

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zynteglo 1,2–20×10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1. Obecný popis

Geneticky modifikované autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové buňky (HSC) transdukované lentivirovým vektorem (LVV) kódujícím β^{A-T87Q} -globinový gen.

2.2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Konečný přípravek se skládá z jednoho nebo více infuzních vaků, které obsahují disperzi 1,2–20×10⁶ buněk/ml suspendovaných v kryoprezervačním roztoku. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 20 ml přípravku Zynteglo.

Kvantitativní informace týkající se síly, CD34⁺ buněk a dávky pro léčivý přípravek jsou uvedeny v informačním listu šarže. Informační list šarže je vložen dovnitř víka kryopřepravky, která slouží pro přepravu přípravku Zynteglo.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje 391 – 1 564 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Čirá až mírně zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Zynteglo je indikován k léčbě pacientů ve věku 12 let a starších s β -talasemií závislou na transfuzi (TDT), kteří nemají β^0/β^0 genotyp, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSC), ale není k dispozici dárce HSC s odpovídajícím lidským leukocytárním antigenem (HLA) (viz bod 4.4 a bod 5.1).

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Zynteglo musí být podáván v kvalifikovaném léčebném centru lékařem (lékaři) se zkušenostmi s transplantací HSC a léčbou pacientů s TDT.

Očekává se, že se pacienti budou zařazeni do registru a budou dlouhodobě v registru sledováni za účelem lepšího pochopení dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Zynteglo.

Dávkování

Minimální doporučená dávka přípravku Zynteglo je $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg. V klinických studiích byly podávány dávky až 20×10^6 CD34⁺ buněk/kg. Minimální doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let je shodná.

Přípravek Zynteglo je určen k autolognímu použití (viz bod 4.4) a má být podán pouze jednou.

Mobilizace a aferéza

Pacienti musí podstoupit mobilizaci HSC následovanou aferézou za účelem získání CD34⁺ kmenových buněk pro výrobu léčivého přípravku (pro popis mobilizačního režimu v klinických studiích viz bod 5.1).

Minimální cílový počet CD34⁺ buněk, které se mají odebrat, je 12×10^6 CD34⁺ buněk/kg. Pokud není minimální dávka přípravku Zynteglo 5×10^6 CD34⁺ buněk/kg dosažena po úvodní výrobě léčivého přípravku, může pacient podstoupit jeden nebo více dalších cyklů mobilizace a aferézy s odstupem nejméně 14 dnů pro získání více buněk pro další výrobu.

Je nutný záložní odběr CD34⁺ kmenových buněk nejméně $1,5 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg (pokud jsou získány aferézou) nebo $>1,0 \times 10^8$ TNC/kg (jsou-li získány odběrem kostní dřeně). Tyto buňky musí být odebrány od pacienta a musí být uchovávány zmrazené před myeloablativním přípravným režimem a infuzí přípravku Zynteglo. K záchranné léčbě může být zapotřebí záložní odběr, pokud existuje: 1) ohrožení přípravku Zynteglo po zahájení myeloablativního přípravného režimu a před infuzí přípravku Zynteglo, 2) selhání primárního engraftmentu nebo 3) ztráta engraftmentu po infuzi přípravku Zynteglo (viz bod 4.4).

Přípravný režim před léčbou

Ošetřující lékař má potvrdit, že transplantace HSC je u pacienta vhodná před zahájením myeloablativního přípravného režimu (viz bod 4.4).

Před infuzí přípravku Zynteglo musí být proveden kompletní myeloablativní přípravný režim (pro popis myeloablativního režimu použitého v klinických studiích viz bod 5.1). Doporučuje se, aby byla u pacientů udržována hladina hemoglobinu (Hb) ≥ 11 g/dl po dobu 30 dní před myeloablativním přípravným režimem. Chelace železa má být ukončena alespoň 7 dní před myeloablativním přípravným režimem. Doporučuje se profylaxe venookluzivního onemocnění jater (VOD). V závislosti na podané látce pro myeloablativní přípravný režim se má zvážit profylaxe záchvatů (pro popis profylaktického režimu použitého v klinických studiích viz bod 5.1).

Myeloablativní přípravný režim nemá být zahájen, dokud nebyla na místě podání přijata a uložena kompletní sada infuzního vaku / infuzních vaků obsahující/ch dávku přípravku Zynteglo a dokud není potvrzena dostupnost zpětného odběru.

Podání přípravku Zynteglo

Pro podrobnosti o podání přípravku Zynteglo a zacházení s ním viz část Způsob podání níže a bod 6.6.

Po podání přípravku Zynteglo

Veškeré krevní přípravky potřebné během prvních 3 měsíců po infuzi přípravku Zynteglo mají být ozářeny.

Opětovné zahájení chelace železa po infuzi přípravku Zynteglo může být nezbytné a má být založeno na klinické praxi (viz bod 4.5 a bod 5.1). Flebotomie může být použita místo chelace železa, pokud je to vhodné.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Přípravek Zynteglo nebyl hodnocen u pacientů ve věku > 65 let. Transplantace HSC musí být vhodná pro pacienta s TDT, který má být léčen přípravkem Zynteglo (viz bod 4.4). Není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Zynteglo nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na poruchu funkce ledvin, která je definována jako clearance kreatininu ≤ 70 ml/min/1,73 m², aby byla zajištěna vhodná transplantace HSC. Není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Přípravek Zynteglo nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na poruchu funkce jater, aby bylo zajištěno, že transplantace HSC je vhodná (viz bod 4.4). Není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zynteglo u dětí ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny.

Pacienti séropozitivní na virus lidské imunodeficiencie (HIV) nebo lidský T-lymfotropní virus (HTLV)

Přípravek Zynteglo nebyl zkoumán u pacientů s HIV-1, HIV-2, HTLV-1 nebo HTLV-2. Pro přijetí materiálu z aferézy k výrobě přípravku Zynteglo je nutný negativní sérologický test na virus HIV. Materiál z aferézy od pacientů s pozitivním testem na HIV nebude pro výrobu přípravku Zynteglo přijat.

Způsob podání

Přípravek Zynteglo je určen pouze k intravenóznímu podání (pro úplné informace o podávání viz bod 6.6).

Po dokončení 4denního myeloablativního přípravného režimu musí být minimální 48hodinová wash-out perioda (vymývací období) před podáním infuze přípravku Zynteglo.

Před infuzí je třeba potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá jedinečným informacím pacienta uvedeným na infuzním vaku (infuzních vacích) přípravku Zynteglo. Celkový počet infuzních vaků, které mají být podány, má být rovněž potvrzen v informačním listu šarže (viz bod 4.4).

Infuze přípravku Zynteglo má být dokončena co možná nejdříve a nejpozději 4 hodiny po rozmrazení. Každý infuzní vak má být podán za méně než 30 minut. V případě, že je k dispozici více než jeden infuzní vak, musí být podány všechny infuzní vaky. Celý objem každého infuzního vaku má být podán infuzí.

Po infuzi přípravku Zynteglo mají být dodrženy standardní postupy pro léčbu pacienta po transplantaci HSC.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Předchozí léčba HSC genovou terapií.

Musí být zváženy kontraindikace pro mobilizační látky a myeloablativní přípravný režim.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí se dodržovat požadavky na sledovatelnost léčivých přípravků pokročilé buněčné terapie.

Obecná upozornění

Musí se zvážit varování a upozornění pro mobilizační látky a myeloablativní přípravný režim.

Pacienti léčení přípravkem Zynteglo nesmí v budoucnu darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky k transplantaci. Tato informace je uvedena na kartě pacienta, která má být pacientovi předána po léčbě.

Rizika související s TDT a přetížením železem

U pacientů s TDT dochází k přetížení železem v důsledku opakovaných transfuzí erytrocytů (RBC), které mohou vést k poškození cílových orgánů. Transplantace HSC s myeloablativním přípravným režimem není vhodná pro pacienty s TDT, u kterých je prokázáno závažné zvýšení hladiny železa v srdci, tj. pacienti se srdečním T2* <10 ms pomocí magnetické rezonance (MR). MR jater má být provedena u všech pacientů před myeloablativním přípravným režimem. Doporučuje se, aby pacienti s výsledky MR prokazujícími obsah železa v játrech ≥ 15 mg/g podstoupili jaterní biopsii pro další vyšetření. Pokud biopsie jater prokáže přemostující fibrózu, cirhózu nebo aktivní hepatitidu, není transplantace HSC s myeloablativním přípravným režimem vhodná.

Riziko inzerční onkogeneze

U pacientů s TDT nebyly v klinických studiích s přípravkem Zynteglo hlášeny případy leukémie nebo lymfomu. Neexistují žádná hlášení o inzerční mutagenезi zprostředkované LVV vedoucí k onkogenezi. Nicméně po léčbě přípravkem Zynteglo existuje teoretické riziko leukémie nebo lymfomu.

Pacienti mají být 15 let po léčbě přípravkem Zynteglo každoročně sledováni s ohledem na výskyt leukémie nebo lymfomu (včetně provedení úplného krevního obrazu). Pokud je u jakéhokoli pacienta, který dostával přípravek Zynteglo, zjištěna leukémie nebo lymfom, mají být odebrány vzorky krve pro analýzu integračního místa.

Sérologické testy

Všichni pacienti budou před mobilizací a aferézou testováni na HIV-1/2 nebo HTLV-1/2, aby se zajistila použitelnost materiálu z aferézy k výrobě přípravku Zynteglo (viz bod 4.2).

Interference s testováním na HIV

Je důležité poznamenat, že pacienti, kteří dostali přípravek Zynteglo, budou mít pravděpodobně pozitivní testy provedené pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) na HIV v důsledku inzerce proviru LVV, což vede k falešně pozitivnímu testu na HIV. Pacienti, kteří dostali přípravek Zynteglo, proto nemají být vyšetřováni na infekci HIV pomocí testu založeného na PCR.

Selhání engraftmentu měřené neutrofilním engraftmentem

Léčba přípravkem Zynteglo zahrnuje infuzi a engraftment CD34⁺ HSC, které byly geneticky modifikovány *ex vivo* s LVV. V klinických studiích nedošlo u žádného pacienta k selhání engraftmentu kostní dřeně podle měření neutrofilního engraftmentu (n=42). Medián neutrofilního engraftmentu po infuzi léčivého přípravku (min, max) byl 19,5 dne (13, 38). Selhání neutrofilního engraftmentu je krátkodobé, ale potenciálně závažné riziko, které je definováno jako nedosažení 3 po sobě jdoucích absolutních počtu neutrofilů (ANC) ≥ 500 buněk/ μ l získaných v různých dnech do 43.

dne po infuzi přípravku Zynteglo. U pacientů, u nichž došlo k selhání neutrofilního engraftmentu, má být podána záchranná léčba pomocí záložního odběru (viz bod 4.2).

Zpožděný engraftment trombocytů

Engraftment trombocytů je definován jako 3 po sobě následující hodnoty trombocytů $\geq 20 \times 10^9/l$ získaných v různých dnech po infuzi přípravku Zynteglo bez podávání transfuzí trombocytů po dobu 7 dnů bezprostředně před a během vyhodnocovacího období. Pacienti s TDT léčení přípravkem Zynteglo, kteří dosáhli engraftmentu trombocytů, měli medián (min, max) engraftmentu trombocytů v klinických studiích (n=39) v den 41,0 (19, 191). Nebyla zjištěna žádná korelace mezi incidencí krvácení a zpožděným engraftmentem trombocytů. Pacienti mají být informováni o riziku krvácení, dokud nebylo dosaženo recovery trombocytů. Pacienti mají být sledováni s ohledem na trombocytopenii a krvácení podle standardních pokynů. Počet trombocytů má být sledován podle uvážení lékaře, dokud nedojde k engraftmentu trombocytů a jejich recovery. Má být okamžitě zváženo stanovení počtu krevních buněk a další vhodné testy, kdykoli vzniknou klinické příznaky naznačující krvácení.

Použití antiretrovirových léků a hydroxymočoviny

Pacienti nemají užívat antiretrovirové léky nebo hydroxymočovinu nejméně jeden měsíc před mobilizací, a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Zynteglo (viz bod 4.5). Pokud pacient po expozici HIV/HTLV vyžaduje antiretrovirové léky, má být zahájení léčby přípravkem Zynteglo posunuto, dokud nejsou provedeny Western-blot konfirmační testy HIV a testy virové zátěže 6 měsíců po expozici.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 391–1 546 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 20 až 78 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacienti nemají užívat antiretrovirové léky nebo hydroxykarbamid nejméně jeden měsíc před mobilizací, a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Zynteglo (viz bod 4.4).

Musí se zvážit lékové interakce mezi chelátory železa a myeloablativní látkou používanou pro přípravný režim. Chelátory železa mají být vysazeny 7 dní před zahájením přípravného režimu. Je třeba si přečíst souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro chelátor železa a myeloablativní přípravek používaný pro přípravný režim s ohledem na doporučení týkajícími se souběžného podávání se substráty CYP3A.

Některé chelátory železa jsou myelosupresivní. Po infuzi přípravku Zynteglo se vyvarujte používání těchto chelátorů železa po dobu 6 měsíců. Pokud je nutná chelace železa, zvažte podávání nemyelosupresivních chelátorů železa (viz bod 4.2 a bod 5.1).

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie interakcí. Neočekává se, že by přípravek Zynteglo interagoval se skupinou enzymů či transportérů léčivých látek cytochromu P-450 v játrech.

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s použitím látek stimulujících erytropoézu u pacientů léčených přípravkem Zynteglo.

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během nebo po léčbě přípravkem Zynteglo dosud nebyla studována.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici, které by poskytly přesné doporučení týkající se doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Zynteglo. Ženy ve fertilním věku a muži, kteří mohou zplodit dítě, musí používat spolehlivou metodu antikoncepce (nitroděložní tělísko nebo kombinaci hormonální a bariérové antikoncepce) od začátku mobilizace po dobu nejméně 6 měsíců po podání přípravku Zynteglo. Ohledně informací o potřebě účinné antikoncepce u pacientů, kteří podstoupili myeloablativní přípravný režim, si přečtěte souhrn údajů o přípravku pro myeloablativního látku používanou pro přípravný režim.

Těhotenství

Před zahájením mobilizace musí být potvrzený negativní těhotenský test ze séra a znovu musí být potvrzen před postupy přípravného režimu a před podáním léčivého přípravku.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici během těhotenství.

Studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku Zynteglo nebyly provedeny. Přípravek Zynteglo nesmí být používán během těhotenství z důvodu myeloablativního přípravného režimu (viz bod 4.3). Není známo, zda mohou být buňky transdukované přípravkem Zynteglo přenášeny v děloze na plod.

Neexistuje žádná možnost pro zárodečný přenos β^{A-T87Q} -globinového genu po léčbě přípravkem Zynteglo, a proto je pravděpodobnost, že potomstvo bude mít obecnou somatickou expresi β^{A-T87Q} -globinového genu, považována za zanedbatelnou.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Zynteglo vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinek podávání přípravku Zynteglo matkám na jejich kojené děti nebyl hodnocen.

Přípravek Zynteglo nesmí být podáván ženám, které kojí.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Zynteglo na lidskou fertilitu. Účinky na fertilitu u mužů a žen nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

Údaje o riziku infertility u myeloablativního přípravného režimu jsou dostupné. Proto je doporučeno, pokud je to možné, před zákrokem provádět kryoprezervaci spermatu nebo vajíček.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zynteglo nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Zynteglo byla hodnocena u 42 pacientů s TDT. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem připisovaným přípravku Zynteglo byla trombocytopenie (2,4 %). Vzhledem k malé populaci pacientů a velikosti kohort, neposkytují nežádoucí účinky uvedené v následující tabulce úplný pohled na povahu a frekvenci těchto příhod.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedené níže podle třídy orgánového systému MeDRA a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulky 1, 2 a 3 představují seznam nežádoucích účinků spojených s mobilizací/aferézou, myeloablativním přípravným režimem a přípravkem Zynteglo u pacientů s TDT v klinických studiích s přípravkem Zynteglo.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky připisované mobilizaci/aferéze

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Splenomegalie, leukocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie	Hypokalemie, hypomagnesemie
Psychiatrické poruchy		Agitovanost
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, periferní senzorycká neuropatie	Závrať, diskomfort v oblasti hlavy, parestezie
Srdeční poruchy		Srdeční flutter
Cévní poruchy		Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hypoxie, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení, otoky rtů, bolest břicha, bolest horní části břicha, orální parestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Bolest zad, muskuloskeletální diskomfort
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Horečka, onemocnění podobné chřipce, hrudní diskomfort, bolest na hrudi, reakce v místě injekce krvácení v místě katetru, podlitina v místě katétru, podlitina v místě injekce, únava, nekardiální bolest na hrudi, bolest v místě katétru, bolest v místě injekce, bolest, bolesti v místě vpichu, bolest
Vyšetření		Snížení hladiny hořčíku v krvi
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Toxicita citrátu kontuze, procedurální bolest

Tabulka 2 Nežádoucí účinky připisované myeloablativnímu přípravnému režimu

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Infekce a infestace		Neutropenická sepse, systémová infekce,

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)
		stafylokoková infekce, pneumonie, infekce dolních cest dýchacích, infekce močových cest, infekce sliznic, celulitida, vaginální infekce, pustulární vyrážka, folikulitida, gingivitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie	Lymfopenie, leukocytóza, snížení počtu monocytů, neutrofilie, zvýšená střední koncentrace hemoglobinu v buňkách
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Hypokalcemie, hypokalemie, metabolická acidóza, hyperhydratace, retence tekutin, hypomagnesemie, hyponatremie, hypofosfatemie
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, letargie, dysgeuzie
Poruchy oka		Krvácení do spojivky
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo
Srdeční poruchy		Fibrilace síní
Cévní poruchy		Hypotenze, hematom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe, zánět faryngu	Hypoxie, dyspnoe, pleurální výpotek, chropy, syndrom kašle v horních dýchacích cestách, kašel, laryngeální bolest, škytavka
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida, zvracení, nauzea, průjem, krvácení z dásní, zácpa, bolest břicha, zánět konečníku	Krvácení z konečníku, gastritida, zánět gastrointestinálního traktu, abdominální distenze, bolest v horní části břicha, anální fisura, dyspepsie, dysfagie, ezofagitida, hemoroidy, proktalgie, suché rty
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní jaterní onemocnění, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Cholecystitida, cholelitiáza, hepatomegalie, žloutenka, zvýšená hladina aminotransferáz, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie, pruritus, hyperpigmentace kůže	Petechie, ekchymóza, bolest kůže, hmatná purpura, petechie, generalizovaný pruritus, purpura, porucha potních žláz, kopřivka, suchá kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest kostí, myalgie, bolesti v končetinách, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie
Poruchy reprodukčního	Vaginální krvácení	Selhání vaječníků,

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)
systemu a prsu		nepravidelná menstruace, předčasná menopauza, zvýšená hladina folikuly stimulujícího hormonu v krvi, zvýšená hladina testosteronu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, únava	Zánět sliznice, otok obličeje, hypotermie, pocit chladu, bolest, xeróza
Vyšetření		Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, pozitivní test na aspergilózu, snížená hladina draslíku v krvi, úbytek tělesné hmotnosti, snížená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížená hladina hořčiku v krvi, pokles usilovného výdechového objemu, snížená hladina celkových bílkovin, snížená hladina albuminu v krvi, snížený počet retikulocytů, snížené procento retikulocytů
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce na transfuzi, abraze kůže

Tabulka 3 Nežádoucí účinky připisované přípravku Zynteglo

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté (≥ 10)	Časté (≥1/100 až <1/10)
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie
Cévní poruchy		Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest v končetinách
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Nekardiální bolest na hrudi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácení

Krvácení je potenciální komplikací trombocytopenie po myeloablativním přípravném režimu a léčbě přípravkem Zynteglo. U jednoho pacienta došlo k jedné závažné příhodě hypotenze způsobené epistaxí, s propuknutím 11 dnů po léčbě přípravkem Zynteglo. Všechny ostatní krvácivé příhody nebyly závažné. Riziko krvácení existuje před engraftmentem trombocytů a může přetrvávat po engraftmentu trombocytů u pacientů, kteří mají přetrvávající trombocytopenii.

Po engraftmentu trombocytů se u všech pacientů udržovaly hladiny trombocytů $\geq 20 \times 10^9/l$ bez transfuzí trombocytů. Medián (min, max) doby byl 52 (20, 268) dnů do nepodporovaného počtu trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ a 63 (20, 1231) do počtu $\geq 100 \times 10^9/l$. (Pokyny ke sledování a kontrole trombocytů viz bod 4.4.)

Venookluzivní onemocnění jater

K závažným příhodám VOD jater došlo u 11,9 % pacientů po myeloablativním přípravném režimu; 80 % těchto pacientů nebyla podána profylaxe pro VOD. Všichni pacienti, u nichž se projevila VOD, byli léčeni defibrotidem a zotavili se. Zdá se, že pacienti bez profylaktické léčby VOD, jsou vystaveni zvýšenému riziku propuknutí VOD. Riziko VOD může být vyšší u pacientů s TDT po myeloablativním přípravném režimu v porovnání s jinými skupinami pacientů.

Reakce související s infuzí přípravku Zynteglo

Premedikace proti reakci na infuzi se řídila rozhodnutím lékaře. Reakce související s infuzí přípravku Zynteglo byly pozorovány u 11,9 % pacientů a objevily se v den infuze přípravku Zynteglo. Všechny reakce vymizely. Nežádoucí účinky byly mírné a zahrnovaly bolest břicha u 9,5 % pacientů, návaly horka u 2,4 % pacientů, dyspnoi u 2,4 % pacientů a nekardiální bolest na hrudi u 2,4 % pacientů.

Pediatrická populace

Podle dostupných údajů jsou frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících ve věku 12–17 let podobné jako u dospělých, s výjimkou VOD a pyrexie, které se vyskytovaly častěji u dospívajících.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9. Předávkování

Údaje z klinických studií ohledně předávkování přípravkem Zynteglo nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Další hematologické látky, ATC kód: **dosud nepřidělen**

Mechanismus účinku

Zynteglo přidává funkční kopie modifikovaného genu β -globinu do HSC pacientů prostřednictvím transdukce autologních CD34⁺ buněk s BB305 LVV, čímž se řeší základní genetická příčina onemocnění. Po infuzi přípravku Zynteglo se transdukované CD34⁺ HSC uchyť v kostní dřeni a diferencují se k tvorbě erytrocytů obsahujících biologicky aktivní β^{A-T87Q} -globin (modifikovaný protein β -globinu), který se bude kombinovat s α -globinem za tvorby funkčního Hb obsahujícího β^{A-T87Q} -globin (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globin lze kvantifikovat vzhledem k jiným typům globinu v periferní krvi za použití vysoce účinné kapalinové chromatografie. β^{A-T87Q} -globin je určen k nápravě nerovnováhy β/α -globinu v erytroidních buňkách pacientů s TDT a má potenciál zvyšovat celkový Hb na normální hladiny a eliminovat závislost na opakovaných transfuzích erytrocytů. Po úspěšném engraftmentu a dosažení nezávislosti na transfuzích se předpokládá, že účinky přípravku budou přetrvávat po celou dobu života.

Farmakodynamické účinky

Všichni pacienti s TDT s non- β^0/β^0 genotypem, kterým byl podáván přípravek Zynteglo a kteří byli sledováni alespoň 3 měsíce, vytvářeli HbA^{T87Q} (n=10, HGB-204; n=4, HGB-205; n=14, HGB-207; n=1, HGB-212). U pacientů s minimálně 6 měsíci sledování se HbA^{T87Q} celkově zvýšil po infuzi

přípravku Zynteglo a jeho hladina se stabilizovala přibližně v 6. až 9. měsíci po infuzi. Pacienti měli v 6. měsíci medián (min, max) HbA^{T87Q} 4,90 (1,0; 9,6) g/dl ve studiích fáze 1/2 (n=14, HGB-204 a HGB-205) a 9,49 (3,4; 10,6) g/dl v probíhající studii fáze 3 (n=11), HGB-207).

HbA^{T87Q} zůstal obecně stabilní do 24. měsíce s mediánem (min, max) 6,44 (1,1; 10,1) g/dl (n=14, HGB-204 a HGB-205) a v průběhu dlouhodobého sledování v LTF-303, což dokazuje stabilní integraci β^{A-T87Q} -globinového genu v dlouhodobých HSC a stabilní expresi β^{A-T87Q} -globinového genu v buňkách erytrocytární linie.

Klinická účinnost

Účinnost vycházela z údajů od 32 dospělých a dospívajících pacientů s TDT a non- β^0/β^0 genotypem léčených přípravkem Zynteglo (n=10, HGB-204; n=4, HGB-205; n=15, HGB-207; n=3, HGB-212) (viz tabulka 4). Do klinických studií bylo zařazeno jen několik pacientů s genotypy charakterizovanými nízkou endogenní produkcí β -globinu, fenotypově podobných pacientům s genotypem β^0/β^0 , například pacienti s homozygotní mutací IVS-I-110 nebo IVS-I-5.

Tabulka 4 Výchozí charakteristiky non- β^0/β^0 pacientů s TDT ve věku ≥ 12 let léčených přípravkem Zynteglo (studie HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studie	Non- β^0/β^0 pacienti			
	Celkový počet (dospívající)	Věk medián (min, max)	Objemy transfuzí před zahájením léčby (ml/kg/rok) medián (min, max)	Transfuze za rok před zahájením léčby medián (min, max)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16, 19)	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)	21,0 (17, 33)	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,50, 39,5)

β -talasemie závislá na transfuzi (TDT)

Pacienti byli považováni za závislé na transfuzi, pokud měli v anamnéze transfuze erytrocytů nejméně 100 ml/kg/rok nebo ≥ 8 transfuzí erytrocytů ročně během 2 let před zařazením. V klinických studiích pacienti měli medián (min, max) transfuzního objemu erytrocytů 175,7 (139, 251) ml/kg/rok a medián (min, max) 14,8 (10, 40) transfuzí erytrocytů za rok.

Dospívající byli vyloučeni ze studií fáze 3, jestliže měli známého a dostupného dárce HSC s odpovídajícím HLA. Medián (min, max) věku ve studiích byl 19,0 (12, 34) let, 56,3 % bylo žen, 59,4 % bylo Asiatů a 40,6 % bylo bělochů/kavkazského etnika. Všichni pacienti měli skóre výkonnostního stavu podle Karnofského ≥ 80 a většina pacientů měla skóre výkonnostního stavu 100 ve výchozím stavu. Srdeční T2* ve výchozím stavu byl > 20 ms. Medián (min, max) sérového feritinu ve výchozím stavu byl 3 778,7 (784, 22 517) pmol/l a medián (min, max) koncentrace železa v játrech byl 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (n=10, HGB-204; n=4, HGB-205; n=15, HGB-207; n=3, HGB-212).

Mobilizace a aferéza

Všem pacientům byl podáván G-CSF a plerixafor pro mobilizaci kmenových buněk před aferézou. Plánovaná dávka G-CSF byla u pacientů se slezinou 10 μ g/kg/den a 5 μ g/kg/den u pacientů bez sleziny, která byla podána 1. – 5. den mobilizace ráno. Plánovaná dávka plerixaforu byla 0,24 mg/kg/den, která byla podána ve dnech 4. a 5. mobilizace večer. Pokud byl potřeba třetí den

odběru, bylo dávkování plerixaforu a G-CSF prodlouženo na 6. den. Dávka G-CSF má být snížena o polovinu, pokud je počet leukocytů (WBC) $>100 \times 10^9/l$ před datem aferézy. U většiny pacientů byl minimální počet CD34⁺ buněk pro výrobu přípravku Zynteglo odebrán s jedním cyklem mobilizace a aferézou.

Přípravný režim před léčbou

Před léčbou přípravkem Zynteglo byl u všech pacientů proveden plný myeloablativní přípravný režim s busulfanem. Plánovaná dávka busulfanu byla 3,2 mg/kg/den u pacientů ve věku ≥ 18 let jako 3hodinová intravenózní infuze denně po dobu 4 dnů s doporučenou cílovou hodnotou AUC_{0-24h} 3 800–4 500 $\mu M \cdot \text{min}$. Plánovaná dávka busulfanu byla 0,8 mg/kg u pacientů ve věku 12–17 let podávaná ve dvouhodinové intravenózní infuzi každých 6 hodin s celkem 16 dávkami s doporučenou cílovou hladinou AUC_{0-6h} 950–1 125 $\mu M \cdot \text{min}$. Pro údaje o vhodné metodě pro stanovení dávkování podle tělesné hmotnosti pacienta byl použit souhrn údajů pro přípravek s busulfanem. Dávky busulfanu byly upraveny dle potřeby na základě farmakokinetického sledování.

Medián dávky busulfanu (min, max) byl 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/den (n=32).

AUC_{0-24h} byla měřena 1. den a byla použita pro určení dávky 3. den; medián (min, max) odhadované denní hodnoty AUC byl 4 417,0 (3 030, 9 087) $\mu M \cdot \text{min}$ (n=31). Všichni pacienti s non- β^0/β^0 genotypy dostali před zahájením léčby busulfanem profylaxi proti záchvatům s jinými přípravky než s přípravky obsahujícími fenytoin. Fenytoin se pro profylaxi proti záchvatům nepoužíval kvůli jeho dobře známé indukci glutathion S-transferázy a cytochromu P450 a výslednému zvýšení clearance busulfanu a dále kvůli široké dostupnosti účinných antikonvulziv, které neovlivňují metabolismus busulfanu.

Ve studiích HGB-207 a HGB-212 byla nutná profylaxe proti VOD / syndromu jatrní sinusoidální obstrukce podle zavedené praxe pomocí kyseliny ursodeoxycholové nebo defibrotidu.

Podání přípravku Zynteglo

Všem pacientům byl podán přípravek Zynteglo s mediánem (min, max) dávky $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) CD34⁺ buněk/kg v intravenózní infuzi (n=32).

Po podání přípravku Zynteglo

Celkem 28,6 % pacientů (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) dostalo G-CSF do 21 dnů po infuzi přípravku Zynteglo. Nicméně užívání G-CSF nebylo po dobu 21 dnů po infuzi přípravku Zynteglo ve studiích fáze 3 doporučeno.

Studie HGB-204 a HGB-205

HGB-204 a HGB-205 byly otevřené, jednoramenné 24měsíční studie fáze 1/2, které zahrnovaly 22 pacientů s TDT léčených přípravkem Zynteglo (n=18, HGB-204; n=4, HGB-205), z nichž 14 mělo non- β^0/β^0 genotyp (n=10, HGB-204); n=4, HGB-205) a 8 mělo β^0/β^0 genotyp v HGB-204. Všichni pacienti dokončili HGB-204 a HGB-205 a byli zařazeni do dlouhodobého sledování ve studii LTF-303. Medián (min, max) doby sledování byl 40,48 (29,3; 58,6) měsíců. Při posledním sledování byli všichni pacienti naživu.

Primárním cílovým ukazatelem byla nezávislost na transfuzích (TI) do 24. měsíce definovaná jako vážený průměr Hb ≥ 9 g/dl bez jakýchkoliv transfuzí erytrocytů po nepřetržité období ≥ 12 měsíců kdykoli v průběhu studie po infuzi přípravku Zynteglo. Z pacientů s non- β^0/β^0 genotypem dosáhlo 11/14 (78,6 %, 95% CI 49,2 % – 95,3 %) TI ve 24. měsíci (tabulka 5). Z těchto 11 pacientů byl medián (min, max) váženého průměru Hb během TI 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (tabulka 5).

Všichni pacienti, kteří dosáhli TI v jakémkoli čase, si udrželi TI ve 30. měsíci s minimální a maximální dobou trvání TI 21,2+, 56,3 + měsíců (n=11). Medián (min, max) doby do poslední transfuze erytrocytů byl 0,46 (0,2; 5,8) měsíce po infuzi přípravku Zynteglo.

U 3 pacientů, kteří nedosáhli TI, byly pozorovány poklesy o 100 %, 86,9 % a 26,8 % v požadavcích na objem transfuze a 100 %, 85,3 % a 20,7 % ve frekvenci transfuzí v období od návštěvy v 6. až 24. měsíci v porovnání s transfuzemi erytrocytů před studií.

Medián (min, max) celkové hodnoty Hb v 6. měsíci u pacientů, kteří nedostali transfuzi během předchozích 60 dnů, byl 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (n=11). Celkový Hb zůstal stabilní ve 24. měsíci s mediánem (min, max) 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (n=12) a v 36. měsíci s mediánem (min, max) 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (n=11).

Po infuzi přípravku Zynteglo byly hladiny železa u pacienta kontrolovány na základě rozhodnutí lékaře. Všichni pacienti ve studii HGB-204 znovu zahájili chelaci železa a nadále používají chelátory železa. Jeden pacient ve studii HGB-205 znovu zahájil chelaci železa a nadále používá chelátory železa. Tři pacienti ve studii HGB-205 zahájili flebotomii.

Za 48 měsíců po infuzi přípravku Zynteglo u pacientů, kteří dosáhli TI, byl medián redukce (min, max) hladin sérového feritinu oproti výchozímu stavu 75,02 % (39,2, 84,8) (n=3, HGB-204; n=2, HGB-205). Medián redukce obsahu železa v játrech oproti výchozímu stavu byl 67,14 %, v rozsahu od 83,3% snížení do 269,2% zvýšení (n=3, HGB-204; n=2, HGB-205).

Studie HGB-207 a HGB-212

Studie HGB-207 a HGB-212 jsou otevřené, jednoramenné, 24měsíční studie fáze 3, do kterých se plánuje zařadit přibližně 39 dospělých, dospívajících a dětí s TDT (n=23, HGB-207; n=16, HGB-212), z nichž 29 má non- β^0/β^0 genotyp (n=23, HGB-207); n=6, HGB-212) a 10 má β^0/β^0 genotyp ve studii HGB-212. Tyto studie se provádějí se zlepšenou transdukcí ve srovnání se studiemi fáze 1/2, což vede ke zvýšení průměrného počtu funkčních kopií transgenů (β^{A-T87Q} -globin) integrovaného do autologních CD34⁺ buněk. Osmnáct dospělých a dospívajících s TDT s non- β^0/β^0 genotypem bylo léčeno přípravkem Zynteglo ve studiích fáze 3 (n=15, HGB-207); n=3, HGB-212) a jejich medián (min, max) doby trvání sledování byl 10,0 (1,3; 22,2) měsíců. V době posledního sledování byli všichni pacienti naživu.

Primárním cílovým ukazatelem byla nezávislost na transfuzích (TI) do 24. měsíce definovaná jako vážený průměr Hb ≥ 9 g/dl bez jakýchkoliv transfuzí erytrocytů po nepřetržité období ≥ 12 měsíců kdykoli v průběhu studie po infuzi přípravku Zynteglo. Pro posouzení TI lze vyhodnotit pět pacientů. Z nich 4/5 (80,0 %, 95% CI 28,4–99,5%) dosáhlo TI při posledním sledování. U těchto 4 pacientů byl medián (min, max) váženého průměru Hb během TI 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (tabulka 5).

Všichni pacienti, kteří dosáhli TI, si udrželi TI s minimální a maximální dobou trvání TI 12,0+, 18,2+ měsíců (n=4). Medián (min, max) doby do poslední transfuze erytrocytů byl 0,95 (0,5; 1,1) měsíce po infuzi přípravku Zynteglo.

U jediného pacienta, který však nedosáhl TI, bylo pozorováno snížení transfuzního objemu o 75,8 % a snížení frekvence transfuzí o 74,9 % mezi propuštěním z nemocnice a poslední návštěvou ve studii v porovnání s hladinami transfuzí erytrocytů před vstupem do studie.

Medián (min, max) celkové hodnoty Hb v 6. měsíci u pacientů, kteří nedostali transfuzi během předchozích 60 dnů, byl 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (n=11).

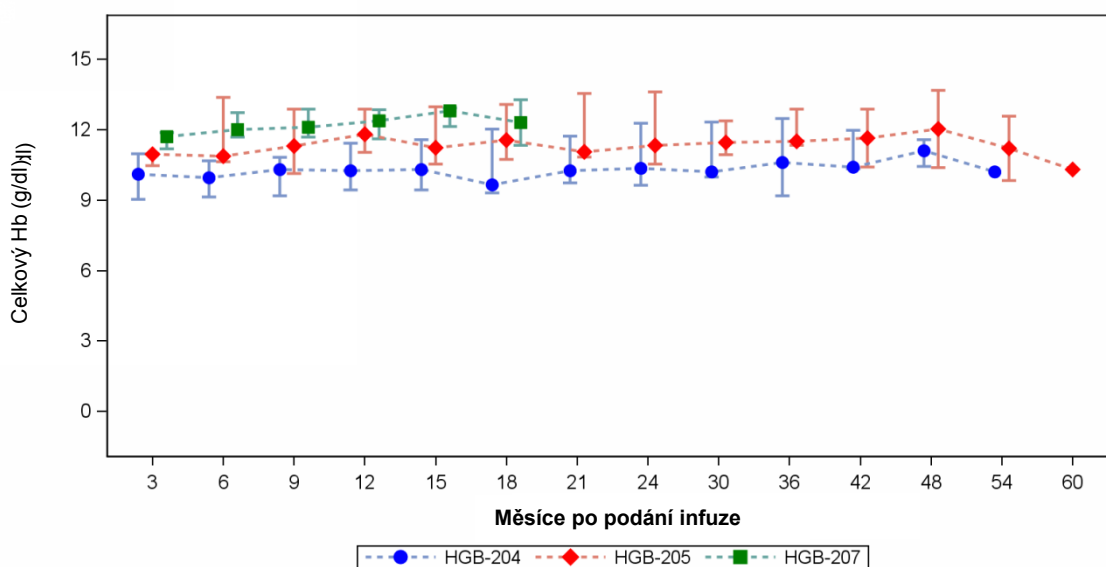
Po infuzi přípravku Zynteglo byla chelace železa u pacienta kontrolována na základě rozhodnutí lékaře. Z 11 pacientů, kteří byli sledováni po dobu nejméně 6 měsíců po infuzi přípravku Zynteglo, nezahájilo 6 pacientů chelaci železa ani nepodstoupilo flebotomii, 3 pacienti znovu zahájili chelaci železa a 2 pacienti podstoupili flebotomii pro snížení hladiny železa.

Byly provedeny výzkumné analýzy k potvrzení vyřešení dyserythropoézy, základní fyziologické charakteristiky TDT, v kostní dřeni. Biopsie kostní dřene odebrané před léčbou odpovídaly diagnóze TDT, včetně nízkého myeloidního/erytroidního poměru (n=15, HGB-207), odrážející erytroidní hyperplazii. Z 8 pacientů s dostatečnou dobou sledování ve studii k provedení následného vyšetření

kostní dřeň po 12 měsících se poměr myeloidních/erytroidních buněk u 7 pacientů zvýšil z hodnot v rozsahu od 0,1 do 0,5 ve výchozím stavu na hodnoty v rozsahu od 0,6 do 1,9 přibližně 12 měsíců po infuzi přípravku Zynteglo, což naznačuje, že přípravek Zynteglo zlepšuje erytropoézu u pacientů s TDT.

Celkové výsledky

Obrázek 1 Medián celkového hemoglobinu v průběhu času u non-β⁰/β⁰ TDT pacientů léčených přípravkem Zynteglo, kteří dosáhli nezávislosti na transfuzích (Studie HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Počet pacientů	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
HGB-204	5	6	8	8	8	8	8	8	8	7	5	3	1	1
HGB-205	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1
HGB-207	3	4	4	4	4	2								

Sloupce představují mezikvartilní rozmezí.

Tabulka 5 Výsledky účinnosti pro non-β⁰/β⁰ pacienty s TDT léčené přípravkem Zynteglo (studie HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)

HbA ^{T87Q} (g/dl) za 6 měsíců n medián (min, max)	HbA ^{T87Q} (g/dl) za 24 měsíců n medián (min, max)	Hb (g/dl) za 6 měsíců* n medián (min, max)	Hb (g/dl) za 24 měsíců* n medián (min, max)	TI** n/N^ (%) [95% CI]	WA Hb během TI (g/dl) n medián (min, max)	Doba trvání TI (měsíců) n medián (min, max)
Studie 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 11,30 (10,5, 13,0)	3 NR (34,9+, 56,3+)
Studie 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 (21,2+, 45,3+)
Studie HGB-207						
11 9,494 (3,35, 10,60)	NA***	11 11,90 (8,4, 13,3)	NA***	4/5 (80,0 %) [28,4, 99,5]	4 12,42 (11,5, 12,6)	4 NR (12,0+, 18,2+)

* Pacienti, kteří nedostali transfuze v předchozích 60 dnech.

** Nezávislost na transfuzi (TI): vážený průměr Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzí erytrocytů po nepřetržité období ≥ 12 měsíců v průběhu studie po infuzi léčivého přípravku.

*** Žádní pacienti nejsou v současnosti hodnotitelní s ohledem na tyto cílové parametry.

^N představuje celkový počet pacientů hodnotitelných pro TI, kteří jsou definováni jako pacienti, kteří ukončili původní studii (tj. 24 měsíců následného sledování), nebo dosáhli TI nebo nedosáhli TI v jejich původní studii.

NR = nedosaženo. NA = nepoužívá se. Hb = celkový Hb. WA Hb = vážený průměr Hb.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zynteglo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě β -talasemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Zynteglo je léčivý přípravek autologní genové terapie sestávající z autologních buněk, které byly geneticky modifikovány *ex vivo*. Povaha přípravku Zynteglo je taková, že konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nejsou aplikovatelné.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční mutagenita, karcinogenita a studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny.

Byla hodnocena farmakologie, toxikologie a genotoxicita BB305 LVV používaného pro transdukcii při výrobě přípravku Zynteglo *in vitro* a *in vivo*. *In vitro* imortalizační test (IVIM) prováděný s buňkami kostní dřeně transdukovanými LVV BB305 vykazoval minimální mutagenní potenciál (skóre zdraví $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Analýza místa vpichu (ISA) pretransplantačně transdukovaných myších BMC a lidských CD34⁺ HSC neprokázala žádné obohacení pro inzerci do nebo v blízkosti genů souvisejících s rakovinou. Studie farmakologie, biodistribuce, toxicity a genotoxicity byla provedena na myším modelu β -talasemie. V této studii nebyly žádné důkazy toxicity, genotoxicity nebo onkogeneze (tumorigenity) související s integrací BB305 LVV a žádná toxicita související s produkcí β^{A-T87Q} -globinu. ISA z posttransplantačních BMC neprokázala žádnou preferovanou integraci v blízkosti nebo v rámci klinicky souvisejících genů (pro gama retrovirální vektory) buď s klonální dominancí nebo leukémií a nebyl pozorován žádný průkaz klonální dominance. Další studie s lidskými CD34⁺ HSC podávanými imunodeficientním myším s myeloablací neprokázaly žádnou toxicitu, tumorogenitu nebo genotoxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Cryostor CS5
Chlorid sodný

6.2. Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

Zmražený: 1 rok při ≤ -140 °C.

Po rozmrazení: maximálně 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při ≤ -140 °C, dokud není přípravek připraven k rozmrazení a podání.

Uchovávejte infuzní vak (infuzní vaky) v kovové kazetě (kazetách).

Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

6.5. Druh obalu a obsah balení

20ml infuzní fluoroethylenpropylenový(é) vak(y), každý balený v průhledném přebalu uvnitř kovové kazety.

Přípravek Zynteglo je dodáván z výrobního zařízení do skladovacích prostor infuzního centra v kryopřepravce, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta. Jedna kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak s přípravkem Zynteglo. Pacient může mít více infuzních vaků.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ozařování může vést k inaktivaci přípravku.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Zynteglo, mají přijmout vhodná opatření (rukavice, ochranný oděv a ochrana očí), aby nedošlo k možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava infuze

- Vyjměte každou kovovou kazetu z úložiště kapalného dusíku a vyjměte každý infuzní vak z kovové kazety.
- Potvrďte, zda je na infuzním vaku (infuzních vacích) vytištěn název Zynteglo.
- Potvrďte, zda identita pacienta odpovídá jedinečným identifikačním údajům pacienta umístěným na infuzním vaku (infuzních vacích) přípravku Zynteglo. Neprovádějte infuzi přípravku Zynteglo, pokud informace na štítku pro konkrétního pacienta na infuzním vaku neodpovídají příslušnému pacientovi.
- Spočítejte všechny infuzní vaky a potvrďte datum použitelnosti každého infuzního vaku pomocí doprovodného informačního listu šarže.
- Každý infuzní vak má být před rozmrazením a infuzí zkontrolován, zda nedošlo k porušení jeho integrity. Pokud je infuzní vak poškozen, postupujte podle místních pokynů a kontaktujte okamžitě společnost bluebird bio.

Rozmrazení a podání

- Rozmrazte přípravek Zynteglo při 37 °C ve vodní lázni nebo v suché lázni. Rozmrazení jednoho infuzního vaku trvá přibližně 2 až 4 minuty. Léčivý přípravek nenechejte rozehrát příliš. Nenechávejte léčivý přípravek bez dozoru a neponožujte infuzní porty, pokud je rozmrazován ve vodní lázni.
- Po rozmrazení jemně promíchejte léčivý přípravek masírováním infuzního vaku, dokud není veškerý obsah jednotný. Odkryjte sterilní port na infuzním vaku odtrhnutím ochranného obalu zakrývajícího port.

- Zajistěte přístup do infuzního vaku s léčivým přípravkem a proveďte infuzi podle místních standardních postupů podání pro podávání přípravků pro buněčnou terapii. Nepoužívejte in-line krevní filtr nebo infuzní pumpu.
- Neprovádějte odběr vzorku, neupravujte ani nezořaďte léčivý přípravek.
- Každý infuzní vak přípravku Zynteglo podávejte intravenózní infuzí po dobu kratší než 30 minut. Pokud je k dispozici více než jeden infuzní vak, podejte každý infuzní vak kompletně předtím, než začnete rozmrazovat a podávat v infuzi další vak.
- Infuze přípravku Zynteglo má být dokončena co možná nejdříve a nejpozději 4 hodiny po rozmrazení. Propláchněte veškerý zbývající přípravek Zynteglo, který zůstal v infuzním vaku a všech napojených hadičkách alespoň 50 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %, aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno v infuzi co možná nejvíce buněk.

Opatření, která je třeba přijmout pro likvidaci léčivého přípravku

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky upravené krevní buňky. Při manipulaci s nepoužitými léčivými přípravky nebo odpadním materiálem je nutno dodržovat místní pokyny pro nakládání s biologickým odpadem. Veškerý materiál, který byl v kontaktu s přípravkem Zynteglo (pevný a kapalný odpad), má být zpracován a likvidován jako potenciálně infekční odpad v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1367/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

{DD. měsíc RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>, a na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NĚMECKO

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NĚMECKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Zynteglo v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci s příslušným národním kompetentním orgánem odsouhlasit obsah a formát programu školení a systém řízené distribuce, včetně komunikačních kanálů, způsobů distribuce a dalších aspektů programu.

Program školení a systém řízené distribuce má za cíl poskytnout informace o bezpečném použití přípravku Zynteglo.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Zynteglo uveden na trh, byly všem zdravotnickým pracovníkům a pacientům/pečovatelům, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat, vydávat a/nebo používat přípravek Zynteglo, zpřístupněny a poskytnuty následující edukační materiály, které budou šířeny odborníky:

- edukační materiál pro lékaře,
- informační balíček pro pacienta.
- **Edukační materiál pro lékaře** má obsahovat:
 - souhrn informací o přípravku,
 - pokyny pro zdravotnické pracovníky,
 - pokyny k manipulaci s přípravkem a způsobu podání.
- **Pokyny pro zdravotnické pracovníky** budou obsahovat následující hlavní části:
 - Je nutné brát do úvahy varování a bezpečnostní opatření týkající se mobilizačních látek a látky pro myeloablativní přípravný režim.
 - Léčba přípravkem Zynteglo v klinických hodnoceních byla spojována s opožděným přihojením (engraftmentem) trombocytů. Nebyl pozorován žádný vztah mezi incidencí krvácivých nežádoucích příhod (AE) a dobou do engraftmentu trombocytů. Je nutné přijmout opatření týkající se krvácivých následků trombocytopenie. Pacienti mají být upozorněni na riziko krvácivých příhod, které nejsou snadno identifikovatelné, například vnitřní krvácení.
 - Léčba přípravkem Zynteglo je teoreticky spojována s rizikem inzerční mutageneze, potenciálně vedoucí k rozvinutí malignit. Všichni pacienti musí být informováni o příznacích leukémie, a pokud se tyto příznaky projeví, musí vyhledat neprodleně lékařskou pomoc.
 - Aby byl přijat materiál z aferézy pro výrobu přípravku Zynteglo, je nutný negativní výsledek sérologického vyšetření na přítomnost HIV.
 - Potenciální riziko ztráty léčebné odpovědi na genovou terapii může vést ke ztrátě nezávislosti na transfuzích nebo ke zvýšené potřebě transfuzí u pacientů, kteří nedosáhli nezávislosti na transfuzích.
 - U všech pacientů musí být každý rok provedeno vyšetření kompletního krevního obrazu pro vyloučení leukémie/lymfomu a hladin celkového hemoglobinu pro posouzení přetrvávající účinnosti.
 - Krátkodobým potenciálním rizikem léčby přípravkem Zynteglo je nedosažení engraftmentu, který se má řešit podáním záložních buněk.
 - Je potřeba vysvětlit a zajistit, že pacient chápe:
 - potenciální rizika léčby přípravkem Zynteglo,
 - příznaky leukémie/lymfomu a jak postupovat v případě jejich výskytu,
 - obsah příručky pro pacienta,
 - potřebu neustále u sebe nosit kartu pacienta a ukázat ji všem zdravotnickým pracovníkům,
 - zařazení do registru poregistračního sledování.
 - Rozsah registru a způsob zařazování pacientů.

- **Pokyny k manipulaci s přípravkem a způsob podání pro zdravotnické pracovníky** bude obsahovat následující hlavní části:
 - pokyny k přijetí a uchování přípravku Zynteglo a jak kontrolovat přípravek Zynteglo před podáním,
 - pokyny k rozmrazení přípravku Zynteglo,
 - pokyny k ochranným prostředkům a způsobu likvidace při rozlití.
- **Balíček informací pro pacienta** má obsahovat:
 - příbalovou informaci,
 - příručku pro pacienta/pečovatele,
 - kartu pacienta.
- **Příručka pro pacienta/pečovatele** má obsahovat následující hlavní informace:
 - Léčba přípravkem Zynteglo je teoreticky spojena s rizikem vzniku malignit. Příznaky leukémie a potřeba vyhledání urgentní lékařské péče, pokud se tyto příznaky objeví.
 - Karta pacienta a nutnost nosit ji u sebe a sdělit každému ošetřujícímu zdravotníkovi, že je pacient léčen přípravkem Zynteglo.
 - Potenciální riziko ztráty léčebné odpovědi na genovou terapii může vést ke ztrátě nezávislosti na transfuzích nebo zvýšení potřeby transfuzí u pacientů, kteří nedosáhli nezávislosti na transfuzích.
 - Důležitost každoročních kontrol.
 - Léčba přípravkem Zynteglo je spojována s rizikem zpoždění engraftmentu trombocytů, což může vést ke zvýšené náchylnosti ke krvácení.
 - Znamky a příznaky krvácení a nutnost kontaktovat lékaře, pokud se projeví jakékoliv známky neobvyklého nebo déletrvajícího krvácení nebo jakékoliv jiné relevantní příznaky.
 - Zařazení do registru pacientů.
- **Karta pacienta** bude obsahovat následující hlavní informace:
 - Informace o riziku zpožděného engraftmentu trombocytů potenciálně vedoucího ke krvácení a dalších teoretických rizicích.
 - Prohlášení, že byl pacient léčen genovou terapií a nesmí darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky.
 - Prohlášení, že byl pacient léčen přípravkem Zynteglo, včetně čísla šarže a dat(a) léčby.
 - Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků.
 - Informace o možnosti falešně pozitivního výsledku u některých komerčních testů na HIV způsobeného přípravkem Zynteglo.
 - Kontaktní údaje, kde mohou zdravotníci získat další informace.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Zynteglo na trhu, existoval systém řízení distribuce přípravku Zynteglo nad rámec úrovně kontroly zajišťované rutinními opatřeními pro minimalizaci rizik. Před předepsáním, výrobou, vydáním a použitím přípravku musí být splněny následující požadavky:

- Přípravek Zynteglo bude k dispozici výhradně prostřednictvím léčebných center kvalifikovaných společností bluebird bio, aby se zajistila dohledatelnost odebraných pacientových buněk a vyrobeného léčivého přípravku mezi léčebným centrem a výrobním místem. Výběr léčebných center bude podle potřeby proveden ve spolupráci s národními kompetentními orgány.
- **Povinnost provádět poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Pro další potvrzení vhodnosti kritérií přijatelnosti má držitel rozhodnutí o registraci tato kritéria přehodnotit s ohledem na testy účinnosti vycházející z dat o uvolňování šarží a klinických výsledků po 6měsíčním následném sledování 20 pacientů léčených komerčními šaržemi.</p>	<p>Průběžná zpráva; při každém ročním prodloužení</p> <p>Poté, co bylo léčeno 20 pacientů s 6měsíčním následným sledováním</p>
<p>Neintervenční, poregistrační studie bezpečnosti a účinnosti: pro další charakterizaci a kontext dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Zynteglo u pacientů ve věku od 12 let a starších s β-talasemií závislou na transfuzích (TDT), kteří nemají β^0/β^0 genotyp, má držitel rozhodnutí o registraci provést studii a předložit její výsledky za použití údajů z registru přípravku (REG-501) a použít údaje o pacientech léčených transfuzemi a/nebo pacientech léčených alogenní HSCT se shodným HLA ze zavedeného evropského registru jako srovnávací skupinou.</p>	<p>Předložení protokolu: únor 2020</p> <p>Průběžné výsledky: - při každém ročním prodloužení - prosinec 2024 - prosinec 2034</p> <p>Konečné výsledky: 4. čtvrtletí 2039</p>

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14 odst. 7 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Datum splnění
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zynteglo u pacientů ve věku od 12 let a starších s β -talasemií závislou na transfuzích (TDT), kteří nemají β^0/β^0 genotyp, má držitel rozhodnutí o registraci předložit průběžné a konečné údaje ze studie HGB-207.	Průběžné výsledky: při každém ročním prodloužení Konečné výsledky: prosinec 2021
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zynteglo u pacientů ve věku od 12 let a starších s β -talasemií závislou na transfuzích (TDT), kteří nemají β^0/β^0 genotyp, má držitel rozhodnutí o registraci předložit předběžné a konečné údaje od pacientů se závažným non- β^0/β^0 genotypem, například IVS-I-110 zahrnutým ve studii HGB-212.	Průběžné výsledky při každém ročním prodloužení Konečné výsledky: prosinec 2021
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Zynteglo u pacientů ve věku od 12 let a starších s β -talasemií závislou na transfuzích (TDT), kteří nemají β^0/β^0 genotyp, má držitel rozhodnutí o registraci předložit průběžné údaje a výsledky z 5letého následného sledování ze studie LTF-303.	Průběžné výsledky: při každém ročním prodloužení Konečné výsledky: prosinec 2024

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zynteglo 1,2–20×10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Geneticky modifikované autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové buňky transdukované lentivirovým vektorem kódujícím β^{A-T87Q}-globinový gen o síle 1,2–20×10⁶ buněk/ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje také cryostor CS5 a chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

20 ml

Viz Informační list šarže pro počet infuzních vaků a CD34⁺ buněk na kg pro tohoto pacienta.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při ≤ -140 °C, dokud není přípravek připraven k rozmrazení a podání. Uchovávejte infuzní vak (infuzní vaky) v kovové kazetě (kazetách). Po rozmrazení nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1367/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID pacienta:
ID COI:
Příjmení:
Jméno:
Datum narození:
DIN:
č.š.:
ID vaku:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zynteglo 1,2–20×10⁶ buněk/ml infuzní disperze
Autologní CD34⁺ buňky kódující β^{A-T87Q}-globinový gen.
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID pacienta:
ID COI:
Příjmení
Jméno:
Datum narození:
DIN:
č.š.:
ID vaku:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Viz Informační list šarže pro počet infuzních vaků a CD34⁺ buněk na kg pro tohoto pacienta.
20 ml

6. JINÉ

Pouze pro autologní použití.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE, KTERÝ JE SOUČÁSTÍ KAŽDÉ DODÁVKY PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zynteglo 1,2–20×10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Přípravky Zynteglo jsou geneticky modifikované autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové buňky transdukované lentivirovým vektorem kódujícím β^{A-T87Q}-globinový gen.

3. KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INFORMACE PRO PACIENTA

Jméno (příjmení, křestní):

Datum narození (DD.MM.RRRR):

Tělesná hmotnost při prvním odběru (kg):

ID pacienta:

4. ČÍSLO ŠARŽE, OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK, A DATUM POUŽITELNOSTI

INFORMACE O DODANÉ ŠARŽI (DODANÝCH ŠARŽÍCH)

Dodávka obsahuje následující vyrobené šarže:

Číslo šarže/ID COI	Počet infuzních vaků	ID vaku: (První infuzní vak)	ID vaku: (Druhý infuzní vak)	Síla (× 10 ⁶ buněk/ml)	CD34 ⁺ buňky (× 10 ⁶ CD34 ⁺ buňky)	Použitelnost (DD.MM.RRRR)

5. DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Celkový počet infuzních vaků: __

Dávka: {NN} × 10⁶ CD34⁺ buněk/kg

Minimální doporučená dávka přípravku Zynteglo je 5,0×10⁶ CD34⁺ buněk/kg. V klinických studiích byly podávány dávky až 20×10⁶ CD34⁺ buněk/kg.

6. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

ULOŽTE TENTO DOKUMENT A PŘIPRAVTE SI JEJ, ABY BYL K DISPOZICI V DOBĚ PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU ZYNTEGLO.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro autologní použití.

7. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

INSTRUKCE PRO UCHOVÁVÁNÍ A POUŽITÍ

Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při ≤ -140 °C, dokud není přípravek připraven k rozmrazení a podání. Uchovávejte infuzní vak (vaky) v kovové kazetě (kovových kazetách). Po rozmrazení nezmrazujte.

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními bezpečnostními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

9. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A ČÍSLO

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

10. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1367/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta nebo pečovatele
Zynteglo 1,2–20×10⁶ buněk/ml infuzní disperze
Autologní CD34⁺ buňky kódující β^{A-T87Q}-globinový gen

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Dostanete **kartu pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát o léčbě přípravkem Zynteglo. Máte s sebou vždy nosit kartu pacienta a ukázat ji svému lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo pokud budete přijat(a) do nemocnice.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Přečtěte si pečlivě kartu pacienta a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zynteglo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zynteglo podán
3. Jak se přípravek Zynteglo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zynteglo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zynteglo a k čemu se používá

Přípravek Zynteglo se používá k léčbě závažného genetického onemocnění, nazývaného beta-talasemie (TDT) závislá na transfuzi, které zahrnuje onemocnění běžně známé jako beta talasemie major, u lidí ve věku 12 let a starších. Lidé s tímto onemocněním nemají dostatek hemoglobinu, což je bílkovina v krvi, která přenáší kyslík. Lidé s TDT nevytvářejí dostatek části hemoglobinu označené jako beta-globin v důsledku defektu (poruchy) v genu. Kvůli tomuto defektu jsou lidé s TDT chudokrevní a potřebují časté krevní transfuze, aby přežili.

Zynteglo je typ léku označovaný jako genová terapie. Je vyroben speciálně pro každého pacienta s použitím jeho vlastních (také se říká autologních) krevních kmenových buněk. Přípravek Zynteglo působí přidáním funkčních kopií beta-globinového genu do těchto buněk tak, aby pacient mohl vytvořit dostatek beta-globinu ke zvýšení celkového hemoglobinu ke zlepšení anemie (chudokrevnosti) a většímu přenosu kyslíku v těle. To snižuje nebo odstraňuje potřebu krevních transfuzí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zynteglo podán

Přípravek Zynteglo Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná nebo kojíte,
- jestliže Vám v minulosti byl(a) podána genová terapie pomocí Vašich krevních kmenových buněk,
- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku léků, které Vám budou podávány v rámci mobilizačního režimu a chemoterapie (viz bod 3).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Zynteglo se poraďte se svým lékařem.

Před zahájením léčby přípravkem Zynteglo Vám budou podány léky v rámci tzv. mobilizačního režimu a chemoterapie (více informací o těchto lécích, včetně možných nežádoucích účinků, viz bod 3 a bod 4).

Před zahájením léčby přípravkem Zynteglo Vám lékař provede testy, aby se ujistil, že Vaše srdce a játra pracují správně, abyste mohli být bezpečně léčeni přípravkem Zynteglo.

Přípravek Zynteglo se vyrábí speciálně pro Vás pomocí Vašich vlastních krevních kmenových buněk.

Po léčbě přípravkem Zynteglo nebudete nikdy v budoucnosti moci darovat krev, orgány nebo tkáň. Je to proto, že Zynteglo je přípravkem genové terapie.

Přidání nového genu do DNA Vašich krevních kmenových buněk může teoreticky způsobit leukémii nebo lymfom, ačkoliv v klinických studiích s přípravkem Zynteglo se u žádného z pacientů s TDT neobjevila leukémie nebo lymfom. Po léčbě přípravkem Zynteglo budete požádán(a) o zařazení do registru na dobu nejméně 15 let, aby se dalo lépe porozumět dlouhodobým účinkům přípravku Zynteglo. Během dlouhodobého sledování bude Váš lékař sledovat jakékoli známky leukémie nebo lymfomu.

Přípravek Zynteglo se připravuje s použitím částí viru lidské imunodeficiencie (HIV), které byly pozměněny tak, že nemohou způsobit infekci HIV. Pozměněný (modifikovaný) virus se používá k vložení funkčního beta-globinového genu do Vašich krevních kmenových buněk. Ačkoli tento lék nezpůsobuje infekci HIV, může Zynteglo ve Vaší krvi způsobit falešně pozitivní výsledek testu na HIV pomocí některých běžných komerčních testů, které rozpoznávají část HIV použitou k výrobě přípravku Zynteglo. Pokud budete mít pozitivní test na HIV po léčbě, kontaktujte prosím svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Předtím, než dostanete přípravek Zynteglo, Vám bude podána chemoterapie pro odstranění Vaší existující kostní dřeně. Pokud nemůže být přípravek Zynteglo podán po chemoterapii nebo pokud se modifikované kmenové buňky neuchytí ve Vašem těle, může Vám lékař podat infuzi Vašich vlastních původních krevních kmenových buněk, které byly odebrány a uloženy před zahájením léčby (viz také bod 3, Jak se přípravek Zynteglo podává).

Po podání přípravku Zynteglo může být ve Vaší krvi nízký počet krevních destiček. To znamená, že můžete mít problémy se srážením krve, která se nemusí srážet stejně jako normálně a můžete být náchylný(á) ke krvácení. Musíte vyhledat lékařskou pomoc, pokud:

- se udeříte do hlavy nebo budete mít zranění na hlavě,
- máte příznaky, které mohou být způsobeny vnitřním krvácením, jako je neobvyklá bolest žaludku nebo zad nebo silná bolest hlavy,
- máte abnormální modřiny nebo krvácení (jako jsou modřiny bez zranění, krev v moči, stolici, zvracení nebo vykašlávání krve).

Váš lékař Vám oznámí, kdy se počet krevních destiček obnovil na normální hodnoty.

Další léčivé přípravky a přípravek Zynteglo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Nemáte užívat hydroxykarbamid (k léčbě poruch krve) ani žádné léky k léčbě infekce HIV alespoň jeden měsíc před tím, než podstoupíte mobilizaci, a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Zynteglo (viz také bod 3, Jak se přípravek Zynteglo podává).

Musíte ukončit užívání léků na odstranění železa z těla (takzvané chelační látky: deferoxamin, deferipron a/nebo deferasirox) 7 dní před zahájením chemoterapie před infuzí přípravku Zynteglo (viz

bod 3, Jak se přípravek Zynteglo podává). Váš lékař vám poradí, zda a kdy máte začít užívat tyto léky po infuzi přípravku Zynteglo.

Promluvte si se svým lékařem, pokud potřebujete jakákoliv očkování.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Pokud jste žena, podstoupíte těhotenský test před zahájením mobilizace, před podáním chemoterapie a před léčbou přípravkem Zynteglo k vyloučení těhotenství.

Ženy, které by mohly otěhotnět, a muži schopní zplodit dítě musí začít používat spolehlivou metodu antikoncepce před odběrem krevních kmenových buněk a musí pokračovat nejméně 6 měsíců po podání přípravku Zynteglo. Spolehlivé metody antikoncepce zahrnují nitroděložní tělísko nebo kombinaci antikoncepce podávané ústy (také známé jako pilulky) a kondomů.

Přidaný gen v přípravku Zynteglo nepřechází na Vaše děti. Stále však existuje riziko, že Vaše děti zdědí Váš původní beta-globinový gen.

Přípravek Zynteglo nesmí být podáván, pokud kojíte. Není známo, zda mohou složky přípravku Zynteglo přecházet do mateřského mléka.

Po podané chemoterapii se může stát, že nebudete moci otěhotnět nebo zplodit dítě. Pokud máte obavy ohledně těhotenství, promluvte si o tom před zahájením léčby s lékařem. Existují možnosti poskytnutí reprodukčních materiálů pro uchování v tkáňové bance a pozdější použití. U mužů to může být sperma nebo tkáň varlat. U žen to mohou být vajíčka (oocyty) nebo tkáň vaječníků.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zynteglo nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 391 až 1 564 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 20–78 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Zynteglo podává

Přípravek Zynteglo se podává v kapačce (infuzi) do žíly. Může být podáván pouze ve specializované nemocnici lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s TDT, prováděním transplantací kostní dřeně a používáním léků pro genovou terapii.

Přípravek Zynteglo lze podat pouze tehdy, pokud lze z Vaší krve získat dostatek správného druhu krevních kmenových buněk (CD34⁺ krevní kmenové buňky). Přibližně 2 měsíce před léčbou přípravkem Zynteglo dostanete mobilizační lék, který přesune krevní buňky z Vaší kostní dřeně do krevního oběhu. Kmenové buňky v krvi mohou být potom odebrány zařízením, který odděluje krevní složky (zařízení pro aferézu). Odběr dostatečného množství krevních kmenových buněk může trvat déle než 1 den, aby bylo možné přípravek Zynteglo vyrobit a uložit záložní buňky, pokud nemůže být přípravek Zynteglo podán nebo nebude fungovat.

Kdy	Co se bude dít	Proč
Přibližně 2 měsíce před infuzí přípravku Zynteglo	Bude podán lék pro mobilizaci	Pro přesun krevních kmenových buněk z Vaší kostní dřeně do krevního oběhu.
Přibližně 2 měsíce před infuzí přípravku Zynteglo	Budou odebrány krevní kmenové buňky	Pro výrobu přípravku Zynteglo a uložení záložních buněk

Kdy	Co se bude dít	Proč
		v případě potřeby.
Nejméně 6 dní před infuzí přípravku Zynteglo	Bude podána chemoterapie po dobu 4 dnů v nemocnici	Pro přípravu kostní dřeně na léčbu přípravkem Zynteglo.
Zahájení léčby přípravkem Zynteglo	Bude podán přípravek Zynteglo pomocí kapačky (infuze) do žíly. Infuze se podá v nemocnici a bude trvat méně než 30 minut na každý infuzní vak. Počet vaků se bude u různých pacientů lišit.	Pro přidání krevních kmenových buněk obsahujících funkční kopie genu pro beta-globin do Vaší kostní dřeně.
Po infuzi přípravku Zynteglo	Zůstanete v nemocnici přibližně 3–6 týdnů	Pro zotavení a sledování, dokud si nebude Váš lékař jistý, že je bezpečné, abyste opustil(a) nemocnici.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s přípravkem Zynteglo souvisejí s mobilizací a odběrem krevních kmenových buněk nebo s chemoterapií používanou při přípravě kostní dřeně k léčbě přípravkem Zynteglo.

Máte projednat možné nežádoucí účinky způsobené mobilizačními léky a chemoterapií se svým lékařem. Máte si také přečíst příbalové informace těchto léků.

Mobilizace a odběr krevních kmenových buněk

Většina nežádoucích účinků se vyskytuje během několika dnů nebo po několika dnech po mobilizaci a odběru krevních kmenových buněk, ale mohou se objevit později. Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud se objeví závažné nežádoucí účinky.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- nízká hladina krevních destiček, což může snižovat schopnost srážení krve
- bolest kostí
- necitlivost a bolest rukou a nohou
- pocit na zvracení (nauzea)
- bolest hlavy
- nízká hladina vápníku v krvi

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- krvácení
- nízká hladina kyslíku v krvi
- nízký krevní tlak
- bolest břicha
- bolest zad
- bolest kostí nebo svalů
- bolest nebo nepříjemné pocity na hrudi
- jiná bolest
- vzrušení, neklid (agitovanost)
- abnormální výsledky krevních testů (snížení hladiny hořčíku a draslíku, příliš mnoho citrátu nebo zvýšení počtu bílých krvinek)
- abnormální srdeční rytmus

- modřiny, krvácení nebo bolest z katétru nebo místa podání injekce
- reakce v místě podání injekce
- modřiny
- závratě, únava
- nepříjemné pocity v oblasti hlavy
- nadměrné pocení
- onemocnění podobné chřipce
- otok rtů
- mravenčení nebo necitlivost rukou, nohou nebo úst
- horečka
- vyrážka
- zvětšená slezina, což může vést k bolesti v horní části břicha nebo v levém rameni
- zvracení

Chemoterapie

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se po podání chemoterapie objeví některý z následujících nežádoucích účinků. Obvykle se vyskytnou během prvních pár dnů a několika týdnů po podání chemoterapie, ale mohou se také vyvinout mnohem později.

Velmi časté: (mohou postihovat více než 1 z 10 lidí)

- Bolest v pravé horní části břicha pod žebry, zežloutnutí bělma očí nebo kůže, rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, otok paží, nohou a břicha a potíže s dýcháním. Mohou to být příznaky závažného jaterního onemocnění nazývaného venookluzivní onemocnění.
- Prodloužené krvácení nebo krvácení bez poranění, jako je krvácení z nosu, krvácení z dásní nebo vaginální krvácení.

Další možné nežádoucí účinky

Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud se objeví závažné nežádoucí účinky.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- nízká hladina červených a bílých krvinek, někdy s horečkou
- zvýšení některých enzymů v krvi, což může naznačovat jaterní problémy
- nízká hladina krevních destiček, což může snižovat schopnost srážení krve
- neobvyklé vypadávání nebo řídnutí vlasů
- bolest žaludku, podráždění žaludku, zácpa, průjem
- pocit na zvracení (nauzea), zvracení
- horečka
- bolestivost v ústech
- zánět v krku
- změny v chemickém složení krve, což může naznačovat nízkou hladinu vápníku, nízkou hladinu draslíku, nízkou hladinu hořčíku, nízkou hladinu sodíku, nízkou hladinu fosfátu, pokles hladiny bílkovin nebo pokles hladiny albuminu
- tmavé skvrny na kůži
- bolest v oblasti konečníku
- problémy se spánkem
- snížení chuti k jídlu
- bolest hlavy
- únava
- svědění kůže

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- život ohrožující zánětlivá odpověď na infekci spolu s nízkým počtem bílých krvinek
- infekce, které mohou vyvolávat pocit horka, chladu nebo pocení

- zvětšené břicho
- zvětšená játra
- potíže s dýcháním
- bolest břicha
- krvácení nebo modřiny
- krev v moči
- malé natržení výstelky konečníku
- závratě nebo pocit nerovnováhy (jako by se točila místnost)
- úzkost
- pozitivní test na aspergilózu (plicní onemocnění způsobené houbou)
- změny a abnormality srdečního rytmu
- bolest zad, kostí, kůže, končetin, konečníku nebo svalů
- pálení žáhy
- zánět žlučníku
- žlučové kameny
- kašel
- abnormální chuť
- obtížné polykání
- otok obličeje
- pocit chladu
- přebytečná voda v těle
- zánět nebo infekce vlasových folikulů
- snížení rychlosti vzduchu odcházejícího z Vašich plic
- nepříjemné pocity v žaludku s pocitem na zvracení a zvracením
- zánět v trávicím traktu
- onemocnění dásní
- hemoroidy
- škytavka
- nízký krevní tlak
- nízká tělesná teplota
- nízká hladina kyslíku v krvi
- žloutnutí kůže a bělma očí
- bolest v hrtanu (hlasivek)
- nedostatek energie
- bolestivost a otoky sliznice trávicího traktu (od dutiny ústní až po konečník)
- nepravidelná menstruace
- ztráta funkce Vašich vaječnicků
- předčasná menopauza
- skvrny na kůži s krvácením pod kůží
- změna barvy kůže, kůže je skvrnitá nebo tmavší nebo světlejší než obvykle
- tekutina v plicích nebo kolem plic
- suchá, svědící kůže
- suché rty
- vyrážka s lézemi, někdy s přítomností hnisu
- zanícené kožní léze
- oděrky/odřeniny kůže
- poruchy potních žláz
- transfuzní reakce
- snížení tělesné hmotnosti
- abnormální jaterní testy
- zvýšená koncentrace hemoglobinu v buňkách
- snížení obsahu hořčíku, vápníku, draslíku, fosfátu, albuminu, sodíku v krvi
- nadbytek kyseliny v těle neodstraněný ledvinami
- zvýšení nebo snížení počtu bílých krvinek

- nízký počet nezralých (nedostatečně vyvinutých) červených krvinek
- zvýšení nebo snížení bílkoviny v krvi
- zvýšení ženských hormonů
- snížení hladiny testosteronu

Zynteglo

Většina nežádoucích účinků se vyskytuje během několika dnů nebo po několika dnech od léčby přípravkem Zynteglo, ale mohou se objevit později. Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud se objeví závažné nežádoucí účinky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- nízká hladina krevních destiček, což může snižovat schopnost srážení krve
- dušnost
- bolest na hrudi, která není způsobena problémem se srdcem
- bolest břicha
- návaly horka (zarudnutí a teplá kůže)
- bolest nohou

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zynteglo uchovávat

Tyto informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek bude podán kvalifikovaným lékařem, je lékař odpovědný za správné uchování léčivého přípravku před jeho použitím a během jeho používání, jakož i za jeho správnou likvidaci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším štítku (vnějších štítcích) nádoby a štítku (štítcích) infuzního vaku.

Uchovávejte při teplotě ≤ -140 °C po dobu až jednoho roku. Nerozmrazujte přípravek, dokud není připraven k použití. Po rozmrazení uchovávejte při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) a použijte do 4 hodin.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními bezpečnostními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zynteglo obsahuje

- Léčivá látka přípravku Zynteglo se skládá z vlastních krevních kmenových buněk, které obsahují funkční kopie genu pro beta-globin, který lze měřit v krvi. Koncentrace je $1,2\text{--}20 \times 10^6$ CD34⁺ buněk (krevních kmenových buněk) na mililitr.
- Dalšími složkami jsou roztok používaný k ochraně zmrazených buněk a chlorid sodný. Viz bod 2, obsah sodíku.

Jak přípravek Zynteglo vypadá a co obsahuje toto balení

Zynteglo je čirá až mírně zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze buněk která je dodávána v jednom nebo více průhledných infuzních vacích, z nichž každý je zabalen v transparentním pouzdru uvnitř uzavřené kovové nádoby.

Vaše jméno a datum narození, stejně jako kódované informace identifikující Vás jako pacienta, jsou vtištěny na každém infuzním vaku a každé kovové nádobě.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Výrobce

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH
Tel.: +49 (0) 893 803 7456 (0890 181 0702)

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.
Tel.: +39 029 475 9755 (0800 728 026)

France

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

Nederland

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

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

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>, a na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Zynteglo je odeslán z výrobního zařízení do skladovacích prostor infuzního centra v kryopřepravce, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak s přípravkem Zynteglo. Pacient může mít více infuzních vaků. Infuzní vak (vaky) musí být uložen(y) uvnitř kovové kazety (kovových kazet), dokud nebude přípravek připraven k rozmrazení a použití.

Potvrďte, zda je na infuzním vaku (infuzních vacích) vytištěn název Zynteglo. Potvrďte, že totožnost pacienta odpovídá jedinečným informacím pacienta uvedeným na infuzním vaku (infuzních vacích) a na kovové kazetě (kovových kazetách) před podáním infuze. Spočítejte všechny infuzní vaky a potvrďte datum použitelnosti každého infuzního vaku pomocí doprovodného informačního listu šarže.

Zkontrolujte každý infuzní vak před rozmrazením a infuzí, zda nedošlo k porušení jeho integrity. Pokud je infuzní vak poškozen, postupujte podle místních pokynů pro nakládání s biologickým odpadem a okamžitě kontaktujte společnost bluebird bio.

Přípravek Zynteglo je určen výhradně k autolognímu použití.

Po pečlivém odstranění vnějšího kovového kontejneru rozmrazte každý infuzní vak na teplotu 37 °C ve vodní lázni nebo v suché lázni po dobu přibližně 2–4 minut. Léčivý přípravek nenechte rozehrát příliš. Nenechávejte léčivý přípravek bez dozoru a neponožte infuzní porty, pokud se rozmrazuje ve vodní lázni. Po rozmrazení jemně promíchejte léčivý přípravek masírováním infuzního vaku, dokud není veškerý obsah jednotný. Odkryjte sterilní port na infuzním vaku odtrhnutím ochranného obalu zakrývajícího port. Zajistěte přístup do infuzního vaku s léčivým přípravkem a proveďte infuzi podle místních standardních postupů podání pro podávání přípravků pro buněčnou terapii. Nepoužívejte in-line krevní filtr nebo infuzní pumpu. Neprovádějte odběr vzorku, neupravuje ani nezařijte léčivý přípravek.

Každý infuzní vak podávejte intravenózní infuzí po dobu kratší než 30 minut. Pokud je k dispozici více než jeden infuzní vak, podejte každý infuzní vak kompletně předtím, než začnete rozmrazovat a podávat v infuzi další vak.

Přípravek Zynteglo nesmí být znovu zmrazen. Infuzi podejte co nejdříve a ne více než 4 hodiny po rozmrazení.

Propláchněte veškerý zbývající přípravek Zynteglo, který zůstal v infuzním vaku a ve všech napojených hadičkách alespoň 50 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9 %, aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno v infuzi co možná nejvíce buněk.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky upravené krevní buňky. Mají být dodrženy místní pokyny pro nakládání s biologickým odpadem vztahující se na tento typ přípravků.

Zdravotníci pracovníci, kteří manipulují s přípravkem Zynteglo, mají přijmout standardní opatření (použití rukavic, ochranného oděvu a ochrany očí), aby se zabránilo potenciálnímu přenosu infekčních chorob.

Pracovní povrchy a materiál, které byly potenciálně v kontaktu s přípravkem Zynteglo, musí být dekontaminovány dezinfekčním prostředkem proti virům podle pokynů výrobce.

Při manipulaci s nepoužitými léčivými přípravky nebo odpadním materiálem je nutno dodržovat místní pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU A PŘEDLOŽENÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**
- Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.