

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1. Splošen opis

Zdravilo Zynteglo (betibeglogene autotemcel) je gensko modificirana obogatena populacija avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira gen za β^{A-T87Q} -globin.

2.2. Kakovostna in količinska sestava

Pripravljeno zdravilo je sestavljeno iz ene ali več infuzijskih vrečk, ki vsebujejo disperzijo 1,2–20 × 10⁶ celic/ml, raztopljenih v kriokonzervativni raztopini. Vsaka infuzijska vrečka vsebuje približno 20 ml zdravila Zynteglo.

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

Pomožna snov z znanim učinkom

En odmerek vsebuje 391–1564 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzija za infundiranje.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

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

4.2. Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

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

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

Mobilizacija in afereza

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

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

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

Postopek pred zdravljenjem

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

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

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

Uporaba zdravila Zynteglo

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

Po uporabi zdravila Zynteglo

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

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

Posebne populacije

Starejši

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

Okvara ledvic

Zdravila Zynteglo niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic. Bolnike je treba oceniti za okvaro ledvic, opredeljeno kot očistek kreatinina ≤ 70 ml/min/1,73 m², da se potrdi primernost presaditve HSC. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Način uporabe

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

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

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

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

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

4.3. Kontraindikacije

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Predhodno gensko zdravljenje s HSC.

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

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno celično zdravljenje. Z namenom zagotavljanja sledljivosti zdravila je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti za obdobje 30 let.

Splošno

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

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

Zdravilo Zynteglo je namenjeno izključno avtologni uporabi in se ga ne sme dajati drugim bolnikom. Preverite, ali se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski/-ih vrečki/-ah in kovinskih kasetah zdravila Zynteglo. Zdravila Zynteglo ne infundirajte, če se informacije na nalepki na infuzijski/-h vrečki/-ah ali kovinski/-h kaseti/-ah, specifičnih za bolnika, ne ujemajo z bolnikom, ki bo zdravilo prejel.

Tveganja, povezana s TDT in prenasičenostjo z železom

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

Tveganje za insercijsko onkogenezo

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

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

Serološko testiranje

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

Vpliv na rezultate testiranja za virus HIV

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

Odpoved presadka, merjena z vsaditvijo nevtrofilcev

Zdravljenje z zdravilom Zynteglo vključuje infuzijo in vsaditev celic CD34⁺ HSC, ki so bile gensko spremenjene *ex vivo* z LVV. V kliničnih preskušanjih so vsi bolniki uspešno prestali vsaditev kostnega mozga, merjeno z vsaditvijo nevtrofilcev (N=45). Do vsaditve nevtrofilcev je mediano (min, maks) prišlo po 21,0 (13, 38) dneh po infundiranju zdravila. Neuspešna vsaditev nevtrofilcev je kratkotrajno, vendar potencialno zelo nevarno tveganje, definirano kot nezmožnost doseči 3 zaporedne absolutne vrednosti nevtrofilcev (ANC) ≥ 500 celic/ μ l, pridobljene ob različnih dneh do 43. dneva po infuziji zdravila Zynteglo. Bolniki z neuspešno vsaditvijo nevtrofilcev morajo prejeti rešilno zdravljenje z dodatno zbranimi matičnimi celicami (glejte poglavje 4.2).

Zapoznala vsaditev trombocitov

Vsaditev trombocitov je opredeljena kot 3 zaporedne vrednosti trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$, pridobljene ob različnih dneh po infuziji zdravila Zynteglo, in brez transfuzije trombocitov, aplicirane 7 dni neposredno pred obdobjem ocenjevanja in med njim. Bolniki s TDT, zdravljeni z zdravilom Zynteglo, ki so dosegli vsaditev trombocitov, je v kliničnih preskušanjih (N=45) do vsaditve trombocitov prišlo mediano (min.; maks.) po 42,0 (19; 191) dneh. Med pojavnostjo krvavitev in zapoznalo vsaditvijo trombocitov niso opazili povezave. Bolnike je treba obvestiti o možnosti krvavitev, dokler ni dosežena obnova trombocitov. Bolnike je treba spremljati zaradi trombocitopenije in krvavitve v skladu s standardnimi smernicami. Po medicinski presoji je treba spremljati število trombocitov, dokler nista doseženi vsaditev in obnova trombocitov. O spremljanju števila krvnih celic in drugih primernih testih je treba razmisliti takrat, kadar klinični simptomi nakazujejo krvavitve.

Uporaba protiretrovirusnih zdravil in hidroksisečnine

Bolniki ne smejo jemati protiretrovirusnih zdravil ali hidroksisečnine vsaj en mesec pred mobilizacijo ter do vsaj 7 dni po infuziji zdravila Zynteglo (glejte poglavje 4.5). Če bolnik potrebuje protiretrovirusna zdravila zoper profilakso HIV, je treba zdravljenje z zdravilom Zynteglo, vključno z mobilizacijo in aferezo celic CD34⁺ prek infundiranja zdravila Zynteglo, preložiti, dokler okužbe s HIV ni mogoče ustrežno izključiti v skladu z lokalnimi smernicami testiranja za HIV.

Vsebnost natrija

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

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

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

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

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

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

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

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

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

Dojenje

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

Zdravila Zynteglo ni dovoljeno dajati doječim materam.

Plodnost

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

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

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zynteglo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Upoštevati je treba vpliv mobilizacijskih sredstev in sredstev za mieloablacijsko kondicioniranje na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Zynteglo je bilo ocenjena pri 45 bolnikih s TDT. Edini resni neželeni učinek, pripisan zdravilu Zynteglo, je bila trombocitopenija (2,42 %). Glede na majhno populacijo bolnikov in velikost kohort neželeni učinki v spodnji preglednici ne zagotavljajo celotnega pogleda na naravo in pogostnost teh dogodkov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in konvenciji za pogostnost pojavljanja. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Preglednica 1 Neželeni učinki, ki so pripisani mobilizaciji/aferezi

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 10 %)	Pogosti (≥ 1 % – < 10 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	splenomegalija, levkocitoza
Presnovne in prehranske motnje	hipokalcemija	hipokaliemija, hipomagneziemija
Psihiatrične motnje		agitacija
Bolezni živčevja	glavobol, periferna senzorična nevropatija	omotica, nelagodje v glavi, parestezija
Srčne bolezni		srčna undulacija
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hipoksija, epistaksa
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, otekle ustnice, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, oralna parestezija
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v kosteh	bolečine v hrbtu, mišično-skeletno nelagodje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, gripi podobna bolezen, nelagodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, reakcija na mestu injiciranja, krvavitev na mestu katetra, modrica na mestu katetra, modrica na mestu injiciranja, utrujenost, bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem, bolečina na mestu katetra, bolečina na mestu injiciranja, bolečina na mestu preboda, bolečina

Preiskave		zmanjšana raven magnezija v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		citratna toksičnost, kontuzija, bolečina ob postopku

Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so pripisani mieloablativnem postopku

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 10\%$)	Pogosti ($\geq 1\% - < 10\%$)
Infekcijske in parazitske bolezni		nevtropenična sepsa, sistemska infekcija, infekcija s stafilokoki, pljučnica, infekcija spodnjih dihal, infekcija sečil, infekcija sluznice, celulitis, vaginalna infekcija, pustularni izpuščaj, folikulitis, gingivitis, vulvovaginalna kandidiaza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija	limfopenija, levkocitoza, zmanjšano število monocitov, nevtrofilija, zvečana povprečna koncentracija hemoglobina v celicah
Bolezni endokrinega sistema		primarni hipogonadizem
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	hipokalcemija, hipokaliemija, metabolna acidoza, tekočinska preobremenjenost, zastajanje tekočine, hipomagneziemija, hiponatriemija, hipofosfatemija, hiperfosfatemija
Psihiatrične motnje	nespečnost	tesnoba
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, letargičnost, disgevizija, asgevizija, motnje spomina
Očesne bolezni		krvavitev očesne veznice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica
Srčne bolezni		Kongestivno srčno popuščanje, atrijska fibrilacija
Žilne bolezni		hipotenzija, hematoma, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringealno vnetje	hipoksija, tvorbe v pljučih, dispneja, plevralna efuzija, piskanje, sindrom kašlja zgornjih dihal, kašelj, laringealna bolečina, kolcanje, orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	stomatitis, bruhanje, navzea, driska, krvavitev dlesni, konstipacija, bolečine v trebuhu, analno vnetje	analna krvavitev, gastritis, vnetje prebavil, abdominalna distenzija, bolečine v zgornjem delu trebuha, analna fisura, dispepsija, disfagija, ezofagitis, hemoroidi, proktalgija, suhe ustnice
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	veno-okluzivna jetrna bolezen, zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni aspartat-	holecistitis, holecistiaza, hepatomegalija, zlatenica, zvišanje ravni transaminaze,

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 10 %)	Pogosti (≥ 1% – < 10 %)
	aminotransferaze, zvišanje ravni bilirubina v krvi	zvišanje ravni gama-glutamyltransferaze
Bolezni kože in podkožja	alopecija, pruritus, hiperpigmentacija kože	petehije, ekhimoza, bolečine kože, tipna purpura, motnje pigmentacije, generalizirani pruritus, purpura, motnja žlez znojnic, urtikarija, suha koža, izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v kosteh, mialgija, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil		Hematurija, polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk	vaginalna krvavitev	odpoved jajčnikov, neredna menstruacija, prezgodnja menopavza, zvišana raven folikle stimulirajočega hormona v krvi, zmanjšana raven testosterona v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, utrujenost, vnetje sluznice	obrazni edem, hipotermija, občutek mraženja, bolečina, kseroza
Preiskave		zvišana vrednost C-reaktivnega proteina, pozitiven test na Aspergillus, zmanjšana raven kalija v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšana raven alkalne fosfataze v krvi, zmanjšana raven magnezija v krvi, zmanjšan pretok forsiranega zraka med izdihom, zmanjšana raven skupnih beljakovin, zmanjšana raven albumina v krvi, zmanjšano število retikulocitov, zmanjšan odstotek retikulocitov
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo, kožna abrazija

Preglednica 3. Neželeni učinki, ki so pripisani zdravilu Zynteglo

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitev

Krvavitev je možni zaplet trombocitopenije, ki sledi mieloablativnem postopku in zdravljenju z zdravilom Zynteglo. Večina poročenih dogodkov krvavitv ni bila resnih. Tveganje krvavitve obstaja pred vsaditvijo trombocitov in se lahko nadaljuje po vsaditvi trombocitov pri bolnikih, ki imajo še naprej trombocitopenijo.

Po vsaditvi trombocitov se je pri vseh bolnikih ohranila raven trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$. Mediana (min.; maks.) časa do nepodprtega števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ in $\geq 100 \times 10^9/l$ je bila 51 (20, 268) dni (N=45) oz. 63,5 (20, 1231) dni (N=42) (glejte poglavje 4.4. za smernice o spremljanju in obravnavi trombocitov).

Jetrna vensko-okluzivna bolezen

Resen dogodek jetrne vensko-okluzivne bolezni se je pojavil pri 11,1 % bolnikov po mieloablativnem postopku; 80 % teh bolnikov ni prejelo profilakse za jetrno vensko-okluzivno bolezen. Vsi bolniki, ki so imeli jetrno vensko-okluzivno bolezen, so se zdravili z defibrotidom in okrevali. Pri bolnikih s TDT je lahko po mieloablativnem postopku tveganje za jetrno vensko-okluzivno bolezen večje kot pri drugih populacijah bolnikov.

Reakcije, povezane z infundiranjem zdravila Zynteglo

Premediciranje za reakcije, povezane z infundiranjem, so obvladovali glede na presojo zdravnika. Reakcije, povezane z infundiranjem zdravila Zynteglo, so opazili pri 13,3 % bolnikov, pojavile pa so se na dan infundiranja zdravila Zynteglo. Vse reakcije so izzvenele, večina dogodkov pa je bila blagih. Dogodki so vključevali bolečine v trebuhu pri 11,1 %, dispnejo pri 2,2 %, vročinske oblike pri 2,2 % in bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem, pri 2,2 % bolnikov.

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9. Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druge hematološke učinkovine, oznaka ATC: B06AX02

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Vsi bolniki s TDT z genotipom, ki ni genotip β^0/β^0 , ki so prejeli zdravilo Zynteglo in bili deležni vsaj 3-mesečnega nadaljnega spremljanja, so proizvedli HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212). Pri bolnikih, ki so bili deležni vsaj 6-mesečnega nadaljnega spremljanja, se je vrednost HbA^{T87Q} običajno enakovredno poveševala po infuziji zdravila Zynteglo in se stabilizirala približno 6. mesec. Bolniki so imeli 6. mesec mediano (min.; maks.) vrednost HbA^{T87Q} 4,901 (1,03; 9,59) g/dl v študijah faze I/II (N=14, HGB-204 in HGB-205) in 9,409 (3,35; 10,60) g/dl v potekajočih študijah faze III (N=16, HGB-207 in HGB-212).

Vrednost HbA^{T87Q} je na splošno ostala stabilna do 24. meseca, z mediano (min.; maks.) 6,444 (1,10; 10,13) g/dl v zaključnih študijah faze I/II (N=14, HGB-204 in HGB-205) in 8,766 (0,89; 11,40) g/dl v tekočih študij faze III (N=3, HGB-207). HbA^{T87Q} še naprej kaže stabilno stanje pri spremljanju v 60. mesecu, pri čemer se je kazala stabilna integracija gena za β^{A-T87Q} -globin v dolgoročnih celicah HSC in stabilno izražanje gena za β^{A-T87Q} -globin v celicah eritroidne linije.

Klinična učinkovitost

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

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

Študija	Skupno število bolnikov (mladi odrasli/mladostniki)	Starost (leta) mediana (min, maks)	Volumen transfuzije pred obravnavo (ml/kg/leto) mediana (min, maks)	Pogostnost transfuzij pred obravnavo (število/leto) mediana (min, maks)
HGB-205	4 (2)	mladi odrasli/mladostniki*	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)	odrasli/mladostniki*	175,51 (170,7; 209,6)	21,50 (17,5; 39,5)

* Starostno obdobje ni navedeno z namenom zaščite identitete bolnikov.

Beta talasemija, ki zahteva transfuzijo (TDT)

Bolniki so bili obravnavani kot odvisni od transfuzije, če so imeli anamnezo transfuzije vsaj 100 ml celic RBC/kg/leto ali ≥ 8 transfuzij celic RBC na leto v 2 letih pred vključitvijo v študijo. V kliničnih študijah so bolniki prejeli mediano (min.; maks.) količine transfuzije rdečih krvnih celic 175,74 (138,8; 251,3) ml/kg/leto in mediano (min.; maks.) 14,75 (10,0; 39,5) transfuzij rdečih krvnih celic na leto.

Mladostniki so bili izključeni iz študij faze III, če so imeli znanega in razpoložljivega darovalca HSC z ujemajočim antigenom HLA. Mediana (min.; maks.) starosti udeležencev v študijah je bila 19,0 (12; 34) let, 56,3 % je bilo žensk, 59,4 % Azijcev in 40,6 % belcev. Vsi bolniki so imeli stanje zmogljivosti po lestvici Karnofsky/Lansky ≥ 80 in večina (18/32; 56,3 %) je imela status zmogljivosti 100 ob izhodišču. Vrednost T2* srca ob izhodišču je bila >20 msek. Mediana (min; maks) feritina v serumu ob izhodišču je bila 3778,7 (784; 22517) pmol/l in mediana (min; maks) koncentracija železa v jetrih je bila 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilizacija in afereza

Vsi bolniki so pred postopkom afereze prejeli G-CSF in pleriksafor za mobilizacijo matičnih celic. Načrtovani odmerek G-CSF je bil 10 $\mu\text{g/kg/dan}$ pri bolnikih s vranico in 5 $\mu\text{g/kg/dan}$ pri bolnikih brez vranice, bolniki pa so ga prejeli zjutraj 1. do 5. dan mobilizacije. Načrtovani odmerek pleriksaforja je bil 0,24 mg/kg/dan, bolniki pa so ga prejeli zvečer 4. in 5. dan mobilizacije. Če je bil potreben tretji dan odvzema, je bil odmerek pleriksaforja in G-CSF podaljšán do 6. dne. Odmerek G-CSF je bil zmanjšán za polovico, če je bilo število belih krvničk (WBC) pred dnem afereze $> 100 \times 10^9/\text{l}$. Za večino bolnikov je bilo zbrano najmanjše število celic CD34⁺ za izdelavo zdravila Zynteglo z enim ciklom mobilizacije in aferezo.

Postopek pred zdravljenjem

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

Mediana (min.; maks.) odmerka busulfana je bila 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dan (N=32). $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$ je bila izmerjena 1. dan in je dala podatke za odmerek 3. dne; mediana (min.; maks.) ocenjene dnevne vrednosti AUC je bila 4394,5 (3030; 9087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N=32). Vsi bolniki z genotipi, ki ni genotip β^0/β^0 , so bili pred začetkom odmerjanja busulfana deležni protiepileptične profilakse z učinkovinami, ki niso bile fenitoin.

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

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

Dajanje zdravila Zynteglo

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

Po dajanju zdravila Zynteglo

Skupno 31,1 % bolnikov (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) je 21 dni po infuziji zdravila Zynteglo prejelo G-CSF. V študijah faze III pa uporaba G-CSF ni bila priporočena 21 dni po infuziji zdravila Zynteglo.

Študiji HGB-204 in HGB-205

HGB-204 in HGB-205 sta bila nezaslepljeni 24-mesečni študiji faze I/II z eno skupino bolnikov, ki sta vključevali 22 bolnikov s TDT, ki so se zdravili z zdravilom Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), od katerih je bilo 14 bolnikov z genotipom, ki ni genotip β^0/β^0 (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205), in 8 bolnikov z genotipom β^0/β^0 v študiji HGB-204. Vsi bolniki so zaključili študiji HGB-204 in HGB-205 ter so se vključili v dolgoročno spremljanje v študiji LTF-303. Mediano (min.; maks.) trajanje spremljanja bolnikov z genotipom, ki ni β^0/β^0 je bilo 44,63 (35,8; 61,3) mesecev. Vsi bolniki so bili pri zadnjem spremljanju še živi.

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

Vsi bolniki, ki so kadar koli dosegli TI, so TI v 36. mesecu ohranili, z min. oz. maks. trajanjem TI 28,3+ oz. 57,6+ mesecev (N=11). Mediana časa (min.; maks.) do zadnje transfuzije RBC je bila 0,46 (0,2; 5,8) mesecev po infuziji zdravila Zynteglo.

Pri 3 bolnikih, ki niso dosegli TI, so na pregledih od 6. do 24. meseca opazili zmanjšanje potrebne količine transfuzije za 100 %, 86,9 % in 26,8 % ter pogostnosti transfuzij za 100 %, 85,3 % in 20,7 % v primerjavi z njihovimi transfuzijami RBC pred študijo. Zmanjšanje volumna in pogostnosti je bilo ohranjeno pri zadnjem spremljanju v okviru študije LTF-303.

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

Po infuziji zdravila Zynteglo so kelacijo železa pri bolnikih uravnavali zdravniki po lastni presoji. Od 14 bolnikov z genotipom, ki ni genotip β^0/β^0 , zdravljenih v HGB-204 in HGB-205, ki so končali 6. mesec, je 9 bolnikov (64,3 %) ob zadnjem spremljanju poročalo o stalni uporabi železovih kelatov. Preostalih pet bolnikov (35,7 %) je prekinilo s kelacijo železa, od tega so štirje bolniki (28,6 %) prenehali s kelacijo za vsaj 6 mesecev z mediano (min.; maks.) časa od prekinitve kelacije do zadnjega spremljanja 26,40 (11,5; 42,2) mesecev za te štiri bolnike. Poleg tega so od 14 zdravljenih bolnikov trije bolniki v HGB-205 (21,4 %) prejeli oskrbo s flebotomijo za odstranitev železa. Od 11 bolnikov, ki so dosegli TI, so štirje bolniki (36,4 %) prenehali s kelacijo za vsaj 6 mesecev, trije bolniki (27,3 %) pa so prejeli oskrbo s flebotomijo.

48 mesecev po infundiranju zdravila Zynteglo bolnikom, ki so dosegli TI, je bila mediana zmanjšanja (min, maks) ravni feritina v serumu od izhodišča 70,00 % (39,2; 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205). Mediano zmanjšanje vsebnosti železa v jetrih od izhodišča je bilo 62,50 %, z razponom od zmanjšanja za 83,3 % do povečanja za 269,2 % (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Študiji HGB-207 in HGB-212

HGB-207 in HGB-212 sta potekajoči, nezaslepljeni 24-mesečni študiji faze III z eno skupino bolnikov, v kateri naj bi se vključilo približno 39 odraslih bolnikov, mladostnikov in otrok s TDT

(N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), od katerih je 29 bolnikov z genotipom, ki ni β^0/β^0 genotip (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212), in 10 bolnikov z genotipom β^0/β^0 v študiji HGB-212. Ti študiji se izvajata z izboljšano transdukcijo v primerjavi s študijami faze I/II, kar pripelje do višjega povprečnega števila funkcionalnih kopij transgena (β^{A-T87Q} -globin), integriranega v avtologne celice CD34⁺. 18 odraslih in mladostnikov s TDT in genotipom, ki ni β^0/β^0 genotip, se je zdravilo z zdravilom Zynteglo v študijah faze III (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212), mediano (min.; maks.) trajanje njihovega spremljanja pa je bilo 15,92 (5,6; 26,3) mesecev. Vsi bolniki so bili pri zadnjem spremljanju še živi.

Primarni izid je bila neodvisnost od transfuzije (TI – transfusion independence) po 24. mesecu, definirana kot obtežena povprečna vrednost Hb ≥ 9 g/dl brez transfuzij RBC za neprekinjeno obdobje ≥ 12 mesecev kadar koli med študijo po infuziji zdravila Zynteglo. Deset bolnikov je mogoče ovrednotiti za oceno TI. Pri tem je 9/10 bolnikov (90,0 %, 95-odstotni interval zaupanja 55,5–99,7 %) doseglo TI pri zadnjem spremljanju. Pri teh 9 bolnikih je povprečna (min.; maks.) obtežena povprečna vrednost Hb med TI znašala 12,22 (11,4; 12,8) g/dl (tabela 5).

Vsi bolniki, ki so dosegli TI, so ohranili TI z min.; maks. trajanjem TI 12,1+ 21,3+ mesecev (N=9). Mediana časa (min.; maks.) do zadnje transfuzije RBC je bila 1,08 (0,5; 2,2) mesecev po infuziji zdravila Zynteglo.

Pri edinem bolniku, ki TI ni dosegel, so opazili zmanjšanje potrebne količine transfuzije za 51,5 % in zmanjšanje za 43,4 % pri pogostosti infuzije od 12. meseca do 24. meseca za študijo v primerjavi z vrednostmi za transfuzijo RBC pred študijo.

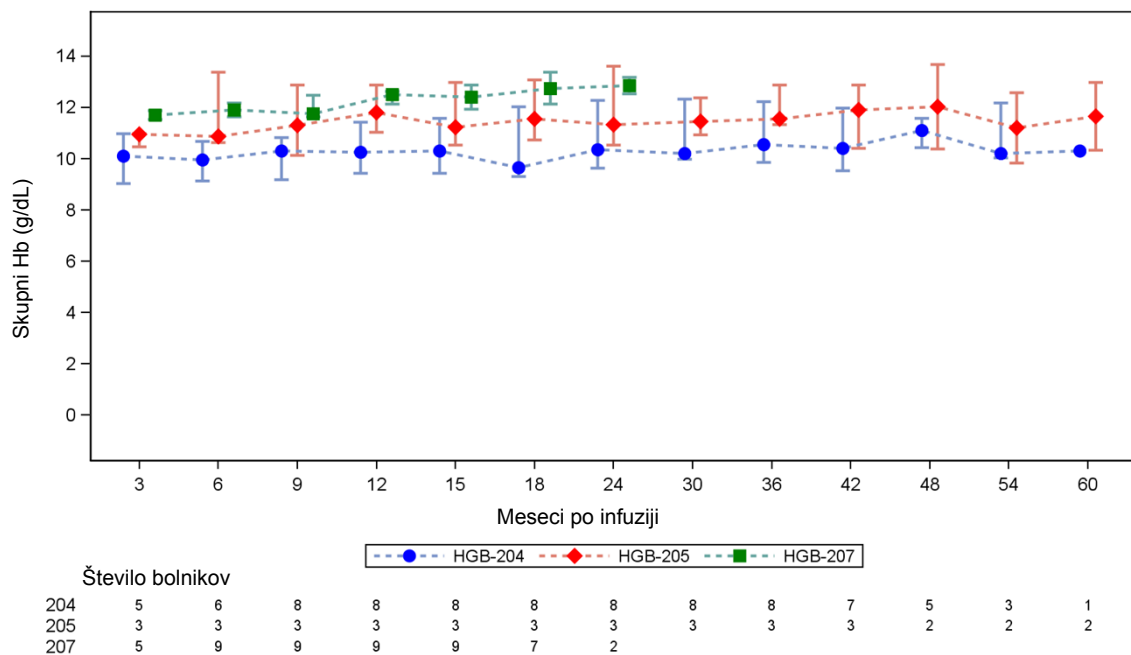
Mediana (min.; maks.) skupnega Hb v 6. mesecu pri bolnikih, ki niso prejeli transfuzije v predhodnih 60 dneh, je znašala 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N=18). Skupni Hb je v 24. mesecu ostal stabilen z mediano (min.; maks.) 12,85 (12,5; 13,2) g/dl (N=2).

Po infuziji zdravila Zynteglo so kelacijo železa pri bolnikih uravnavali zdravniki po lastni presoji. Od 18 bolnikov z genotipom, ki ni β^0/β^0 , zdravljenih v študiji HGB-207 in HGB-212, ki so končali 6. mesec, je pet bolnikov ob zadnjem spremljanju poročalo o stalni uporabi železovih kelatov. Preostalih 13 bolniki (72,2 %) je prekinilo s kelacijo železa, pri tem je 9 bolnikov (50,0 %) prenehalo s kelacijo za vsaj 6 mesecev z mediano (min.; maks.) časa od prekinitve kelacije do zadnjega spremljanja 16,89 (6,9; 25,4) mesecev za teh 9 bolnikov. Poleg tega je od 18 zdravljenih bolnikov pet bolnikov v HGB-207 (27,8 %) prejelo oskrbo s flebotomijo za odstranitev železa. Od 9 bolnikov, ki so dosegli TI, je šest bolnikov (66,7 %) prenehalo s kelacijo za vsaj 6 mesecev, dva bolnika (22,2 %) pa sta prejela oskrbo s flebotomijo.

Izvedli so raziskovalne analize za oceno izvenelosti dizeritropoeze, osnovna patofiziološka značilnost TDT v kostnem mozgu. Biopsije kostnega mozga, odvzete pred zdravljenjem, so bile skladne z diagnozo TDT, vključno z nizkim razmerjem mieloid/eritroid (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212), kar kaže na eritroidno hiperplazijo. Od 9 bolnikov, ki so dosegli TI in so pridobili oceno kostnega mozga v 12. mesecu, so se razmerja mieloid/eritroid povečala v razponu od mediane (min.; maks.) 0,2 (0,1 do 0,7) ob izhodišču do mediane (min.; maks.) 0,83 (0,6 do 1,9) 12. mesec po infundiranju zdravila Zynteglo, kar kaže, da zdravilo Zynteglo izboljša eritropoezo pri bolnikih s TDT.

Skupni rezultati

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



Vrstice predstavljajo interkvartilne razpone.

Skupni Hb predstavlja tiste brez akutnih ali kroničnih transfuzij rdečih krvnih celic (RBC) v 60 dneh pred datumom merjenja.

Preglednica 5 Izidi učinkovitosti za bolnike s TDT in genotipom, ki ni β^0/β^0 genotip, zdravljenih z zdravilom Zynteglo (študije HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA ^{T87Q} pri 6. mesecih (g/dl) n mediana (min, maks)	HbA ^{T87Q} pri 24. mesecih (g/dl) n mediana (min, maks)	Hb pri 6. mesecih* (g/dl) n mediana (min, maks)	Hb pri 24. mesecih* (g/dl) n mediana (min, maks)	TI** n/N^ (%) [95-% interval zaupanja]	WA Hb med TI (g/dl) n mediana (min, maks)	Trajanje TI (meseci) 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; 13,2)	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***

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

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

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

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

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

WA Hb = tehtano povprečje Hb.

Pediatrična populacija

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

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

5.2. Farmakokinetične lastnosti

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

5.3. Predklinični podatki o varnosti

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

Farmakologijo, toksikologijo in genotoksičnost BB305 LVV, uporabljenega za prenos pri izdelavi zdravila Zynteglo, so ocenili *in vitro* in *in vivo*. *In vitro* test imortalizacije (IVIM), ki je bil izveden z BB305 LVV-transduciranimi celicami kostnega mozga (CKM) miši, je pokazal minimalno možnost mutagenosti (rezultat primernosti = $0,1 \times 10^{-4}$). Analiza mesta vstavitve (ISA) transduciranega CKM miši in humanih celic CD34⁺ HSC pred transplantacijo ni pokazala obogatitve za vstavljanje v gene, povezane z rakom, ali v njihovo bližino. Študija farmakologije, biološke porazdelitve, toksičnosti in genotoksičnosti je bila izvedena na mišjem modelu β -talasemije. V študiji ni bilo dokazov o toksičnosti, genotoksičnosti ali onkogenezi (tumorjih), povezanih z integracijo BB305 LVV, in o toksičnosti, povezani s proizvodnjo β^{A-T87Q} -globina. ISA CKM po transplantaciji ni pokazala preference za integracijo v genih, klinično povezanih s (za gama-retrovirusne vektorje) prevlado klonov ali levkemijo oziroma v njihovi bližini, opazili pa tudi niso nobenih dokazov o prevladi klonov. Dodatne študije s humanimi celicami CD34⁺ HSC, ki so jih dali mieloablativnim mišim z imunsko pomanjkljivostjo, niso pokazale toksičnosti, tumorogenosti ali genotoksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Cryostor CS5.
natrijev klorid

6.2. Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3. Rok uporabnosti

Zamrznjeno: 1 leto pri $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Po odtajanju: največ 4 ure pri sobni temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ do priprave za odtajanje in odmerjanje.

Infuzijske vrečke hranite v kovinskih kasetah.

Po odtajanju ne zamrzujte ponovno.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsevanje lahko povzroči inaktivacijo zdravila.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

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

Priprava na infuzijo

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

Odtajanje in uporaba

- Odtajajte zdravilo Zynteglo na $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v vodni kopeli ali suhi kopeli. Za odtajanje vsake infuzijske vrečke boste potrebovali približno 2 do 4 minute. Zdravila ne odtajajte preveč. Zdravila ne puščajte brez nadzora in ne potopite infuzijskih odprtín, če za odtajanje uporabljate vodno kopel.
- Po odtajanju rahlo premešajte zdravilo tako, da infuzijsko vrečko stiskate, dokler vsebina ni enakomerno porazdeljena. Sterilno odprtino na infuzijski vrečki razkrijte tako, da odtrgate zaščitni ovoj, ki prekriva odprtino.
- Vzemite infuzijsko vrečko z zdravilom in jo infundirajte v skladu s standardnimi postopki na mesta za dajanje zdravil pri celičnem zdravljenju. Ne uporabljajte povezanega filtra za kri ali infuzijske črpalke.

- Zdravila ne smete vzorčiti, spremeniti ali obsevati.
- Vsako infuzijsko vrečko zdravila Zynteglo je treba dati kot intravensko infuzijo, ki naj traja manj kot 30 minut. Če je na voljo več kot ena infuzijska vrečka, vsako vrečko porabite do konca, preden odtajate in infundirate naslednjo.
- Infundirajte zdravilo Zynteglo čim prej oziroma ne kasneje kot v 4 urah po odtajanju. Vse ostanke zdravila Zynteglo v infuzijski vrečki in vse uporabljene cevke izperite z vsaj 50 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida, da se zagotovi, da je v bolnika infundiranih čim več celic.

Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/19/1367/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 29. maj 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 28. april 2020

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

{DD. mesec LLLL}

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (bioloških učinkovin)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NEMČIJA

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NEMČIJA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Pred prihodom zdravila Zynteglo na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o obliki in vsebini izobraževalnega programa

in programa nadzorovane distribucije, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
(betibeglogene autotemcel)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Gensko spremenjena obogatena populacija avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira gen za β^{A-T87Q}-globin, z jakostjo 1,2-20 × 10⁶ celic/m.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi Cryostor CS5 in natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Disperzija za infundiranje

20 ml

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Neporabljeno zdravilo je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s človeškim materialom.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/19/1367/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

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

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
(betibeglogene autotemcel)
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

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

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

Glejte dokument z informacijami o seriji za število infuzijskih vrečk in števila celic CD34⁺ na kg za tega bolnika.
20 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

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

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Zdravilo Zynteglo je gensko modificirana obogatena populacija avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira gen za β^{A-T87Q} -globin.

3. ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

INFORMACIJE O BOLNIKU

Ime (priimek, ime):

Datum rojstva (DD/MM/LLLL):

Telesna masa pri prvem odvzemu (kg):

ID bolnika:

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

INFORMACIJE O DOBAVLJENIH SERIJAH

V pošiljki se nahajajo naslednje serije:

Številka serije/ ID COI	DIN (Navedite vse zbirke)	Število infuzijskih vrečk	ID vrečke (Navedite vsako infuzijsko vrečko)	Jakost ($\times 10^6$ celic/ml)	Celice CD34 ⁺ ($\times 10^6$ celic CD34 ⁺)	Datum izteka roka uporabnosti zdravila {DD/MM/LLLL}

5. ODMEREK ZDRAVILA

Skupno število infuzijskih vrečk: __

Odmerek: $\{N,N\} \times 10^6$ celic CD34⁺/kg

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

V kliničnih študijah so uporabili odmerke do 20×10^6 CD34⁺ celic/kg.

6. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

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

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za avtologno uporabo.

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN UPORABO

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

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

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Neporabljeno zdravilo je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s človeškim materialom.

9. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/19/1367/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo
Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
betibeglogene autotemcel

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

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Zynteglo in za kaj ga uporabljamo

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zynteglo

Ne uporabljajte zdravila Zynteglo, če:

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Zynteglo se posvetujte z zdravnikom.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Druga zdravila in zdravilo Zynteglo

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

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

7 dni pred začetkom kemoterapije, ki ji sledi infuzija zdravila Zynteglo, morate prenehati jemati zdravila za odstranjevanje železa iz telesa (tako imenovane kelatorje: deferoksamin, deferipron in/ali

deferasiroks) (glejte poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo Zynteglo). Zdravnik vam bo svetoval, če in kdaj začeti jemati ta zdravila po infuziji zdravila Zynteglo.

Če potrebujete kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

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

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

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

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

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zynteglo nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar lahko zdravila za mobilizacijo in kemoterapijo povzročijo ometico in utrujenost. Če občutite ometičnost, utrujenost ali slabost, se izogibajte vožnji ali upravljanju strojev.

Vsebnost natrija

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

3. Kako uporabljati zdravilo Zynteglo

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

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Mobilizacija in odvzem krvnih matičnih celic

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

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

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

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

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

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

Zdravilo za kemoterapijo

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

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

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

Drugi možni neželeni učinki

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

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

- nizka raven rdečih in belih krvnih celic, včasih s povišano telesno temperaturo
- zvišanje določenih encimov v krvi, kar lahko nakazuje na težave z jetri
- nizka raven trombocitov v krvi, ki lahko zmanjša sposobnost strjevanja krvi
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las
- bolečine v trebuhu, zaprtost, driska
- občutek slabosti (navzea), slabost (bruhanje)
- zvišana telesna temperatura
- bolečina v ustih
- vnetje žrela
- temne lise na koži
- bolečina na predelu rektuma
- težave s spanjem
- zmanjšan tek
- glavobol
- utrujenost
- srbeča koža
- bolečina in otekanje sluznice prebavnega trakta, ki poteka od ust do anusa

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

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

- težave z znojnicami
- reakcija na transfuzijo
- zmanjšana telesna masa
- nenormalni izvidi jetrnih testov
- povečana koncentracija hemoglobina v celicah
- spremembe koncentracije magnezija, kalcija, kalija, fosfata, albumina, proteinov, natrija v krvi
- pogostejše preiskave krvi zaradi vnetij
- odvečna kislina v telesu, ki jo ledvice ne odstranijo
- povečanje ali zmanjšanje števila belih krvnih celic
- nizko število nezrelih (nepopolno razvitih) rdečih krvnih celic
- povečanje koncentracije ženskih hormonov
- zmanjšana koncentracija testosterona

Zdravilo Zynteglo

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

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

- bolečine v trebuhu

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Zynteglo

Te informacije so le za zdravnike.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene krvotvorne celice. Neporabljeno zdravilo je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s človeškim materialom.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zynteglo

- Učinkovina zdravila Zynteglo je sestavljena iz vaših krvotvornih matičnih celic, ki vsebujejo funkcionalne kopije gena za beta globin, ki ga je mogoče v vaši krvi izmeriti. Koncentracija znaša $1,2\text{--}20 \times 10^6$ celic CD34⁺ (krvotvornih matičnih celic) na mililiter.
- Druge sestavine so raztopina, ki se uporablja za ohranjanje zamrznjenih celic, in natrijev klorid. Glejte poglavje 2, Vsebnost natrija.

Izgled zdravila Zynteglo in vsebina pakiranja

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nizozemska

medinfo@bluebirdbio.com

Proizvajalec

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Nemčija

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

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

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

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

France

bluebird bio (France) SAS

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

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

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

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel.: +31 (0) 303 100 450

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo. To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

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

Preverite, ali je na infuzijski(h) vrečki(ah) natisnjeno ime Zynteglo. Pred infundiranjem potrdite, da se identiteta bolnika ujema z edinstveno informacijo za bolnika, ki jo najdete na infuzijski(h) vrečki(vrečkah) in kovinski(h) kaseti(kasetah). Preštejte vse infuzijske vrečke in potrdite, da so vse infuzijske vrečke zdravila Zynteglo znotraj datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden v priloženem dokumentu za informacije o seriji.

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

Zdravilo Zynteglo je namenjeno izključno avtologni uporabi.

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

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

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

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

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice. Upoštevati je treba lokalne smernice za ravnanje s človeškim materialom, ki veljajo za ta zdravila.

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

Delovne površine in material, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Zynteglo, morajo biti dekontaminirani z viricidom v skladu z navodili proizvajalca.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet