem po infuzji produktem Zynteglo może być konieczne i należy je oprzeć na praktyce klinicznej (patrz punkty 4.5 i 5.1). W stosownych przypadkach terapię chelatowanym żelazem można zastąpić flebotomią.

Specjalne populacje

Pacjenci w starszym wieku

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Przeszczep HSC powinien być odpowiedni dla pacjenta z TDT, który ma być leczony produktem Zynteglo (patrz punkt 4.4). Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem zaburzeń czynności nerek zdefiniowanych jako wartość klirensu kreatyniny ≤ 70 ml/min/1,73 m², aby upewnić się, że przeszczep HSC jest odpowiednim rozwiązaniem. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem zaburzeń czynności nerek, aby upewnić się, że przeszczep HSC jest odpowiednim rozwiązaniem (patrz punkt 4.4). Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zynteglo u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-seropozytywni) lub z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność wirusa ludzkiej białaczki z komórek T (HTLV-seropozytywni)

Produkt Zynteglo nie był badany u pacjentów z wirusem HIV-1, HIV-2, HTLV-1 lub HTLV-2. Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku w badaniach serologicznych na obecność wirusa HIV w celu dopuszczenia materiałów biologicznych pacjenta do aferezy w celu wytworzenia produktu Zynteglo. Materiały biologiczne do aferezy uzyskane od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność wirusa HIV nie zostaną dopuszczone do wytworzenia produktu Zynteglo.

Sposób podawania

Zynteglo jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego (patrz punkt 6.6 w celu zapoznania się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi procedury podawania).

Po zakończeniu 4-dniowego cyklu kondycjonowania mieloablacyjnego musi nastąpić co najmniej 48-godzinny okres wypłukania przed infuzją produktu Zynteglo.

Przed infuzją należy sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Zynteglo. Należy również sprawdzić całkowitą liczbę worków infuzyjnych, które mają zostać podane w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii (patrz punkt 4.4).

Infuzję produktu Zynteglo należy przeprowadzić możliwie jak najprędzej i nie później niż 4 godziny po rozmrożeniu. Zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać w czasie krótszym niż 30 minut. W przypadku dostarczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego, należy podać zawartość wszystkich worków infuzyjnych. Należy podać całą zawartość każdego worka infuzyjnego.

Po infuzji produktu Zynteglo należy przestrzegać standardowych procedur postępowania z pacjentem po przeszczepie HSC.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Wcześniejsze leczenie terapią genową HSC.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dla stosowania agentów mobilizacyjnych i agentów kondycjonowania mieloablacyjnego.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności, nazwa produktu, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta przyjmującego produkt powinny być przechowywane przez 30 lat.

Informacje ogólne

Należy uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dla stosowania środków w mobilizacji i środków w kondycjonowaniu mieloablacyjnym.

Pacjenci leczeni produktem Zynteglo nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek przeznaczonych do przeszczepu w przyszłości. Te informacje znajdują się w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta, którą pacjent musi otrzymać po leczeniu.

Produkt leczniczy Zynteglo jest przeznaczony jedynie do stosowania autologicznego i nie wolno go podawać innym pacjentom. Należy sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Zynteglo i metalowej kasce/metalowych kasetach. Nie podawać produktu Zynteglo, jeśli informacje na etykiecie pacjenta znajdującej się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych lub metalowej kasce/metalowych kasetach nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję. Ryzyko związane z TDT i przeładowaniem żelazem

U pacjentów z TDT występuje przeładowanie żelazem spowodowane powtarzającymi się transfuzjami czerwonych krwinek, co może prowadzić do końcowego uszkodzenia narządu. Zastosowanie przeszczepu HSC z kondycjonowaniem mieloablacyjnym nie jest odpowiednie u pacjentów z TDT, u których poziom żelaza w sercu jest poważnie podniesiony, tj. u pacjentów z wartością $T2^* < 10$ ms na podstawie rezonansu magnetycznego. Należy przeprowadzić badanie rezonansem magnetycznym wątroby u wszystkich pacjentów przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Zaleca się, aby u pacjentów, u których wyniki rezonansu magnetycznego wskazują na zawartość ≥ 15 mg/g wykonać biopsję wątroby w celu przeprowadzenia dalszej oceny. Jeśli biopsja wątroby wykaże włóknienie typu przesłowego, marskość lub aktywne zapalenie wątroby, przeszczep HSC z kondycjonowaniem mieloablacyjnym nie jest odpowiedni.

Ryzyko onkogenezy insercyjnej

W badaniach klinicznych produktu Zynteglo u pacjentów z TDT nie zgłoszono przypadków mielodysplazji, białaczki ani chłoniaka. Po zastosowaniu produktu Zynteglo nie zgłoszono przypadków mutagenezy insercyjnej wywołanej przez wektor lentiwirusowy (lentivirus vector, LVV) powodującej onkogenezę. Niemniej jednak istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka po leczeniu produktem Zynteglo.

Pacjentów należy monitorować przynajmniej raz w roku pod kątem mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka (w tym poprzez przeprowadzenie pełnej morfologii krwi) przez 15 lat po leczeniu produktem Zynteglo. W przypadku wykrycia mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka u jakiegokolwiek pacjenta leczonego produktem Zynteglo należy pobrać próbki krwi w celu przeprowadzenia analizy miejsca integracji.

Badania serologiczne

Wszystkich pacjentów należy przebadać pod kątem obecności HIV-1/2 przed mobilizacją i aferezą w celu zapewnienia akceptacji materiału do aferezy w produkcji leku Zynteglo (patrz punkt 4.2).

Wpływ na wyniki badań na obecność wirusa HIV

Należy zauważyć, że jest prawdopodobne, że u pacjentów, którzy otrzymali lek Zynteglo testy reakcji łańcucha polimerazy (polymerase chain reaction, PCR) na obecność wirusa HIV dadzą wynik dodatni z powodu insercji prowirusa LVV, powodując uzyskanie fałszywie dodatniego wyniku testu na HIV. Z tego względu pacjentów, którym podano lek Zynteglo nie należy badać na HIV za pomocą testu PCR.

Niepowodzenie przeszczepu mierzone za pomocą przyjęcia się neutrofilii

Leczenie lekiem Zynteglo obejmuje infuzję i przyjęcie się komórek CD34⁺ HSC, które zostały genetycznie zmodyfikowane *ex vivo* za pomocą LVV. W badaniach klinicznych przeszczep szpiku nie zakończył się niepowodzeniem u żadnych pacjentów na podstawie pomiaru przyjęcia się neutrofilii (N=45). Mediana czasu (min., maks.) przyjęcia się neutrofilii (13, 38) wynosiła 21,0 dni od podania infuzji produktu leczniczego. Nieprzyjęcie się neutrofilów jest krótkoterminowym, lecz potencjalnie poważnym ryzykiem, definiowanym jako brak możliwości osiągnięcia 3 kolejnych wyników bezwzględnej liczby neutrofilii ANC) ≥ 500 komórek/ μ l w różnych dniach do Dnia 43 po infuzji Zynteglo. U pacjentów, u których przeszczep się nie przyjmie należy zastosować leczenie ratunkowe przy zastosowaniu komórek zapasowych (patrz punkt 4.2).

Opóźnienie odnowy płytek

Odnowę płytek krwi definiuje się jako uzyskanie 3 kolejnych wartości płytek na poziomie $\geq 20 \times 10^9/l$ uzyskanych w różne dni po infuzji Zynteglo bez podania transfuzji płytek w ciągu 7 dni bezpośrednio poprzedzających okres oceny i w jego trakcie. Mediana (min., maks.) odnowy płytek u pacjentów z TDT leczonych lekiem Zynteglo, u których uzyskano odnowę płytek wynosiła (19, 191) w dniu 42,0 w badaniach klinicznych (N=45). Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy występowaniem krwawienia a opóźnieniem odnowy płytek. Pacjentów należy poinformować o ryzyku krwawienia do czasu odbudowy płytek krwi. Pacjentów należy monitorować pod kątem małopłytkowości i krwawienia zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Należy kontrolować poziom płytek wedle oceny lekarza do czasu osiągnięcia odnowy i odbudowy płytek. Każdorazowo, jeśli objawy kliniczne sugerują występowanie krwawienia należy niezwłocznie wykonać morfologię krwi oraz inne odpowiednie badania.

Stosowanie środków antyretrowirusowych i hydroksymocznika

Pacjenci nie powinni przyjmować żadnych leków antyretrowirusowych i hydroksymocznika co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją do co najmniej 7 dni po infuzji produktu Zynteglo (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent wymaga stosowania środków antyretrowirusowych w celu profilaktyki HIV, rozpoczęcie leczenia produktem Zynteglo, w tym mobilizację i aferezę CD34⁺ należy odłożyć do czasu, aż zakażenie wirusem HIV będzie mogło być wykluczone zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi badań pod kątem HIV.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 391-1564 mg sodu w jednym mililitrze, co stanowi równoważnik 20 do 78% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki spożycia sodu (2 g) u osób dorosłych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pacjenci nie powinni przyjmować żadnych antyretrowirusowych produktów leczniczych i hydroksymocznika co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją do co najmniej 7 dni po infuzji produktu Zynteglo (patrz punkt 4.4).

Należy uwzględnić interakcje pomiędzy chelatorami żelaza a środkiem kondycjonowania mieloablacyjnego. Należy przerwać podawanie chelatorów żelaza 7 dni przed rozpoczęciem kondycjonowania. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego chelatora żelaza i środka kondycjonowania mieloablacyjnego, gdyż zawiera ona rekomendacje dotyczące jednoczesnego stosowania z substratami CYP3A.

Niektóre chelatory żelaza mają działanie hamujące czynności szpiku kostnego. Po wykonaniu infuzji przy zastosowaniu produktu Zynteglo należy unikać stosowania tych chelatorów żelaza przez 6 miesięcy. Jeśli wymagana jest chelatacja żelaza należy rozważyć podawanie chelatorów żelaza, które nie hamują czynności szpiku kostnego (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Nie oczekuje się, że produkt Zynteglo będzie wchodzić w interakcje z rodziną enzymów cytochromów wątrobowych P-450 lub transporterów leków.

Brak informacji klinicznych dotyczących stosowania czynników stymulujących erytropoezę u pacjentów leczonych produktem Zynteglo.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie leczenia produktem Zynteglo lub po leczeniu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie ma wystarczających danych dotyczących ekspozycji na lek, które umożliwiłyby przygotowanie precyzyjnych rekomendacji dotyczących czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu produktem Zynteglo. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni zdolni do spłodzenia potomstwa muszą stosować odpowiednią metodę antykoncepcji (wkładka domaciczna lub połączenie antykoncepcji hormonalnej i barierowej) od początku mobilizacji przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu leku Zynteglo. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego chelatora żelaza i środka kondycjonowania mieloablacyjnego, gdyż zawiera ona informacje dotyczące konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez pacjentów przechodzących kondycjonowanie.

Ciąża

Przed rozpoczęciem mobilizacji należy uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z serum krwi, test należy powtórzyć przed przystąpieniem do procedur kondycjonowania oraz przed podaniem produktu leczniczego.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ciąży, które były narażone na działanie produktu leczniczego.

Nie prowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój. Produktu Zynteglo nie należy stosować podczas ciąży z powodu kondycjonowania mieloablacyjnego (patrz punkt 4.3).

Nie wiadomo, czy transdukowane komórki mogą zostać przeniesione do płodu in utero.

Nie ma możliwości transmisji linii germlinalnej genu globiny β^{A-T87Q} po leczeniu produktem Zynteglo, w związku z tym prawdopodobieństwo ekspozycji potomstwa na ekspresję genu globiny β^{A-T87Q} uznaje się za nieistotne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Zynteglo przenika do mleka ludzkiego. Wpływ na karmienie piersią noworodków podczas podawania preparatu Zynteglo matkom nie był badany. Produktu Zynteglo nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Zynteglo na płodność ludzi. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

Dostępne są dane dotyczące ryzyka bezpłodności w przypadku kondycjonowania mieloablacyjnego. W związku z tym, jeśli istnieje taka możliwość, zaleca się zamrożenie nasienia lub jajeczek przed rozpoczęciem leczenia.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zynteglo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy uwzględnić wpływ agentów mobilizacyjnych i agentów kondycjonowania mieloablacyjnego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu Zynteglo zostało ocenione u 45 pacjentów z TDT. Jedynym poważnym działaniem niepożądanym powiązanym ze stosowaniem produktu Zynteglo była małopłytkowość (2,2%). Biorąc pod uwagę niewielką populację pacjentów oraz wielkość kohort, działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli nie zapewniają kompletnego obrazu charakteru i częstotliwości tych zdarzeń.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz konwencji częstości występowania. Częstość oceniana jest jako: bardzo częsta ($\geq 1/10$), i częsta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabele 1, 2, 3 zawierają wykaz działań niepożądanych związanych odpowiednio z mobilizacją/aferezą, kondycjonowaniem mieloablacyjnym oraz produktem Zynteglo występujących u pacjentów z TDT w badaniach klinicznych przy zastosowaniu Zynteglo.

Tabela 1 Działania niepożądane związane z mobilizacją /aferezą

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% - <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Splenomegalia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia	Hipokaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, sensoryczna neuropatia obwodowa	Zawroty głowy, dyskomfort w obrębie głowy, parestezje
Zaburzenia serca		Migotanie serca
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Niedotlenienie, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Mdłości	Wymioty, opuchlizna ust, ból brzucha, ból w górnej części brzucha, parestezje w obrębie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości	Ból pleców, dyskomfort mięśniowo szkieletowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, choroba grypopodobna, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu cewnikowania, zasinienie w miejscu cewnikowania, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból w miejscu cewnikowania, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia, ból
Badania diagnostyczne		Obniżone stężenie magnezu we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Toksyczność cytrynianów, zasinienie, ból związany z wykonywaniem procedur medycznych

Tabela 2 Działania niepożądane związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% - <10%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Sepsa neutropeniczna, zakażenie ogólnoustrojowe, zakażenie gronkowcem złocistym, zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, zakażenie śluzówki, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie pochwy, wysypka pęcherzykowa, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie dziąseł, kandydoza sromu i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka z neutropenią, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, anemia	Limfopenia, leukocytoza, obniżony poziom monocytów, neutrofilia, podwyższone średnie stężenie hemoglobiny w krwince
Zaburzenia endokrynologiczne		Hipogonadyzm pierwotny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Oslabienie łaknienia	Hipokalcemia, hipokaliemia, kwasica metaboliczna, przeciążenie płynami, zatrzymywanie się płynów, hipomagnezemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperfosfatemia
Zaburzenia psychiczne	Bezsennosc	Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, ospałość, zaburzenia smaku, brak smaku, zaburzenia pamięci
Zaburzenia oka		Krwotok ze spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, krwiał, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, zapalenie gardła	Niedotlenienie, masy w płucach, duszność, wysięki opłucnowe, rzęzenie, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych, kaszel, ból krtani, czkawka, ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej, wymioty, mdłości, biegunka, krwawienie z dziąseł, zatwardzenie, ból brzucha, zapalenie odbytu	Krwawienie z odbytu, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przewodu pokarmowego, wzdęcie brzucha, ból w górnej części brzucha, szczelina odbytu, dyspepsja, dysfagia, zapalenie przełyku, hemoroidy, proktalgia, suche usta

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% - <10%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, hepatomegalia, żółtaczką, podwyższony poziom transaminaz, podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, świąd, hiperpigmentacja skóry	Wybroczyny, krwawe podbiegnięcia, ból skóry, plamica macalna, zaburzenia pigmentacji, uogólniony świąd, plamica, zaburzenia czynności gruczołów potowych, pokrzywka, suchość skóry, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kości, mialgia, ból kończyn, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Hematuria, częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok z pochwy	Niewydolność jajników, nieregularne miesiączki, przedwczesna menopauza wzrost stężenia hormonu stymulującego pęcherzyki krwi, obniżenie stężenie testosteronu w krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie, zapalenie śluzówki	Obrzęk twarzy, hipotermia, uczucie zimna, ból, suchość skóry
Badania diagnostyczne		Podwyższony poziom białka C reaktywnego, dodatni wynik testu na obecność grzybów <i>Aspergillus</i> , obniżony poziom potasu we krwi, zmniejszenie masy ciała, obniżony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi, obniżony poziom magnezu we krwi, obniżony poziom wymuszonego przepływu wydechowego, obniżony poziom białka całkowitego, obniżony poziom albumin we krwi, obniżona liczba komórek szpikowych, obniżona zawartość procentowa komórek szpikowych,
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja na transfuzję, otarcie skóry

Tabela 3 Działania niepożądane związane z produktem Zynteglo

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1\% - < 10\%$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem

Opis wybranych działań niepożądanych*Krwawienie*

Krwawienie jest możliwym powikłaniem małopłytkowości występującej w następstwie kondycjonowania mieloablacyjnego i leczenia z zastosowaniem produktu Zynteglo. Większość wszystkich zgłoszonych przypadków krwawienia nie miało poważnego charakteru. Istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia przed odnową płytek krwi i może ono utrzymywać się po wykonaniu takiej odnowy u pacjentów, u których nadal występuje małopłytkowość.

Po odnowie płytek krwi, poziom płytek krwi utrzymywał się u wszystkich pacjentów w granicy $\geq 20 \times 10^9/l$. Mediana (min., maks.) czasu utrzymywania poziomów płytek krwi bez wsparcia w granicach $\geq 50 \times 10^9/l$ i $\geq 100 \times 10^9/l$ wynosiła odpowiednio 51 (20, 268) dni (N=45) i 63,5 (20, 1231) dni (N=42) (patrz punkt 4.4 w celu uzyskania dodatkowych wytycznych dotyczących monitorowania i leczenia zaburzeń w poziomie płytek krwi).

Choroba zarostowa żył wątrobowych

U 11,1% pacjentów wystąpiły poważne przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (veno-occlusive disease, VOD) po kondycjonowaniu mieloablacyjnym; 80% z takich pacjentów nie otrzymało leczenia profilaktycznego przeciw VOD. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła VOD otrzymali leczenie z zastosowaniem defibrotyny, po którym to leczeniu choroba ustąpiła. U pacjentów z TDT może występować wyższe ryzyko wykształcenia VOD po zastosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego w porównaniu do innych populacji pacjentów.

Działania niepożądane związane z infuzją produktu Zynteglo

Premedykacja przeciw działaniom niepożądanym związanym z infuzją była stosowana wedle decyzji lekarza. Działania niepożądane związane z infuzją produktu Zynteglo zaobserwowano u 13,3% pacjentów i wystąpiły w dniu wykonania infuzji produktu Zynteglo, przy czym wszystkie ustąpiły i większość z nich miała łagodny charakter. Działania niepożądane obejmowały ból brzucha, duszność, uderzenia gorąca, i ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem odpowiednio u 11,1%, 2,2%, 2,2% i 2,2% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Zgodnie z dostępnymi danymi częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat są podobne do działań niepożądanych u osób dorosłych z wyjątkiem tego, że VOD i gorączki, wystąpiły częściej u młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9. Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Zyntego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki hematologiczne, kod ATC: B06AX02.

Mechanizm działania

Zyntego dodaje funkcjonalne kopie zmodyfikowanego genu β -globiny do HSC pacjentów poprzez transdukcję autologicznych komórek CD34⁺ z BB305 LVV, eliminując genetyczną przyczynę choroby. Po infuzji Zyntego transdukowane HSC CD34⁺ przyjmują się w szpiku kostnym, różnicują się i podejmują produkcję czerwonych krwinek zawierających biologicznie aktywną β^{A-T87Q} -globinę (zmodyfikowane białko β -globiny), która połączy się z α -globiną w celu produkcji funkcjonalnej hemoglobiny zawierającej β^{A-T87Q} -globinę (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globina może zostać oznaczona ilościowo w porównaniu do innych rodzajów globiny w krwi obwodowej za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Ekspresja β^{A-T87Q} -globiny ma na celu skorygowanie braku równowagi pomiędzy globiną β i α w komórkach erytroidalnych u pacjentów z TDT i ma potencjał do podniesienia całkowitego poziomu Hb do normalnego poziomu i wyeliminowania zależności od regularnych transfuzji czerwonych krwinek. Po pomyślnym przyjęciu się komórek u pacjenta i osiągnięciu przez niego niezależności od transfuzji, oczekuje się, że działanie produktu utrzyma się przez całe życie pacjenta.

Działania farmakodynamiczne

Wszyscy pacjenci z TDT z genotypem innym niż β^0/β^0 , którzy otrzymali Zyntego przy co najmniej 3-miesięcznej obserwacji kontrolnej wytwarzali HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212). U pacjentów z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji kontrolnej poziom HbA^{T87Q} na ogół stale wzrastał po podaniu Zyntego i stabilizował się ok. Miesiąca 6. Mediana w Miesiącu 6 (min., maks.) HbA^{T87Q} wynosiła 4,901 (1,03, 9,59) g/dl w badaniach fazy I/II (N=14, HGB-204 i HGB-205) oraz 9,409 (3,35, 10,60) g/dl w trwającym badaniu fazy III (N=16, HGB-207 i HGB-212).

Poziom HbA^{T87Q} na ogół pozostawał stabilny do Miesiąca 24 z medianą (min., maks.) o wartości 6,444 (1,10, 10,13) g/dl w ukończonych badaniach fazy I/II (N=14, HGB-204 i HGB-205) oraz 8,766 (0,89, 11,40) g/dl w trwających obecnie badaniach fazy III (N=3, HGB-207) HbA^{T87Q} pozostawało stabilne podczas ostatniej kontroli w ramach obserwacji w Miesiącu 60., wykazując stabilną integrację genu β^{A-T87Q} -globiny w długoterminowych komórkach HSC i stabilną ekspresję genu β^{A-T87Q} -globiny w komórkach linii erytroidalnej.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność opierała się na 32 pacjentach dorosłych i młodzieży z TDT i genotypem innym niż β^0/β^0 leczonych lekiem Zyntego (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (patrz Tabela 4). Do badania klinicznego włączono kilku pacjentów z genotypem, który

charakteryzuje się niską endogenną produkcją beta-globiny, z podobnymi cechami fenotypowymi do pacjentów z genotypem β^0/β^0 , w tym np. pacjenci z homozygotyczną mutacją IVS-I-110 lub IVS-I-5.

Tabela 4 Podstawowa charakterystyka pacjentów z genotypem innym niż β^0/β^0 z TDT w wieku ≥ 12 lat leczonych produktem Zyntego (badania HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Badanie	Łączna liczba pacjentów (młodzi dorośli/młodzież)	Wiek Mediana (min., maks.)	Objętość transfuzji przed włączeniem do badania (ml/kg/year) Mediana (min., maks.)	Częstość transfuzji przed włączeniem do badania Ilość/rocznie Mediana (min., maks.)
HGB-205	4 (2)	młodzi dorośli/młodzież*	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)	dorośli/młodzież*	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,5; 39,5)

*W celu ochrony tożsamości pacjentów nie podano zakresu wieku.

Beta-talasemia zależna od transfuzji (transfusion dependent β -thalassaemia, TDT)

Pacjentów uznawano za zależnych od transfuzji, jeśli występowały u nich w wywiadzie transfuzje co najmniej 100 ml czerwonych krwinek/kg/rok lub ≥ 8 transfuzji czerwonych krwinek w roku w 2-letnim okresie poprzedzającym przystąpienie do badania. W badaniach klinicznych mediana (min., maks.) objętości transfuzji otrzymanych przez pacjentów wynosiła 175,74 (138,8; 251,3) ml/kg/rok, a mediana (min., maks.) liczby transfuzji czerwonych krwinek wynosiła 14,75 (10,0; 39,5) w roku. Młodzież wyłączano z badań fazy III, jeśli był znany i dostępny dawca komórek macierzystych hemopoezy (HSC) o dobranym profilu HLA. Mediana wieku (min., maks.) w badaniach wynosiła 19,0 (12; 34) lat, 56,3% pacjentów było kobietami, 59,4% było pochodzenia azjatyckiego i 40,6% pacjentów było rasy białej. Wszyscy pacjenci uzyskali wynik w skali sprawności Karnofsky'ego/Lansky'ego na poziomie ≥ 80 , a większość z nich (18/32, 56,3%) uzyskała wynik w takiej skali wynoszący 100 na początku badania. Wartość T2*serca na początku badania wynosiła >20 ms. Mediana (min., maks.) poziomu ferrytyny w surowicy krwi na początku badania wynosiła 3778,7 (784; 22517) pmol/l, a mediana (min., maks.) stężenia żelaza w wątrobie wynosiła 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilizacja i afereza

Wszystkim pacjentom podano G-CSF i pleryksafor w celu mobilizacji komórek macierzystych przed procedurą aferezy. Planowana dawka G-CSF wynosiła 10 $\mu\text{g/kg/dzień}$ u pacjentów ze śledzioną i 5 $\mu\text{g/kg/dzień}$ u pacjentów bez śledziony, G-CSF podawano od Dnia 1 do Dnia 5 fazy mobilizacji rano. Planowana dawka pleryksaforu wynosiła 0,24 $\mu\text{g/kg/dzień}$, pleryksafor podawano w Dniu 4 i 5 fazy mobilizacji wieczorem. Jeśli konieczne było pobranie krwi trzeciego dnia, podawanie pleryksaforu i G-CSF przedłużano do Dnia 6. Dawka G-CSF była zmniejszana o połowę, jeśli liczba krwinek białych (WBC) wynosiła $>100 \times 10^9/\text{l}$ przed dniem aferezy. U większości pacjentów została pobrana minimalna liczba komórek CD34⁺ potrzebna do produkcji Zyntego przy 1 cyklu mobilizacji i aferezy.

Kondycjonowanie przed leczeniem

Przed przystąpieniem do leczenia produktem Zyntego u wszystkich pacjentów przeprowadzono pełne kondycjonowanie mieloablacyjne przy zastosowaniu busulfanu. Planowana dawka busulfanu wynosiła 3,2 mg/kg/dzień dla pacjentów ≥ 18 lat w ramach 3-godzinnej infuzji dożylniej raz dziennie przez 4 dni przy zalecanej wartości docelowej $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ wynoszącej 3800-4500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Planowana dawka

busulfanu wynosiła 0,8 mg/kg dla pacjentów w wieku 12-17 lat w ramach 2-godzinnej infuzji dożylniej co 6 godzin dla ogółem 16 dawek przy zalecanej wartości docelowej AUC_{0-6h} wynoszącej 950-1125 $\mu M \cdot min$. Aby ustalić odpowiednią metodę określenia dawki na podstawie wagi pacjenta, wykorzystano ChPL busulfanu. Dawkę busulfanu dostosowano według potrzeby w oparciu o wyniki kontrolnych badań farmakokinetycznych.

Mediana (min., maks.) wysokości dawki busulfanu wynosiła 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dzień (N=32). AUC_{0-24h} zmierzono podczas Dnia 1 i dostosowano dawkę na Dzień 3; mediana (min., maks.) dobowo określonej wartości AUC wynosiła 4394,5 (3030; 9087) $\mu M \cdot min$ (N=32). Przed podaniem busulfanu u wszystkich pacjentów z genotypami innymi niż β^0/β^0 zastosowano profilaktyczne leczenie przeciwko napadom padaczkowym przy użyciu czynników innych niż fenytoina. W profilaktyce napadów padaczkowych nie stosowano fenytoiny, ponieważ jest dobrze znana indukcja S-transferazy glutationowej i cytochromu P450, w wyniku której dochodzi do zwiększenia wydalania busulfanu, i ze względu na szeroką dostępność innych skutecznych leków przeciwpadaczkowych, które nie wpływają na metabolizm busulfanu.

W badaniach HGB-207 i HGB-212, zgodnie z praktyką instytucji, wymagane było zastosowanie profilaktyki VOD/zespołu niedrożności zatokowej wątroby przy zastosowaniu kwasu ursodeoksycholowego lub defibrotynu.

Podawanie produktu Zynteglo

Wszystkim pacjentom podano Zynteglo z medianą (min., maks.) dawki wynoszącą $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) $CD34^+$ komórek/kg w infuzji dożylnej (N=32).

Po podaniu produktu Zynteglo

Ogółem 31,1% pacjentów (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) otrzymało G-CSF w ciągu 21 dni po infuzji Zynteglo. Stosowanie G-CSF nie było jednak zalecane przez 21 dni po infuzji Zynteglo w badaniach fazy III.

Badania HGB-204 i HGB-205

HGB-204 i HGB-205 były badaniami fazy III prowadzonymi w jednej grupie metodą otwartej próby trwającymi 24 miesiące, w których uczestniczyło 22 pacjentów z TDT leczonych lekiem Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), z których 14 miało genotyp inny niż β^0/β^0 (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) a 8 genotyp β^0/β^0 w badaniu HGB-204. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie HGB-204 i HGB-205 i zostali zapisani do badania LTF-303 w ramach długoterminowej obserwacji kontrolnej. Mediana (min., maks.) czasu trwania obserwacji kontrolnej pacjentów z genotypem innym niż β^0/β^0 wynosiła 44,63 (35,8; 61,3) miesięcy. Wszyscy pacjenci nadal żyli według stanu na ostatnią kontrolę w ramach obserwacji.

Głównym punktem końcowym badania była niezależność od transfuzji (transfusion independence, TI) do Miesiąca 24, zdefiniowana jako średnia ważona Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzji czerwonych krwinek przez nieprzerwany okres ≥ 12 miesięcy w dowolnym czasie w trakcie badania po infuzji Zynteglo. Z pacjentów o genotypie innym niż β^0/β^0 , 11/14 (78,6%; 95% CI 49,2%-95,3%) osiągnęło TI do Miesiąca 24 (Tabela 5). Wśród tych 11 pacjentów mediana (min., maks.) ważonej średniej Hb w trakcie TI wynosiła 10,51 (9,3; 13,3) g/dl (Tabela 5).

Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli TI w dowolnym czasie utrzymali TI w Miesiącu 36, której wartość min. i maks. czasu trwania wynosiła odpowiednio 28,3+ i 57,6+ miesięcy (N=11). Mediana (min., maks.) czasu do ostatniej transfuzji czerwonych krwinek wynosiła 0,46 (0,2; 5,8) miesięcy po infuzji Zynteglo.

U 3 pacjentów, którzy nie osiągnęli TI, zaobserwowano obniżenie objętości transfuzji o 100%; 86,9% i 26,8% i obniżenie częstotliwości transfuzji o 100%; 85,3% i 20,7% od Miesiąca 6 do wizyty w Miesiącu 24 w porównaniu do transfuzji czerwonych krwinek otrzymywanych przez pacjentów przed

rozpoczęciem badania. Obniżenie objętości i częstotliwości transfuzji utrzymywało się do ostatniej obserwacji kontrolnej w badaniu LFT-303.

Mediana (min., maks.) całkowitej wartości Hb w Miesiącu 6 u pacjentów, u których nie przeprowadzono transfuzji w poprzedzającym okresie 60 dni wynosiła 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N=11). Całkowita Hb utrzymywała się na stabilnym poziomie w miesiącu 24 z medianą (min., maks.) o wartości 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N=12) i w Miesiącu 36 z medianą (min., maks.) wynoszącą 10,60 (7,8; 13,5) g/dl (N=13).

Po infuzji leku Zynteglo chelatacja żelaza u pacjentów była kontrolowana zgodnie z uznaniem lekarza. Z 14 pacjentów z genotypem innym niż β^0/β^0 którzy ukończyli 6. Miesiąc leczenia w badaniu HGB-204 i HGB-205, 9 pacjentów (64,3%) zgłosiło, że stale stosują chelatację żelaza według stanu na ostatnią kontrolę w ramach obserwacji. Pozostałych 5 pacjentów (35,7%) zakończyło chelatację żelaza, z czego 4 pacjentów (28,6%) zakończyło chelatację żelaza na co najmniej 6 miesięcy z medianą (min., maks.) czasu od przerwania chelatacji żelaza do ostatniej kontroli w ramach obserwacji wynoszącą 26,40 (11,5; 42,2) miesięcy w przypadku tych 4 pacjentów. Dodatkowo z 14 leczonych pacjentów, trzech pacjentów w badaniu HGB-205 (21,4%) rozpoczęło flebotomię w celu usunięcia żelaza. Z 11 pacjentów, którzy osiągnęli TI, 4 pacjentów (36,4%) przerwało chelatację żelaza na co najmniej 6 miesięcy, a u 3 pacjentów (27,3%) zastosowano flebotomię.

Po upływie 48 miesięcy od wykonania infuzji produktu Zynteglo u pacjentów, którzy osiągnęli TI, mediana (min., maks.) spadku poziomu ferrytyny w surowicy krwi względem początku badania wynosiła 70,00% (39,2; 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). Mediana zmniejszenia zawartości żelaza w wątrobie wynosiła 62,50%, oscylując od zmniejszenia na poziomie 83,3% do zwiększenia na poziomie 269,2% (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Badania HGB-207 i HGB-212

HGB-207 i HGB-212 to trwające badania fazy III prowadzone w jednej grupie metodą otwartej próby trwające 24 miesiące, w których docelowo ma wziąć udział oko. 39 osób dorosłych, młodzieży i dzieci z TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), u 29 z tych osób występuje genotyp inny niż β^0/β^0 (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) a u 10 genotyp β^0/β^0 w badaniu HGB-212. Badania te są prowadzone przy zastosowaniu ulepszonej transdukcji w porównaniu z badaniami fazy I/II, co umożliwia uzyskanie większej średniej liczby kopii funkcjonalnych transgenów (β^{A-T87Q} -globina) zintegrowanego w autologicznych komórkach CD34⁺. Osiemnaście osób dorosłych i młodzieży z TDT z genotypem innym niż β^0/β^0 zostało poddanych leczeniu Zynteglo w ramach badań fazy III (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) a mediana (min., maks.) czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 15,92 (5,6; 26,3) miesięcy. Wszyscy pacjenci nadal żyli według stanu na ostatnią kontrolę w ramach obserwacji.

Głównym punktem końcowym badania była niezależność od transfuzji (transfusion independence, TI) do Miesiąca 24, zdefiniowana jako średnia ważona Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzji czerwonych krwinek przez nieprzerwany okres ≥ 12 miesięcy w dowolnym czasie w trakcie badania po infuzji Zynteglo. Dziesięciu pacjentów poddano ocenie TI. Spośród tych pacjentów, 9/10 (90,0%; 95% CI 55,5-99,7%) osiągnęło TI przy ostatniej wizycie kontrolnej. Wśród tych 9 pacjentów mediana (min., maks.) ważonej średniej wartości Hb podczas TI wynosiła 12,22 (11,4; 12,8) g/dl (Tabela 5).

Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli TI utrzymali TI, której wartość min. i maks. czasu trwania wynosiła odpowiednio 12,1+ i 21,3+ miesięcy (N=9). Mediana (min., maks.) czasu do ostatniej transfuzji czerwonych krwinek wynosiła 1,08 (0,5; 2,2) miesięcy po infuzji Zynteglo.

Wyłącznie u jednego pacjenta, który nie osiągnął TI, zaobserwowano obniżenie objętości transfuzji o 51,5%, i obniżenie częstotliwości transfuzji o 43,4% w okresie od Miesiąca 12 do Miesiąca 24 w porównaniu do poziomu transfuzji czerwonych krwinek otrzymywanych przed rozpoczęciem badania.

Mediana (min., maks.) całkowitej wartości Hb w Miesiącu 6 u pacjentów, u których nie przeprowadzono transfuzji w poprzedzającym okresie 60 dni wynosiła 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N=18).

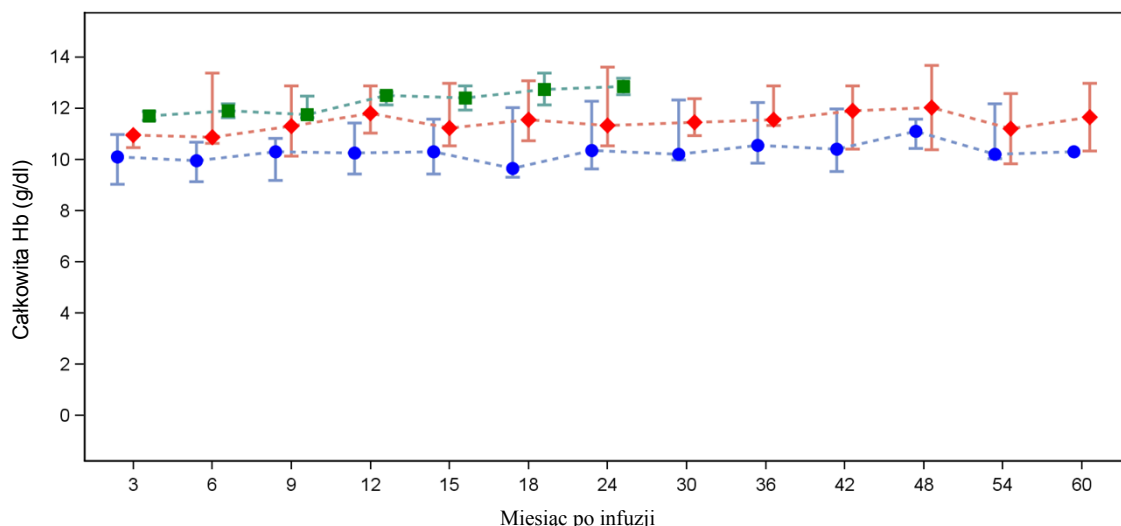
Poziom Hb całkowitej pozostawał stabilny w Miesiącu 24 z medianą (min., maks.) wynoszącą 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (N=2).

Po infuzji leku Zynteglo chelatacja żelaza u pacjentów była kontrolowana zgodnie z uznaniem lekarza. Z 18 pacjentów o genotypie innym niż β^0/β^0 , którzy ukończyli 6 Miesiąc leczenia w badaniu HGB-207 i HGB-212, 5 pacjentów (27,8%) zgłosiło, że stale stosują chelatację żelaza według stanu na ostatnią kontrolę w ramach obserwacji. Pozostałych 13 pacjentów (72,2%) zakończyło chelatację żelaza, z czego 9 pacjentów (50,0%) zakończyło chelatację żelaza na co najmniej 6 miesięcy z medianą (min., maks.) czasu od przerwania chelatację do ostatniej kontroli w ramach obserwacji wynoszącą 16,89 (6,9, 25,4) miesięcy w przypadku tych 9 pacjentów. Dodatkowo z 18 leczonych pacjentów, u 5 pacjentów w badaniu HGB-207 (27,8%) rozpoczęło flebotomię w celu obniżenia poziomu żelaza. Z 9 pacjentów, którzy osiągnęli TI, 6 pacjentów (66,7%) przerwało chelatację na co najmniej 6 miesięcy, a u 2 pacjentów (22,2%) zastosowano flebotomię.

Zostały przeprowadzone analizy badawcze celem oceny ustąpienia dyserytropoezy, podstawowej fizjologicznej cechy charakterystycznej TDT, w szpiku kostnym. Próbkę szpiku kostnego pobrane przed przystąpieniem pacjentów do leczenia były zgodne z diagnozą TDT, w tym niski stosunek komórek szpikowych do erytroidalnych (N=15, HGB 207; N=3, HGB-212) wykazywał hiperplazję komórek erytroidalnych. U 9 pacjentów, którzy osiągnęli TI i u których przeprowadzono ocenę szpiku kostnego w Miesiącu 12., stosunek komórek szpikowych do erytroidalnych wzrósł z przedziału mediany (min., maks.) wynoszącej 0,2 (0,1 do 0,7) w momencie oceny wyjściowej do przedziału mediany (min., maks.) 0,83 (0,6 do 1,9) do 12. Miesiąca po wykonaniu infuzji produktu Zynteglo, co sugeruje, że produkt Zynteglo poprawia erytropoezę u pacjentów z TDT.

Ogólne wyniki

Rycina 1 Mediana całkowitej hemoglobiny na przestrzeni czasu u pacjentów z TDT typu innego niż β^0/β^0 leczonych Zynteglo, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji (badania HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Liczba pacjentów

204	5	6	8	8	8	8	8	8	8	7	5	3	1
205	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2
207	5	9	9	9	9	7	2						

Słupki reprezentują przedziały pomiędzy kwartylami.

Hb całkowita reprezentuje pacjentów bez doraźnych ani regularnych transfuzji czerwonych krwinek w przeciągu 60 dni przed datą pomiaru.

Tabela 5 Mediana wyników skuteczności u pacjentów z TDT typu innego niż β^0/β^0 , leczonych produktem Zynteglo (badania HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} po 6 miesiącach (g/dl) n Mediana (min., maks.)	HbA ^{T87Q} po 24 miesiącach (g/dl) n Mediana (min., maks.)	Hb po 6 miesiącach* (g/dl) n Mediana (min., maks.)	Hb po 24 miesiącach* (g/dl) n Mediana (min., maks.)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	WA Hb podczas TI (g/dl) n Mediana (min., maks.)	Czas trwania TI (w miesiącach)\ n Mediana (min., maks.)
HGB-205						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4; 99,4]	3 11,35 (10,5; 13,0)	3 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***

*Pacjenci, którzy nie otrzymali transfuzji w uprzednich 60 dniach.

**Niezależność od transfuzji (transfusion independence, TI): średnia ważona Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzji czerwonych krwinek przez nieprzerwany okres ≥ 12 miesięcy w dowolnym czasie w trakcie badania po infuzji produktem leczniczym.

***Na chwilę obecną na potrzeby tych punktów końcowych nie dysponuje się danymi od żadnych pacjentów.

[^]N odnosi się do łącznej liczby pacjentów, u których można ocenić TI, których definiuje się jako pacjentów, którzy ukończyli badanie główne (tj. 24 miesiące monitoringu kontrolnego), lub osiągnęli TI, lub nie osiągnęli TI w badaniu głównym.

NR = nie osiągnięto (not reached). NA = nie dotyczy (not applicable). Hb = całkowita hemoglobina.

WA Hb = średnia ważona Hb.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zynteglo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu beta-talasemii (stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Zynteglo jest produktem leczniczym stosowanym w terapii genowej składającym się z komórek autologicznych poddanych modyfikacji genetycznej *ex vivo*. Ze względu na charakter leku Zynteglo

konwencjonalne badania farmakokinetyki, absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie znajdują zastosowania.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań w zakresie mutagenności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

Badania farmakologiczne, toksykologiczne i badania genotoksyczności BB305 LVV stosowanego do transdukcji przy produkcji Zyntego prowadzono *in vitro* i *in vivo*. Badanie immortalizacji *in vitro* (in vitro immortalisation, IVIM) przeprowadzone na komórkach szpiku kostnego myszy z transdukcją BB305 LVV (BMC) wykazało minimalny potencjał mutageniczny (wskaźnik sprawności $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Analiza miejsca insercji (insertion site analysis, ISA) transdukowanych BMC myszy przed przeszczepem i ludzkich komórek HSC CD34⁺ nie wykazała wzrostu insercji w genach związanych z rakiem lub ich pobliżu. Badanie w zakresie farmakologii, biodystrybucji, toksyczności i genotoksyczności zostało przeprowadzone na modelu β -talasemii u myszy. To badanie nie wykazało dowodów toksyczności, genotoksyczności i onkogenezy (rakotwórczości) związanej z integracją BB305 LVV oraz nie wykazało toksyczności związanej z produkcją β^{A-T87Q} -globiny. Analiza ISA po przeszczepie BMC nie wykazała preferowanej integracji w pobliżu lub wewnątrz genów powiązanych klinicznie (dla wektorów retrowirusowych gamma) z dominacją klonalną lub białaczką i nie zaobserwowano dowodów dominacji klonalnej. Dodatkowe badania na ludzkich komórkach HSC CD34⁺ podanych myszom wykazującym obniżoną odporność i poddanych mieloablacji nie wykazały toksyczności, rakotwórczości i genotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Cryostor CS5
Sodu chlorek

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3. Okres ważności

W postaci zamrożonej: 1 rok w temp. $\leq -140^{\circ}\text{C}$.

Po rozmrożeniu: maksymalnie 4 godziny w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C).

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do czasu rozmrożenia i podania.

Worek infuzyjny/worki infuzyjne należy przechowywać w metalowej kasecie/metalowych kasetach.

Produktu nie należy ponownie zamrażać po rozmrożeniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Worek infuzyjny/worki infuzyjne z fluorowanego etylenu-propylenu o pojemności 20 ml, każdy worek jest zapakowany w przezroczysty woreczek wewnątrz metalowej kasety.

Produkt leczniczy Zyntego jest wysyłany z zakładu produkcyjnego do magazynu centrum infuzyjnego w kriogenicznym pojemniku transportowym, który może zawierać wiele zamkniętych metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda metalowa kaseeta zawiera jeden worek infuzyjny z produktem Zyntego. Jeden pacjent może mieć wiele worków infuzyjnych.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Napromieniowanie może prowadzić do inaktywacji produktu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

- Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki ludzkiej krwi. Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z produktem Zynteglo powinni podejmować odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i okularów ochronnych) w celu uniknięcia potencjalnego zakażenia chorobami zakaźnymi.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Wyjąć każdą metalową kasetę z płynnego azotu, a następnie wyjąć każdy worek infuzyjny z metalowej kasety.
- Sprawdzić, czy na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych znajduje się nazwa Zynteglo.
- Sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych z produktem Zynteglo.
- Sprawdzić wszystkie worki infuzyjne oraz potwierdzić, że termin ważności każdego worka infuzyjnego nie upłynął, korzystając z załączonego arkusza informacyjnego dotyczącego serii.
- Każdy worek infuzyjny należy skontrolować pod kątem naruszenia integralności przed rozmrożeniem i przeprowadzeniem infuzji. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi i natychmiast skontaktować się z firmą bluebird bio.

Rozmrożenie i podanie

- Produkt Zynteglo należy rozmrozić w temperaturze 37°C w kąpeli wodnej lub kąpeli suchej. Rozmrażanie każdego worka infuzyjnego trwa ok. 2 do 4 minut. Produktu leczniczego nie należy nadmiernie rozmrażać. Produktu leczniczego nie należy pozostawiać bez nadzoru, nie należy również zanurzać portów infuzyjnych, jeśli rozmrażanie zachodzi w kąpeli wodnej.
- Po rozmrożeniu delikatnie wymieszać produkt leczniczy, masując worek infuzyjny, dopóki jego zawartość nie stanie się jednolita. Odsłonić sterylny port na worku infuzyjnym poprzez oderwanie ochronnej osłony znajdującej się na porcie.
- Należy uzyskać dostęp do worka infuzyjnego z produktem leczniczym i wykonać infuzję zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej obowiązującymi w ośrodku podania produktu. Nie stosować wbudowanego filtra krwi ani pompy infuzyjnej.
- Nie pobierać próbek, nie zmieniać ani nie napromieniowywać produktu leczniczego.
- Produkt Zynteglo z każdego worka infuzyjnego należy podać za pomocą infuzji dożylną w ciągu mniej niż 30 minut. W przypadku otrzymania więcej niż jednego worka infuzyjnego, zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać w całości przed rozmrożeniem i podaniem kolejnego worka.
- Produkt Zynteglo należy podać możliwie jak najprędzej i nie później niż 4 godziny po rozmrożeniu. Przepłukać produkt Zynteglo pozostający w worku infuzyjnym oraz wszelkich rurkach co najmniej 50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, aby zapewnić podanie pacjentowi możliwie jak największej liczby komórek.

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas utylizacji produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera modyfikowane genetycznie komórki. Należy przestrzegać lokalnych wymogów dotyczących postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi w odniesieniu do wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego lub jego odpadów. Wszystkie materiały, które miały kontakt z Zynteglo (odpady stałe lub płynne) należy traktować jako potencjalnie skażone odpady i utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1367/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2019 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwiecień 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu> <oraz na stronie internetowej {nazwa urzędu kraju członkowskiego (link do strony)}>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNEJ/CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA/WYTWÓRCY**
- B. ODPOWIEDZIALNY/ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- C. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- E. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA/WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ/BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNEJ/CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA/WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY/ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NIEMCY

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NIEMCY

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Zyntego na rynek w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi zatwierdzić treść i format programu szkoleniowego i kontrolowanej dystrybucji, w tym wykorzystywane środki przekazu, rodzaje dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, w porozumieniu z właściwym krajowym organem regulacyjnym.

Program szkoleniowy i kontrolowanej dystrybucji ma na celu dostarczenie informacji dotyczących bezpiecznego stosowania produktu Zyntego.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, gdzie produkt Zyntego będzie dostępny w sprzedaży, wszyscy pracownicy służby zdrowia i pacjenci/opiekunowie, którzy mogą przepisywać, wydawać i/lub stosować produkt Zyntego mieli dostęp do następującego zestawu lub otrzymali go i który to zestaw będzie rozpowszechniany za pośrednictwem organizacji zawodowych:

- materiały szkoleniowe dla lekarza;
- zestaw dokumentów informacyjnych dla pacjenta.
- **Materiały szkoleniowe dla lekarza** powinny zawierać:
 - charakterystykę produktu leczniczego;
 - przewodnik dla pracowników służby zdrowia;
 - przewodnik dotyczący obchodzenia się z produktem i jego podawania.
- **Przewodnik dla pracowników służby zdrowia** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Należy zawrzeć informacje na temat ostrzeżeń i środków ostrożności w odniesieniu do środków stosowanych w mobilizacji i kondycjonowaniu mieloablacyjnym.
 - Należy wyraźnie zaznaczyć oraz wytłumaczyć pacjentowi występowanie zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów po zastosowaniu kondycjonowaniu mieloablacyjnego.
 - Leczenie z zastosowaniem produktu Zyntego w badaniach klinicznych zostało powiązane z opóźnieniem odnowy płytek krwi. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy wskaźnikiem występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) w postaci krwawienia i czasu do odnowy płytek krwi. Należy podejmować środki ostrożności w odniesieniu do skutków małopłytkowości w postaci krwawienia. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia rodzajów krwawienia, które nie są łatwo rozpoznawalne, np. krwawienia wewnętrzne.
 - Leczenie z zastosowaniem produktu Zyntego jest teoretycznie powiązane z ryzykiem wystąpienia mutagenyzy insercyjnej potencjalnie prowadzącej do wykształcenia nowotworu złośliwego. Należy poinformować wszystkich pacjentów o objawach mielodysplazji, białaczki oraz chłoniaka i należy zalecić im natychmiastowe zwrócenie się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia takich objawów.
 - Jest konieczne uzyskanie ujemnego wyniku badania serologicznego pod kątem obecności HIV w celu zapewnienia dopuszczenia materiałów biologicznych pacjenta do aferezy w celu wytworzenia produktu Zyntego.
 - Możliwe ryzyko utraty odpowiedzi na terapię genową może prowadzić do utraty niezależności od transfuzji lub zwiększenia konieczności wykonania takich transfuzji u pacjentów, którzy nie osiągnęli niezależności od transfuzji.
 - U wszystkich pacjentów powinny zostać przeprowadzone co najmniej raz w roku w ramach kontroli morfologia krwi i badanie poziomu hemoglobiny całkowitej w celu monitorowania ich stanu zdrowia pod kątem mielodysplazji/białaczki/chłoniaka i utrzymywania się skuteczności leczenia, odpowiednio.
 - Krótkoterminowym potencjalnym ryzykiem związanym z leczeniem z zastosowaniem produktu Zyntego jest niepowodzenie przeszczepienia, w którym to przypadku należy podać komórki ratunkowe.
 - Potrzeba wyjaśnienia pacjentom i zagwarantowania, że rozumieją oni:

- potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leczenia z zastosowaniem produktu Zynteglo;
 - objawy mielodysplazji/białaczki/chłoniaka i jak należy postępować w razie ich wystąpienia;
 - treść przewodnika dla pacjenta;
 - konieczność noszenia przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta i okazywania jej każdemu pracownikowi służby zdrowia;
 - włączenia do rejestru osób przyjmujących produkt leczniczy.
 - Zakres rejestru osób przyjmujących produkt leczniczy i w jaki sposób włączyć pacjentów.
- **Przewodnik dotyczący obchodzenia się z produktem i jego podawania** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
 - instrukcje dotyczące otrzymywania i przechowywania produktu Zynteglo i w jaki sposób należy sprawdzać produkt Zynteglo przed jego podaniem;
 - instrukcje dotyczące rozmrażania produktu Zynteglo;
 - instrukcje dotyczące sprzętu ochronnego i postępowania w przypadku wylania produktu.
 - **Zestaw dokumentów informacyjnych dla pacjenta** powinien zawierać:
 - ulotkę dołączoną do opakowania produktu;
 - poradnik dla pacjenta/opiekuna;
 - kartę ostrzegawczą dla pacjenta.
 - **Poradnik dla pacjenta/opiekuna** powinien zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Informacje o tym, że leczenie z zastosowaniem produktu Zynteglo jest teoretycznie związane z ryzykiem wykształcenia nowotworu złośliwego oraz informacje na temat objawów mielodysplazji, białaczki oraz chłoniaka i konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia takich objawów.
 - Informacje na temat karty ostrzegawczej dla pacjenta i konieczności noszenia jej ze sobą oraz poinformowania wszystkich pracowników służby zdrowia, że pacjent jest leczony produktem Zynteglo.
 - Informacje o tym, że potencjalne ryzyko utraty odpowiedzi na terapię genową może prowadzić do utraty niezależności od transfuzji lub zwiększenia konieczności wykonania takich transfuzji u pacjentów, którzy nie osiągnęli niezależności od transfuzji.
 - Informację o tym, że ważne jest poddawanie się badaniom kontrolnym co najmniej raz w roku.
 - Informację o tym, że leczenie produktem Zynteglo związane jest z ryzykiem opóźnionej odnowy płytek krwi, co może prowadzić do większej podatności na występowanie krwawienia.
 - Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia i o tym, że konieczne jest skontaktowanie się z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów nietypowego lub przedłużającego się krwawienia oraz wszelkich innych istotnych objawów.
 - Informację o włączeniu pacjenta do rejestru osób przyjmujących produkt leczniczy.
 - **Karta ostrzegawcza dla pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Informację o ryzyku opóźnienia odnowy płytek, możliwe prowadzącej do krwawień, i o teoretycznych zagrożeniach.
 - Komunikat, że pacjent był leczony z zastosowaniem terapii genowej i nie powinien być dawcą krwi, organów, tkanek ani komórek.
 - Komunikat, że pacjent był leczony produktem Zynteglo, przy czym należy podać numer partii produktu i daty leczenia.
 - Szczegółowe informacje na temat zgłaszania działań niepożądanych.
 - Informacje na temat możliwości uzyskania fałszywie dodatniego wyniku w określonych testach na obecność wirusa HIV dostępnych w sprzedaży w wyniku stosowania produktu Zynteglo.

- Dane kontaktowe na potrzeby uzyskania dodatkowych informacji przez pracowników służby zdrowia.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Zyntego jest dostępny w sprzedaży, wdrożony został system mający na celu kontrolę dystrybucji produktu Zyntego poza podejmowanymi w ramach kontroli rutynowymi działaniami w celu minimalizacji ryzyka. Należy wypełniać następujące wymogi przed przepisaniem, wyprodukowaniem, wydaniem i zastosowaniem produktu:

- Produkt Zyntego będzie udostępniany jedynie przez ośrodki zdrowia zatwierdzone przez firmę bluebird bio w celu zagwarantowania identyfikowalności komórek pacjenta i wytwarzania produktu leczniczego w przekazie pomiędzy szpitalem zapewniającym leczenie i zakładem produkcyjnym. Wybór ośrodków leczenia będzie dokonywany we współpracy z krajowymi organami służby zdrowia, stosownie do okoliczności.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia stosowności kryteriów kwalifikacji podmiot odpowiedzialny powinien ponownie poddać ocenie kryteria kwalifikacji dla atrybutów związanych z badaniami mocy produktu, wykorzystując w tym celu dane dotyczące zwolnienia serii i wyniki kliniczne uzyskane po 6 miesiącach obserwacji kontrolnej 20 pacjentów leczonych z wykorzystaniem serii produktu dostępnych w sprzedaży.	Okresowy raport: przy corocznym odnowieniu pozwolenia. Po 6 miesiącach obserwacji kontrolnej 20 pacjentów leczonych produktem
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa (PASS) stosowania produktu po wydaniu pozwolenia: w celu dalszego ustalenia i rozpatrzenia w szerszym kontekście długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zyntego u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent β -thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu β^0/β^0 , podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić analizę na podstawie danych z badań uzyskanych z rejestru produktu (REG-501) i przekazać wyniki takiej analizy oraz wykorzystać dane pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy zgodnego pod kątem antygenu leukocytów ludzkich (HLA), uzyskanych z uznanego rejestru europejskiego jako grupy porównawczej.	Przedłożenie protokołu: grudzień 2020 r. Okresowe wyniki: - przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia - grudzień 2024 r. - grudzień 2034 r. Końcowe wyniki: 4 kwartał 2039 r.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zynteglo u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent β -thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu β^0/β^0 , podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe i końcowe dane dotyczące badania HGB-207.	Okresowe wyniki: przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia Końcowe wyniki: grudzień 2021 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zynteglo u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent β -thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu β^0/β^0 , podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe i końcowe dane uzyskane od pacjentów z poważnym genotypem innym niż β^0/β^0 , takim jak IVS-I-110, włączonym w badaniu HGB-212.	Okresowe wyniki: przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia Końcowe wyniki: grudzień 2021 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Zynteglo u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent β -thalassaemia, TDT), którzy nie posiadają genotypu β^0/β^0 , podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe dane i wyniki 5-letniej obserwacji kontrolnej w ramach badania LTF-303.	Okresowe wyniki: przy każdym corocznym odnowieniu pozwolenia Końcowe wyniki: grudzień 2024 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

METALOWA KASETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
(betibeglogene autotemcel)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Genetycznie zmodyfikowana autologiczna populacja wzbogacona komórkami CD34⁺ zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym gen β^{A-T87Q}-globiny o sile 1,2 20 × 10⁶ komórek/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również Cryostor® CS5 i sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

20 ml

Informacje na temat liczby worków infuzyjnych i liczby komórek CD34⁺ dla tego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq 140^{\circ}\text{C}$ do czasu rozmrożenia i podania. Worek infuzyjny/worki infuzyjne należy przechowywać w metalowej kasecie/metalowych kasetach. Rozmrożonego produktu nie należy ponownie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki. Niezużyty lek musi zostać zutylizowany zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU1/19/1367/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr identyfikacyjny pacjenta:
Identyfikator kraju pochodzenia:
Nazwisko:
Imię:
Data urodzenia:
DIN:
Lot:
Identyfikator worka:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
(betibeglogene autotemcel)
Wyłącznie do podania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr identyfikacyjny pacjenta:
Identyfikator kraju pochodzenia:
Nazwisko
Imię:
Data urodzenia:
DIN:
Lot:
Identyfikator worka:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Informacje na temat liczby worków infuzyjnych i liczby komórek CD34⁺ dla tego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym dotyczącym serii.
20 ml

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ARKUSZU INFORMACYJNYM DOTYCZĄCYM SERII DOŁĄCZONYM DO KAŻDEGO ZESTAWU WYSYŁANEGO DO JEDNEGO PACJENTA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynteglo 1,2-20 x 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji
(betibeglogene autotemcel)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Produkt Zynteglo jest zmodyfikowaną genetycznie autologiczną populacją wzbogaconą komórkami CD34⁺ zawierającą krwiotwórcze komórki macierzyste transdukowane wektorem lentiwirusowym kodującym gen β^{A-T87Q} -globiny.

3. KODY DONACJI I PRODUKTU

DANE PACJENTA

Imię i nazwisko:

Data urodzenia (DD/MM/RRRR):

Waga przy pierwszym pobraniu (kg):

Nr identyfikacyjny pacjenta:

4. NUMER SERII, ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ TERMIN WAŻNOŚCI

INFORMACJA NA TEMAT DOSTARCZONEJ(-YCH) PARTII

Wyprodukowano i włączono do przesyłki następującą partię/następujące partie:

Numer serii (Lot) / Identyfikator kraju pochodzenia	DIN (należy wymienić wszystkie pobrania)	Liczba worków infuzyjnych	Identyfikator worka (należy wymienić wszystkie worki infuzyjne)	Moc (× 10 ⁶ komórek/ml)	komórki CD34 ⁺ (× 10 ⁶ komórek CD34 ⁺)	Termin ważności (DD/MM/RRRR)

5. DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Całkowita liczba worków infuzyjnych: __

Dawka: {N,N} × 10⁶ komórek CD34⁺/kg

Zalecana minimalna dawka produktu Zynteglo wynosi 5,0 × 10⁶ komórek CD34⁺/kg. W badaniach klinicznych podawana dawka nie przekraczała 20 × 10⁶ komórek CD34⁺/kg.

6. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

NALEŻY ZACHOWAĆ TEN DOKUMENT, ABY MIEĆ DO NIEGO DOSTĘP PODCZAS INFUZJI ZYNTÉGŁO.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do stosowania autologicznego.

7. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I STOSOWANIA

Przechowywać w fazie parowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do czasu rozmrożenia i podania. Należy przechowywać worek infuzyjny/worki infuzyjne w metalowej kasce/metalowych kasetach. Rozmrożonego produktu nie należy ponownie zamrażać.

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki. Niezużyty lek należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

9. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NUMER DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

10. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU1/19/1367/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta lub opiekuna

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji

betibeglogene autotemcel

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Pacjent otrzyma **Kartę ostrzegawczą dla pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, które należy znać w odniesieniu do leczenia lekiem Zynteglo. Kartę ostrzegawczą dla pacjenta należy cały czas mieć przy sobie i okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyt lub w przypadku przyjęcia do szpitala.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Patrz punkt 4.
- Należy uważnie przeczytać treść Karty ostrzegawczej dla pacjenta i postępować zgodnie z instrukcjami w niej zawartymi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zynteglo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zynteglo
3. Jak stosować lek Zynteglo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zynteglo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zynteglo i w jakim celu się go stosuje

Lek Zynteglo stosuje się do leczenia poważnej choroby genetycznej nazywanej beta-talasemią zależną od transfuzji (transfusion-dependent beta-thalassaemia, TDT), która obejmuje chorobę zwaną powszechnie beta-talasemią major, u osób w wieku co najmniej 12 lat. Osoby cierpiące na tę chorobę nie są w stanie wytworzyć wystarczająco dużo hemoglobiny, białka we krwi transportującego tlen. W szczególności, osoby cierpiące na TDT nie wytwarzają wystarczająco dużo elementu hemoglobiny o nazwie beta-globina z powodu wady genu. Z powodu tej wady osoby cierpiące na TDT mają anemię i wymagają częstych transfuzji krwi, aby przeżyć.

Zynteglo jest lekiem stosowanym w terapii genowej. Jest przygotowywany specjalnie dla każdego pacjenta przy wykorzystaniu jego własnych (inaczej autologicznych) komórek macierzystych. Lek Zynteglo działa poprzez dodanie funkcjonalnych kopii genu beta-globiny do tych komórek, aby pacjent był w stanie wytworzyć wystarczającą ilość beta-globiny w celu zwiększenia ogólnego poziomu hemoglobiny, złagodzenia anemii i transportu większej ilości tlenu w organizmie. Ogranicza to lub eliminuje konieczność przeprowadzania transfuzji krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zynteglo

Nie należy podawać leku Zynteglo jeśli:

- pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- pacjent został uprzednio poddany terapii genowej przygotowanej z wykorzystaniem jego własnych komórek macierzystych;

- pacjent ma alergię na jakiegokolwiek składniki zawarte w lekach, które zostaną mu podane w celu przeprowadzenia mobilizacji i chemioterapii (patrz punkt 3).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku Zynteglo należy omówić to z lekarzem.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zynteglo pacjentowi zostaną podane specjalne leki, to jest leki mobilizacyjne i leki podawane w chemioterapii (patrz punkty 3 i 4 w celu zapoznania się z informacjami dotyczącymi tych leków, w tym ich możliwych działań niepożądanych).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zynteglo lekarz przeprowadzi testy, aby upewnić się, że serce i wątroba pacjenta funkcjonują właściwie, aby można było bezpiecznie przeprowadzić leczenie lekiem Zynteglo.

Zynteglo jest przygotowywany specjalnie dla każdego pacjenta przy wykorzystaniu jego własnych komórek macierzystych.

Po leczeniu lekiem Zynteglo nie będzie można w przyszłości zostać dawcą krwi, organów i tkanek. Dzieje się tak, ponieważ Zynteglo jest lekiem terapii genowej.

Dodanie nowego genu do DNA komórek macierzystych pacjenta może teoretycznie wywołać mielodysplazję, białaczkę lub chłoniaka, aczkolwiek mielodysplazja, białaczka ani chłoniak nie rozwinęły się u żadnego z pacjentów w badaniach klinicznych nad lekiem Zynteglo. Po leczeniu lekiem Zynteglo pacjent zostanie poproszony o zgodę na bycie wpisanym do rejestru przez co najmniej 15 lat w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego działania leku Zynteglo. Podczas długoterminowego monitoringu co najmniej raz w roku lekarz będzie sprawdzać, czy nie występują u pacjenta objawy mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka.

Zynteglo przygotowuje się przy wykorzystaniu fragmentów ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), które zostały zmodyfikowane tak, aby nie mogły wywołać infekcji HIV. Zmodyfikowany wirus służy do wprowadzenia funkcjonalnego genu beta-globiny do komórek macierzystych krwi. Mimo że ten lek nie spowoduje zakażenia wirusem HIV, wprowadzenie Zynteglo do krwi może powodować uzyskanie fałszywie dodatniego wyniku testu na HIV w niektórych testach komercyjnych, które rozpoznają fragment HIV wykorzystany do przygotowania leku Zynteglo. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HIV po leczeniu należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed zastosowaniem leku Zynteglo pacjentowi zostanie podana chemioterapia celem usunięcia obecnych komórek szpiku kostnego. Jeśli lek Zynteglo nie może zostać podany po chemioterapii lub jeśli zmodyfikowane komórki macierzyste nie przyjmą się w organizmie pacjenta, lekarz może podać infuzję zawierającą własne komórki macierzyste pacjenta, które zostały pobrane przed rozpoczęciem leczenia i były przechowywane od tego czasu (patrz również punkt 3, Jak stosować lek Zynteglo). Po otrzymaniu leku Zynteglo pacjent może mieć niski poziom płytek krwi. Oznacza to, że krew może nie krzepnąć tak dobrze jak zwykle i pacjent może być podatny na krwawienie. Należy szukać pomocy lekarza w przypadku:

- gdy pacjent uderzy się lub zrani się w głowę;
- wystąpienia objawów, które mogą być spowodowane przez krwotok wewnętrzny, takie jak nietypowy ból żołądka lub pleców lub silny ból głowy;
- wystąpienia nietypowych siniaków lub krwawienia (na przykład siniaki niespowodowane urazem, krew w moczu, stolcu, wymiocinach lub przy kaszlu).

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy liczba płytek powróci do normalnego poziomu.

Lek Zynteglo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować hydroksymocznika (leku do stosowania w chorobach krwi) ani żadnych leków na zakażenie wirusem HIV co najmniej jeden miesiąc przed mobilizacją do co najmniej 7 dni po infuzji leku Zynteglo (patrz również punkt 3, Jak stosować lek Zynteglo).

Należy przestać przyjmować leki usuwające żelazo z organizmu (tak zwane czynniki chelatujące: deferoksamina, deferypron i/lub defarsiroks) 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii przed infuzją Zynteglo (patrz punkt 3, Jak stosować lek Zynteglo). Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy zacząć przyjmować te leki po infuzji Zynteglo.

Należy porozmawiać ze swoim lekarzem w przypadku planowanych szczepień.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentki otrzymają test ciążowy przed rozpoczęciem mobilizacji, przed otrzymaniem chemioterapii i przed leczeniem lekiem Zynteglo w celu potwierdzenia, że nie są one w ciąży.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę i mężczyźni zdolni do spłodzenia potomstwa muszą zacząć stosować odpowiednią metodę antykoncepcji od czasu przed pobraniem komórek macierzystych i kontynuować jej stosowanie przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu leku Zynteglo. Niezawodne metody antykoncepcji obejmują wkładkę wewnątrzmaciczną lub połączenie doustnych środków antykoncepcyjnych (tj. pigułki) i prezerwatywy.

Dodatkowy gen podany z lekiem Zynteglo nie zostanie przekazany dzieciom pacjenta. Dzieci nadal będą narażone na ryzyko odziedziczenia oryginalnej mutacji beta-globiny.

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Zynteglo, jeśli karmi piersią. Nie wiadomo, czy składniki Zynteglo mogą przedostać się do mleka matki.

Po otrzymaniu chemioterapii kobiety mogą utracić zdolność do zajścia w ciążę, a mężczyźni mogą utracić zdolność do spłodzenia dziecka. W przypadku planowania posiadania dzieci, należy porozmawiać o tym ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem leczenia. Może istnieć możliwość przekazania materiału reprodukcyjnego do przechowania w banku tkanek celem późniejszego wykorzystania. W przypadku mężczyzn takim materiałem może być nasienie lub tkanka jąder, zaś w przypadku kobiet takim materiałem mogą być komórki jajowe lub tkanka jajnikowa.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Zynteglo nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak leki mobilizacyjne i leki podawane w chemioterapii mogą powodować zawroty głowy i zmęczenie. Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w przypadku występowania zawrotów głowy, zmęczenia i złego samopoczucia.

Zawartość sodu

Każda dawka tego leku zawiera 391-1564 mg sodu (głównego komponentu soli kuchennej/stołowej). Stanowi to odpowiednik 20-78% zalecanego codziennego maksymalnego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

3. Jak stosować lek Zynteglo

Lek Zynteglo podaje się dożylnie w kroplówce. Można być podawany wyłącznie w wyspecjalizowanym szpitalu przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z TDT, w wykonywaniu przeszczepów szpiku kostnego i w stosowaniu leków wykorzystywanych w terapiach genowych.

Lek Zynteglo można przygotować, jeśli z krwi pacjenta będzie można pobrać wystarczającą liczbę odpowiednich komórek macierzystych (komórki macierzyste CD34+). Około 2 miesiące przed leczeniem z wykorzystaniem leku Zynteglo, pacjentowi zostanie podany lek mobilizacyjny, który

przeniesie komórki macierzyste ze szpiku do krwiobiegu. Następnie będzie można pobrać komórki macierzyste za pomocą maszyny oddzielającej komponenty krwi (maszyny do aferezy). Pobranie wystarczającej liczby komórek macierzystych może wymagać zbierania ich w ciągu więcej niż 1 dnia w celu przygotowania leku Zynteglo i przechowania komórek zastępczych, jeśli leku Zynteglo nie będzie można podać lub jeśli nie będzie działać.

Punkt czasowy	Co się dzieje	Dlaczego
Około 2 miesiące przed infuzją Zynteglo	Zostaje podany lek mobilizacyjny.	W celu przeniesienia komórek macierzystych ze szpiku do krwiobiegu.
Około 2 miesiące przed infuzją Zynteglo	Zostają pobrane komórki macierzyste.	W celu przygotowania leku Zynteglo i w celu wykorzystania jako komórki zastępcze, jeśli okażą się one potrzebne.
Co najmniej 6 dni przed infuzją Zynteglo	W szpitalu będzie podawany lek chemioterapeutyczny przez 4 dni.	W celu przygotowania szpiku kostnego na leczenie lekiem Zynteglo.
Rozpoczęcie leczenia lekiem Zynteglo	Lek Zynteglo podany zostanie do żyły za pomocą kroplówki (w drodze infuzji). Lek zostanie podany w szpitalu, a podawanie leku z każdego worka infuzyjnego nie będzie trwać dłużej niż 30 minut. Liczba worków infuzyjnych będzie różna u każdego pacjenta.	W celu dodania komórek macierzystych zawierających funkcjonalne kopie genu beta-globiny do szpiku kostnego.
Po infuzji Zynteglo	Pobyt w szpitalu przez ok. 3-6 tygodni,	Aby dojść do siebie i być monitorowanym do czasu, aż lekarz upewni się, że opuszczenie szpitala jest bezpieczne.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych leku Zynteglo są związane z mobilizacją i pobraniem komórek macierzystych lub z lekiem chemioterapeutycznym stosowanym w celu przygotowania szpiku kostnego do leczenia lekiem Zynteglo.

Należy omówić z lekarzem możliwe działania niepożądane związane z mobilizacją i lekiem chemioterapeutycznym. Należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dla tych leków.

Mobilizacja i pobranie komórek macierzystych

Większość z działań niepożądanych występuje w ciągu mobilizacji i pobrania komórek macierzystych lub w ciągu kilku dni po nim, lecz mogą one również wystąpić później. Należy natychmiast powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli działania niepożądane staną się nasilone lub poważne.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- niski poziom płytek krwi, który może obniżać krzepliwość krwi
- ból kości
- brak czucia i ból dłoni i stóp
- mdłości (nudności)
- ból głowy
- niski poziom wapnia we krwi

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- krwawienie
- niski poziom tlenu we krwi
- niskie ciśnienie krwi
- ból brzucha
- ból pleców
- ból kości lub mięśni
- uczucie dyskomfortu lub ból w klatce piersiowej
- inne bóle
- pobudzenie
- nieprawidłowe wyniki badania krwi (obniżenie poziomu magnezu i potasu, zbyt wysoki poziom cytrynianów lub wzrost poziomu białych krwinek)
- nieprawidłowy rytm serca
- zasinienie, krwawienie lub ból w miejscu wprowadzenia cewnika lub w miejscu wstrzyknięcia
- reakcja w miejscu wkłucia
- zasinienie
- zawroty głowy, zmęczenie
- dyskomfort w obrębie głowy
- nadmierna potliwość
- choroba grypopodobna
- opuchlizna ust
- mrowienie lub brak czucia w dłoniach lub stopach lub ustach
- gorączka
- wysypka
- powiększona śledziona, co może wywołać ból w lewej części nadbrzusza lub w lewym ramieniu
- wymioty

Lek chemioterapeutyczny

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią następujące działania niepożądane po otrzymaniu leku chemioterapeutycznego. Te działania niepożądane zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni i tygodni po podaniu leku chemioterapeutycznego, jednak mogą się one również rozwinąć dużo później.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- Ból w górnej części brzucha pod żebrami, żółte zabarwienie oczu lub skóry, szybki przyrost wagi, opuchlizna ramion, nóg i brzucha oraz trudności z oddychaniem. Mogą to być oznaki poważnej choroby wątroby – choroby zarostowej żył.
- Przedłużające się krwawienie lub krwawienie bez urazu, np. krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

Inne możliwe działania niepożądane

Należy natychmiast powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli działania niepożądane staną się nasilone lub poważne.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- niski poziom czerwonych lub białych krwinek, czasami z gorączką
- wzrost poziomu pewnych enzymów we krwi, co może wskazywać na problemy z wątrobą
- niski poziom płytek krwi, który może obniżać krzepliwość krwi
- nietypowe wypadanie lub przerzedzanie się włosów
- ból żołądka, zatwardzenie, rozwolnienie
- mdłości (nudności), wymioty
- gorączka
- ból w jamie ustnej
- zapalenie gardła

- ciemne plamy na skórze
- ból w rejonie odbytu
- trudności ze spaniem
- osłabienie łaknienia
- ból głowy
- zmęczenie
- swędzenie skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- zagrażająca życiu reakcja zapalna na zakażenie wraz z niską liczbą białych krwinek
- niewydolność serca
- zakażenia, które mogą wywoływać uczucie ciepła, dreszcze lub pocenie się
- masy w płucach
- powiększony brzuch
- powiększona wątroba
- trudności z oddychaniem
- ból brzucha
- krwawienie lub zasinienie
- krew w moczu
- zażółcenie oczu lub skóry
- naderwanie tkanki wyściełającej odbytu
- zawroty głowy lub poczucie braku równowagi lub wrażenie, że pokój wiruje
- problemy z pamięcią
- lęk
- dodatni wynik testu na grzyby *Aspergillus* (choroba płuc powodowana przez grzyby)
- zmiany i nieprawidłowości rytmu serca
- ból, w tym ból pleców, kości, skóry, kończyn, odbytu lub mięśni
- drożdżycza pochwy
- zgaga
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- kamica żółciowa
- kaszel
- nieprawidłowy zmysł smaku lub utrata smaku
- trudności z przełykaniem
- opuchlizna twarzy
- uczucie zimna
- nadmiar wody w organizmie
- zapalenie lub infekcja mieszków włosowych
- obniżenie prędkości z jaką powietrze opuszcza płuca
- dyskomfort w żołądku z mdłościami i wymiotami
- zapalenie przewodu pokarmowego
- choroba dziąseł
- hemoroidy
- czkawka
- niskie ciśnienie krwi
- niska temperatura ciała
- niski poziom tlenu we krwi
- ból jamy ustnej, gardła lub krtani (strun głosowych)
- brak energii
- nieregularne miesiączki
- utrata funkcji lub zaburzenia funkcji jajników lub jąder
- przedwczesna menopauza
- plamy na skórze spowodowane przez krwawienie podskórne
- skóra odbarwiona, z przebarwieniami lub o ciemniejszy lub jaśniejszym odcieniu niż zwykle.

- płyn w płucach lub przy płucach
- uderzenia gorąca
- zmniejszona częstotliwość oddawania moczu
- sucha, swędząca skóra
- suche usta
- wysypka, czasami ze zmianami skórnymi lub z ropą
- zapalne zmiany skórne
- otarcia/zadrapania skóry
- zaburzenia czynności gruczołów potowych
- reakcja na transfuzję
- zmniejszenie masy ciała
- nieprawidłowe wskaźniki czynności wątroby
- podwyższone stężenie hemoglobiny w komórkach
- zmiany poziomu magnezu, wapnia, potasu, fosforanów, albuminy, białka i sodu we krwi
- podwyższone wskaźniki stanu zapalnego w badaniu krwi
- zbyt wysoki poziom kwasów w organizmie, które nie są usuwane przez nerki
- wzrost lub spadek poziomu białych krwinek
- niska liczba niedojrzałych (nie w pełni rozwiniętych) czerwonych krwinek
- wzrost poziomu hormonów żeńskich
- spadek poziomu testosteronu

Zynteglo

Większość działań niepożądanych występuje w ciągu leczenia lekiem Zynteglo lub w ciągu kilku dni po nim, lecz mogą one również wystąpić później. Należy natychmiast powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli działania niepożądane staną się nasilone lub poważne.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- ból żołądka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- niski poziom płytek krwi, który może obniżać krzepliwość krwi
- niski poziom białych krwinek
- duszności
- ból w klatce piersiowej nie spowodowany problemami z sercem
- uderzenia gorąca (zaczzerwienienie i ciepłota skóry)
- ból nóg

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zynteglo

Te informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy.

Ten lek będzie podawany przez wykwalifikowanego lekarza, który odpowiada za prawidłowe przechowywanie leku przed i w trakcie użytkowania oraz za jego prawidłową utylizację.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pojemnika zewnętrznego i etykiecie worka infuzyjnego.

Przechowywać w temperaturze $\leq -140^{\circ}\text{C}$ przez okres maksymalnie jednego roku. Nie rozmrażać produktu, dopóki nie będzie gotowy do użycia. Po rozmrożeniu lek należy przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C) i należy go zużyć w ciągu 4 godzin.

Ten lek zawiera genetycznie zmodyfikowane komórki. Niezużyty lek należy zutylizować zgodnie z lokalnymi wymogami dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zynteglo

- Substancją czynną w leku Zynteglo są komórki macierzyste krwi pacjenta zawierające funkcjonalne kopie genu beta-globiny, których poziom można zmierzyć w krwi. Stężenie wynosi $1,2\text{--}20 \times 10^6$ komórek $\text{CD}34^+$ (komórek macierzystych krwi) w mililitrze.
- Innymi składnikami leku są roztwór stosowany do zachowania zamrożonych komórek i sodu chlorek. Patrz punkt 2, Zawartość sodu.

Jak wygląda lek Zynteglo i co zawiera opakowanie

Zynteglo to dyspersja klarowna do lekko mętnej, bezbarwna do żółtej lub różowej, dostarczana w jednym lub większej liczbie przezroczystych worków infuzyjnych, zapakowanych pojedynczo w przezroczysty worek wewnątrz zamkniętego metalowego pojemnika.

Na każdym worku infuzyjnym i na każdym metalowym pojemniku jest nadrukowane imię i nazwisko pacjenta, data urodzenia oraz zakodowane informacje identyfikujące.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Wytwórca

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Deutschland

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

Italia

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

Ελλάδα/ Κύπρος

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

Nederland

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

France

bluebird bio (France) SAS
Tél: +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510)

United Kingdom

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu> <oraz na stronie internetowej {nazwa urzędu kraju członkowskiego (link do strony)}>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek Zynteglo jest wysyłany z zakładu produkcyjnego do ośrodka przechowywania infuzji w kriogenicznym pojemniku transportowym, który może zawierać wiele metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda metalowa kasetka zawiera jeden worek infuzyjny z lekiem Zynteglo. Jeden pacjent może mieć wiele worków infuzyjnych. Worki infuzyjne należy przechowywać wewnątrz metalowej kasety, dopóki nie będą gotowe do rozmrożenia i użytku.

Należy sprawdzić, czy na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych znajduje się nazwa Zynteglo. Przed infuzją sprawdzić, czy tożsamość pacjenta jest zgodna z niepowtarzalnym identyfikatorem pacjenta znajdującym się na worku infuzyjnym/workach infuzyjnych i metalowej kasecie/metalowych kasetach. Sprawdzić wszystkie worki infuzyjne oraz potwierdzić, że termin ważności każdego worka infuzyjnego z Zynteglo nie upłynął, korzystając z załączonego arkusza informacyjnego dotyczącego serii.

Każdy worek infuzyjny należy skontrolować pod kątem naruszenia integralności przed rozmrożeniem i przeprowadzeniem infuzji. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi i natychmiast skontaktować się z firmą bluebird bio.

Lek Zynteglo przeznaczony jest wyłącznie do autologicznego zastosowania.

Po delikatnym wyjęciu worka z zewnętrznego metalowego pojemnika lek Zynteglo należy rozmrozić w temperaturze 37°C w kąpeli wodnej lub kąpeli suchej przez ok. 2-4 minut. Leku nie należy nadmiernie rozmrażać. Lek nie należy pozostawiać bez nadzoru, nie należy również zanurzać portów infuzyjnych, jeśli rozmrażanie zachodzi w kąpeli wodnej. Po rozmrożeniu delikatnie wymieszać lek, masując worek infuzyjny, dopóki jego zawartość nie stanie się jednolita. Odsłonić sterylny port na worku infuzyjnym poprzez oderwanie ochronnej osłony znajdującej się na porcie. Należy uzyskać dostęp do worka infuzyjnego i wykonać infuzję zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej obowiązującymi w ośrodku podania produktu. Nie stosować wbudowanego filtra krwi ani pompy infuzyjnej. Nie pobierać próbek, nie zmieniać ani nie napromieniowywać leku.

Zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać za pomocą infuzji dożylniej w ciągu mniej niż 30 minut. W przypadku dostarczenia więcej niż jednego worka infuzyjnego, zawartość każdego worka infuzyjnego należy podać w całości przed rozmrożeniem i podaniem kolejnego worka.

Leku Zynteglo nie należy ponownie zamrażać. Należy wykonać infuzję możliwie jak najprędzej i nie później niż 4 godziny po rozmrożeniu.

Należy przepłukać lek Zynteglo pozostający w worku infuzyjnym oraz wszelkich przewodach co najmniej 50 ml 0,9% roztworu sodu chlorku, aby zapewnić podanie pacjentowi możliwie jak największej liczby komórek.

Ten lek zawiera modyfikowane genetycznie komórki. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi obowiązujących w przypadku tego typu leku.

Pracownicy służby zdrowia mający kontakt z lekiem Zynteglo powinni podejmować standardowe środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i okularów ochronnych) w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Powierzchnie robocze oraz materiały, które mogły mieć kontakt z Zynteglo należy odkazić wirusobójczym środkiem dezynfekcyjnym zgodnie z instrukcją producenta.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu