

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Zynteglo 1,2 –  $20 \times 10^6$  buniek/ml infúzna disperzia.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 2.1. Všeobecný opis

Geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o  $CD34^+$  bunky obsahujúca hematopoetické kmeňové bunky (HSC) transdukované lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcim  $\beta^{A-T87Q}$ -globínový gén.

### 2.2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Konečný liek sa skladá z jedného alebo viacerých infúzných vakov obsahujúcich disperziu 1,2 –  $20 \times 10^6$  buniek/ml rozptýlenú v kryoprezervačnom roztoku. Každý infúzny vak obsahuje približne 20 ml Zyntegla.

Kvantitatívne informácie týkajúce sa sily,  $CD34^+$  buniek a dávky lieku sú uvedené v informáciách o šarži. Informácie o šarži sa nachádzajú vo veku kryoprepravky, ktorá sa používa na prepravu lieku Zynteglo.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá dávka obsahuje 391 – 1 564 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Číra až mierne zakalená, bezfarebná až žltá alebo ružová disperzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikácie

Zynteglo je indikované na liečbu pacientov vo veku od 12 rokov s  $\beta$ -talasémiou závislou od transfúzie (transfusion-dependent thalassaemia, TDT), ktorí nemajú  $\beta^0/\beta^0$  genotyp, u ktorých je vhodná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (haematopoietic stem cell, HSC), ale nie je k dispozícii žiadny pokrvne príbuzný darca HSC, ktorý má zhodu v ľudských leukocytočných antigénoch (human leukocyte antigen, HLA) (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Zynteglo sa musí podávať v kvalifikovanom liečebnom stredisku lekárom (lekármi) so skúsenosťami s transplantáciou HSC a s liečbou pacientov s TDT.

Od pacientov sa očakáva, že sa zaradia do registra a že budú v rámci registra dlhodobo sledovaní s cieľom lepšie porozumieť dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Zynteglo.

### Dávkovanie

Minimálna odporúčaná dávka lieku Zynteglo je  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg. V klinických štúdiách boli podávané dávky maximálne  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg. Minimálna odporúčaná dávka je rovnaká pre dospelých aj dospievajúcich od 12 rokov.

Zynteglo je určené na autológne použitie (pozri časť 4.4) a má sa podať len raz.

#### *Mobilizácia a aferéza*

Od pacientov sa vyžaduje, aby podstúpili mobilizáciu HSC, po ktorej nasleduje aferéza, aby sa získali CD34<sup>+</sup> kmeňové bunky na výrobu lieku (opis režimu mobilizácie používaného v klinických štúdiách pozri v časti 5.1).

Minimálny cieľový počet CD34<sup>+</sup> buniek, ktorý sa má získať, je  $12 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg. Ak sa minimálna dávka lieku Zynteglo  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg nedosiahne po počiatocnej výrobe lieku, pacient môže podstúpiť jeden alebo niekoľko dodatočných cyklov mobilizácie a aferézy s časovým odstupom minimálne 14 dní, aby sa získali ďalšie bunky na ďalšiu výrobu.

Vyžaduje sa záložný odber CD34<sup>+</sup> kmeňových buniek v objeme najmenej  $1,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg (ak sú získané aferézou) alebo  $> 1,0 \times 10^8$  TNC/kg (ak sú získané z kostnej drene). Tieto bunky musia byť odobraté u daného pacienta a musia byť kryokonzervované pred myeloablatívnym kondicionovaním a infúznym podaním Zyntegla. Môže sa vyžadovať záložný odber na záchrannú liečbu pre prípad: 1) narušenia lieku Zynteglo po začatí myeloablatívneho kondicionovania a pred infúznym podaním Zyntegla, 2) zlyhania primárneho engraftmentu, alebo 3) straty engraftmentu po infúznom podaní Zyntegla (pozri časť 4.4).

#### *Prípravný režim pred liečbou*

Pred začatím myeloablatívneho kondicionovania musí ošetrojúci lekár potvrdiť, že transplantácia HSC je u pacienta vhodná (pozri časť 4.4).

Pred infúznym podaním lieku Zynteglo sa musí podať úplné myeloablatívne kondicionovanie (opis myeloablatívneho režimu používaného v klinických štúdiách pozri v časti 5.1). Odporúča sa, aby pacienti mali stabilnú hladinu hemoglobínu (Hb)  $\geq 11$  g/dl po dobu 30 dní pred myeloablatívnym kondicionovaním. Chelácia železa sa má ukončiť v intervale najmenej 7 dní pred myeloablatívnym kondicionovaním. Odporúča sa profylaxia hepatálnej venookluzívnej choroby (veno-occlusive disease, VOD). V závislosti od podávanej látky na myeloablatívne kondicionovanie sa má zvážiť profylaxia záchvatov (opis profylaxie používanej v klinických štúdiách pozri v časti 5.1).

Myeloablatívne kondicionovanie sa má začať až po doručení a uchovávaní v mieste podávania kompletnej súpravy infúzneho vaku (vakov), ktorá tvorí dávku lieku Zynteglo, a zároveň po potvrdení dostupnosti záložného odberu.

#### *Podávanie Zyntegla*

Údaje o podávaní lieku Zynteglo a manipulácii s ním pozri v časti Spôsob podávania nižšie a časť 6.6.

#### *Po podaní Zyntegla*

Akékoľvek krvné produkty potrebné počas prvých 3 mesiacov od infúzneho podania Zyntegla majú byť ožiarené.

Po infúznom podaní Zyntegla môže byť nevyhnutné obnoviť cheláciu železa, kedy je potrebné postupovať podľa klinickej praxe (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak je to relevantné, môže sa namiesto chelácie železa použiť flébotómia.

### Špeciálne populácie

#### *Starší pacienti*

Zynteglo sa neskúmalo u pacientov vo veku > 65 rokov. Transplantácia HSC musí byť vhodná pre pacienta s TDT, aby mohol byť liečený Zynteglom (pozri časť 4.4). Nevyžaduje sa úprava dávkovania.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Zynteglo nebolo skúmané u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov sa má vykonať vyšetrenie zamerané na poruchu funkcie obličiek definovanú ako hodnota klirensu kreatinínu  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aby sa získala istota, že transplantácia HSC je vhodná. Nevyžaduje sa úprava dávkovania.

#### *Porucha funkcie pečene*

Zynteglo nebolo skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. U pacientov sa má vykonať vyšetrenie zamerané na poruchu funkcie pečene, aby sa získala istota, že transplantácia HSC je vhodná (pozri časť 4.4). Nevyžaduje sa úprava dávkovania.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Zyntegla u detí vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené.

#### *Pacienti séropozitívni na vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo ľudský T-lymfotropný vírus (HTLV)*

Liek Zynteglo nebol skúšaný u pacientov s HIV-1, HIV-2, HTLV-1 alebo HTLV-2. Negatívny sérologický test na HIV je nevyhnutný na zabezpečenie prijatia aferézneho materiálu na výrobu lieku Zynteglo. Aferézny materiál od pacientov s pozitívnym testom na HIV nebude akceptovaný na výrobu lieku Zynteglo.

### Spôsob podávania

Zynteglo je určené iba na intravenózne použitie (úplné údaje o spôsobe podávania pozri v časti 6.6).

Po dokončení 4-dňového cyklu myeloablatívneho kondicionovania sa musí pred infúznym podaním lieku Zynteglo vykonať minimálne 48-hodinové vymývanie.

Pred podaním infúzie sa musí potvrdiť, že identita pacienta sa zhoduje s jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom vaku (vakoch) lieku Zynteglo. Celkový počet infúzných vakov, ktorý sa má podať, sa musí takisto preveriť podľa informácií o šarži (pozri časti 4.4).

Infúzne podanie lieku Zynteglo sa má vykonať čo najskôr, najneskôr do 4 hodín od rozmrazenia. Každý infúzny vak sa má podávať kratšie ako 30 minút. V prípade, že boli poskytnuté viaceré infúzne vaky, musia sa podať všetky infúzne vaky. Má sa podať celý objem každého infúzneho vaku.

Po infúznom podaní Zyntegla sa majú dodržať štandardné postupy starostlivosti o pacienta po transplantácii HSC.

### **4.3. Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Tehotenstvo a dojčenie (pozri časť 4.6).

Liečba génovou terapiou HSC v minulosti.

Musia sa zväžiť kontraindikácie pre látky na mobilizáciu a myeloablatívne kondicionovanie.

#### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Sledovateľnosť

Musia byť aplikované požiadavky na sledovateľnosť liekov na pokročilú bunkovú liečbu.

##### Všeobecné

Musia sa zväžiť upozornenia a opatrenia týkajúce sa látok na mobilizáciu a myeloablatívne kondicionovanie.

Pacienti liečení Zynteglom nesmú nikdy v budúcnosti darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu. Tieto informácie sa uvádzajú v Karte pacienta s upozorneniami, ktorú má pacient dostať po liečbe.

##### Riziká súvisiace s TDT a preťažením železom

U pacientov s TDT sa vyskytuje preťaženie železom v dôsledku chronických transfúzií červených krviniek (red blood cell, RBC), ktoré môže viesť k poškodeniu koncových orgánov. Transplantácia HSC s myeloablatívnym kondicionovaním nie je vhodná u pacientov s TDT, u ktorých bolo potvrdené závažné zvýšenie hladiny železa v srdci, t. j. pacienti so srdcovým  $T2^* < 10$  ms pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MRI). MRI pečene sa má vykonať u všetkých pacientov pred myeloablatívnym kondicionovaním. Odporúča sa, aby sa u pacientov s obsahom železa v pečeni  $\geq 15$  mg/g potvrdeným MRI vykonalo ďalšie zhodnotenie prostredníctvom biopsie pečene. Ak sa pri biopsii pečene preukáže premostujúca fibróza, cirhóza alebo aktívna hepatitída, transplantácia HSC s myeloablatívnym kondicionovaním nie je vhodná.

##### Riziko vzniku inzerčnej onkogenézy

V klinických skúšaniach so Zynteglom neboli hlásené žiadne prípady leukémie alebo lymfómu u pacientov s TDT. Nie sú hlásené žiadne prípady inzerčnej mutagenézy sprostredkovej LVV vedúcej k onkogenéze. Avšak po liečbe liekom Zynteglo existuje teoretické riziko vzniku leukémie alebo lymfómu.

Pacienti majú byť sledovaní každoročne pre prípad vzniku leukémie alebo lymfómu (vrátane úplného krvného obrazu) po dobu 15 rokov po liečbe liekom Zynteglo. Ak sa zistí leukémia alebo lymfóm u ktoréhokoľvek pacienta, ktorý užíval Zynteglo, musia sa odobrať vzorky krvi na analýzu integračného miesta.

##### Sérologické testovanie

Všetci pacienti majú byť vyšetrení na HIV-1/2 a HTLV-1/2 pred mobilizáciou a aferézou na zabezpečenie prijatia aferézneho materiálu na výrobu lieku Zynteglo (pozri časť 4.2).

##### Interferencia s testovaním na HIV

Je dôležité upozorniť, že pacienti, ktorí užívali Zynteglo, budú mať pravdepodobne pozitívny výsledok testu na HIV polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) z dôvodu inercie provírusu LVV, čo má za následok falošne pozitívny výsledok testu na HIV. Pacienti, ktorí užívali Zynteglo, preto nemajú byť testovaní na infekciu HIV testom na báze PCR.

##### Zlyhanie engraftmentu merané podľa engraftment neutrofilov

Liečba Zynteglom zahŕňa infúziu a engraftment  $CD34^+$  HSC buniek, ktoré boli geneticky modifikované *ex vivo* s LVV. V klinických skúšaniach u žiadneho pacienta nedošlo k zlyhaniu engraftmentu kostnej drene podľa merania na základe engraftmentu neutrofilov (N = 42). K

engraftmentu neutrofilov došlo v priemere (min., max.) v 19,5. deň (13, 38) po infúznom podaní lieku. Zlyhanie engraftmentu neutrofilov je krátkodobé ale potenciálne závažné riziko, ktoré je definované ako nedosiahnutie 3 po sebe nasledujúcich absolútnych počtov neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC)  $\geq 500$  buniek/ $\mu$ l zistených v rôznych dňoch v intervale do 43. dňa od infúzneho podania Zyntegla. U pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu engraftmentu neutrofilov, má byť podaná záchranná liečba pomocou záložného odberu (pozri časť 4.2).

#### Oneskorený engraftment krvných doštičiek

Engraftment krvných doštičiek je definovaný ako 3 po sebe nasledujúce hodnoty trombocytov  $\geq 20 \times 10^9/l$  zistené v rôznych dňoch po infúznom podaní Zyntegla bez podania transfúzií trombocytov v intervale 7 dní bezprostredne predchádzajúcich obdobie hodnotenia a počas tohto obdobia. Pacienti s TDT liečení Zynteglom, ktorí dosiahli engraftment krvných doštičiek, mali v klinických skúšaníach (N = 39) stredný (min., max.) engraftment krvných doštičiek v 41,0. dni (19, 191). Nebola pozorovaná žiadna korelácia medzi výskytom krvácania a oneskoreným engraftmentom krvných doštičiek. Pacienti majú byť upozornení na riziko vzniku krvácania pred zotavením sa krvných doštičiek. Pacienti majú byť podľa štandardných predpisov sledovaní pre prípad trombocytopenie a krvácania. Počet krvných doštičiek sa má monitorovať podľa lekárskeho úsudku, kým sa nedosiahne engraftment krvných doštičiek a zotavenie krvných doštičiek. V prípade klinických príznakov naznačujúcich krvácanie sa má bezodkladne zvážiť zistenie počtu krviniek a iné vhodné testy.

#### Použitie antiretrovírusov a hydroxymočoviny

Pacienti nemajú užívať antiretrovírusové lieky ani hydroxymočovinu v intervale od najmenej jedného mesiaca pred mobilizáciou po uplynutie najmenej 7 dní od infúzneho podania Zyntegla (pozri časť 4.5). Ak pacient po expozícii HIV/HTLV potrebuje antiretrovírusy, liečba liekom Zynteglo sa má začať, až keď budú vykonané testy HIV podľa Western blotovej analýzy a vírusovej záťaže po 6 mesiacoch od expozície.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 391 – 1564 mg sodíka v každej dávke, čo zodpovedá 20 až 78 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu podľa odporúčaní organizácie WHO.

### **4.5. Liekové a iné interakcie**

Pacienti nemajú užívať antiretrovírusové lieky ani hydroxymočovinu v intervale najmenej jedného mesiaca pred mobilizáciou a najmenej 7 dní od infúzneho podania Zyntegla (pozri časť 4.4).

Musia sa zvážiť liekové interakcie medzi chelátormi železa a látkou na myeloablatívne kondicionovanie. Užívanie chelátorov železa sa má prerušiť 7 dní pred začatím kondicionovania. U chelátora železa a u látky na myeloablatívne kondicionovanie sa musia podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku preveriť odporúčania týkajúce sa súbežného podávania spolu so substrátmi CYP3A.

Niektoré chelátory železa sú myelosupresívne. Po infúznom podaní Zyntegla nepodávajte tieto chelátory železa po dobu 6 mesiacov. Ak je potrebná chelácia železa, zvážte podanie nemyelosupresívnych chelátorov železa (pozri časti 4.2 a 5.1).

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie. Neočakáva sa, že sa Zynteglo bude vzájomne ovplyvňovať so skupinou pečefňových enzýmov cytochrómu P-450 alebo s transportermi liečiva.

K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním látok stimulujúcich erytropoézu u pacientov liečených liekom Zynteglo.

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami počas liečby liekom Zynteglo alebo po nej sa neskúmala.

#### **4.6. Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy v plodnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o expozícii pre poskytnutie presného odporúčania týkajúceho sa trvania antikoncepcie po liečbe liekom Zynteglo. Ženy vo fertílom veku a muži, ktorí sú schopní splodiť dieťa musia používať spoľahlivú metódu antikoncepcie (vnútramaternicové teliesko alebo kombináciu hormonálnej a bariérovej antikoncepcie) od začatia mobilizácie až po uplynutie najmenej 6 mesiacov od podania lieku Zynteglo. Prečítajte si v Súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúcom sa látky na myeloablatívne kondicionovanie informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí podstupujú kondicionovanie.

##### Gravidita

Negatívny výsledok tehotenského testu zo séra musí byť potvrdený pred začatím mobilizácie a znovu potvrdený pred procedúrami kondicionovania a pred podaním lieku.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o expozíciách počas tehotenstva.

Pri lieku Zynteglo neboli vykonané štúdie zamerané na reprodukčnú a vývojovú toxicitu. Zynteglo sa nesmie užívať počas tehotenstva kvôli myeloablatívnemu kondicionovaniu (pozri časť 4.3). Nie je známe, či bunky transdukované Zynteglom majú potenciál prechádzať v maternici do plodu.

Nie je žiadna príležitosť na prenos  $\beta^A\text{-T}87\text{Q}$ -globínového génu po zárodočnej línii po liečbe Zynteglom a preto sa pravdepodobnosť výskytu celkovej somatickej expresie  $\beta^A\text{-T}87\text{Q}$ -globínového génu u potomka považuje za zanedbateľnú.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa Zynteglo vylučuje do ľudského mlieka. Účinok Zyntegla podávaného matkám na ich dojčené deti sa neskúmal.

Zynteglo nesmú užívať ženy, ktoré dojčia.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Zyntegla na fertilitu u ľudí. V skúšaniach u zvierat neboli hodnotené účinky na fertilitu u samcov a samíc.

Dostupné sú údaje o riziku neplodnosti pri myeloablatívnom kondicionovaní. Preto sa odporúča podľa možnosti kryokonzervovať spermie alebo vajíčka pred liečbou.

#### **4.7. Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Zynteglo nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8. Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Zynteglo bola hodnotená u 42 pacientov s TDT. Najzávažnejšou nežiaducou reakciou, ktorú možno pripísať lieku Zynteglo, bola trombocytopenia (2,4 %). Vzhľadom na malú populáciu pacientov a veľkosť kohort, nežiaduce reakcie v nižšie uvedenej tabuľke neposkytujú úplný obraz charakteru a frekvencie týchto udalostí.

## Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ) a časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ).

Tabuľky č. 1, 2 a 3 obsahujú zoznam nežiaducich reakcií prisudzovaných mobilizácii/aferéze, myeloablatívnemu kondicionovaniu a Zynteglu v príslušnom poradí, ktoré sa vyskytli u pacientov s TDT v klinických skúšaníach so Zynteglom.

**Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie prisudzované mobilizácii/aferéze**

<b>Trieda orgánových systémov (SOC)</b>	<b>Veľmi časté (<math>\geq 10</math> %)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1</math> % – <math>&lt; 10</math> %)</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia	Splenomegália, leukocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokalcémia	Hypokalémia, hypomagnezémia
Psychické poruchy		Agitovanosť
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy, periférna senzorická neuropatia	Závrat, nepríjemné pocity v oblasti hlavy, parestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcový flutter
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Hypoxia, epistaxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolnosť	Vracanie, opuch pier, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, parestézia úst
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesti kostí	Bolesť chrbta, muskuloskeletárne ťažkosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia, ochorenie podobné chrípke, nepríjemné pocity v hrudníku, bolesť v hrudníku, reakcia v mieste podania injekcie, krvácanie v mieste zavedenia katétra, tvorba modrín v mieste zavedenia katétra, tvorba modrín v mieste podania injekcie, únava, bolesť v hrudníku nesúvisiaca so srdcom, bolesť v mieste zavedenia katétra, bolesť v mieste vpichu, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Znížená hladina magnézia v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Citrátová toxicita, kontúzia, procedurálna bolesť



**Tabuľka č. 2 Nežiaduce reakcie, ktoré možno pripísať myeloablatívnemu kondicionovaniu**

SOC	Veľmi časté (≥ 10 %)	Časté (≥ 1 % – < 10 %)
Infekcie a nákazy		Neutropenická sepsa, systémová infekcia, stafylokoková infekcia, pneumónia, infekcia dolných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, infekcia sliznice, celulitída, vaginálna infekcia, pustulózna vyrážka, folikulitída, gingivitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopenia, leukopénia, anémia	Lymfopénia, leukocytóza, znížený počet monocytov, neutrofilia, zvýšená stredná koncentrácia hemoglobínu krviniek
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť na jedlo	Hypokalcémia, hypokalémia, metabolická acidóza, nadmerné množstvo tekutín, retencia tekutín, hypomagnezémia, hyponatrémia, hypofosfatémia
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat, letargia, dysgeúzia
Poruchy oka		Krvácanie spojiviek
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Fibrilácia predsene
Poruchy ciev		Hypotenzia, hematóm
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxia, zápal hltanu	Hypoxia, dýchavičnosť, pleurálny výpotok, krepitácie, syndróm kašľa v horných dýchacích cestách, kašeľ, bolesť hrtanu, čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída, vracanie, nevoľnosť, hnačka, krvácanie d'asiem, zápcha, bolesť brucha, zápal konečníka	Krvácanie z konečníka, gastritída, zápal zažívacieho traktu, abdominálna distenzia, bolesť v hornej časti brucha, análna fisúra, dyspepsia, dysfágia, ezofagitída, hemoroidy, proktalgia. Suché pery
Poruchy pečene a žlčových ciest	Venookluzívne ochorenie pečene, zvýšené hladiny alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Cholecystitída, cholelitiáza, hepatomegália, žltáčka, zvýšená transamináza, zvýšená gama-glutamyltransferáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, pruritus, hyperpigmentácia kože	Petechia, ekchymóza, bolesť kože, palpačná purpura, petechia, generalizovaný pruritus, purpura, porucha potnej žľazy, urtikária, suchá koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť kostí, myalgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta

SOC	Veľmi časté (≥ 10 %)	Časté (≥ 1 % – < 10 %)
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie	Zlyhanie vaječníka, nepravidelná menštruácia, predčasná menopauza, zvýšená hladina hormónu stimulujúceho folikuly v krvi, znížená hladina testosterónu v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, únava	Zápal sliznice, edém tváre, hypotermia, pocit chladu, bolesť, xeróza
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšený C-reaktívny proteín, pozitívny výsledok testu na Aspergillus, znížená hladina draslíka v krvi, úbytok telesnej hmotnosti, znížená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, znížená hladina magnézia v krvi, znížený úsilný expiračný prúd, celkový pokles proteínu, znížená hladina albumínu v krvi, znížený počet retikulocytov, pokles percenta retikulocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Reakcia na transfúziu, abrázia kože

**Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie prisudzované lieku Zynteglo**

SOC	Veľmi časté (≥ 10 %)	Časté (≥ 1 % – < 10 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopenia
Poruchy ciev		Nával horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť v končatinách
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť v hrudníku nesúvisiaca so srdcom

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Krvácanie*

Krvácanie je potenciálnou komplikáciou trombocytopenie po myeloablatívnom kondicionovaní a liečbe liekom Zynteglo. U pacienta sa vyskytla jedna závažná udalosť hypotenzie spôsobená epistaxiou s nástupom 11 dní po liečbe liekom Zynteglo. Všetky ostatné prípady krvácania boli nevýznamné. Riziko krvácania sa vyskytuje pred engraftmentom trombocytov a môže pokračovať aj po engraftmente krvných doštičiek u pacientov, ktorí majú pokračujúcu trombocytopeniu.

Po engraftmente krvných doštičiek si všetci pacienti udržali hladiny krvných doštičiek  $\geq 20 \times 10^9/l$  v prípade nevykonania transfúzií krvných doštičiek. Stredné (min, max) časy do nepodporovaných počtov krvných doštičiek  $\geq 50 \times 10^9/l$  a  $\geq 100 \times 10^9/l$  boli 52 (20, 268) dní a 63 (20, 1 231) dní. (Informácie o monitorovaní a manažmente krvných doštičiek pozri v časti 4.4.)

## *Hepatic venoocclusive disease*

Závažné prípady hepatickej VOD sa vyskytli u 11,9 % pacientov po myeloablatívnom kondicionovaní. 80 % týchto pacientov nedostalo profylaxiu VOD. Všetci pacienti, u ktorých sa vyskytla VOD, podstúpili liečbu defibrotídom a zotavili sa. Zdá sa, že pacienti, ktorí nedostali profylaxiu VOD, sú vystavení zvýšenému riziku vzniku VOD. Pacienti s TDT môžu mať zvýšené riziko VOD po myeloablatívnom kondicionovaní v porovnaní s inými populáciami pacientov.

## *Reactions associated with infusion of Zynteglo*

Premedikácia na infúzne reakcie bola riadená podľa uváženia lekára. Reakcie súvisiace s infúziou lieku Zynteglo sa pozorovali u 11,9 % pacientov a vyskytli sa v deň podania infúzie lieku Zynteglo. Všetky reakcie sa vyliečili. Udalosti boli mierne a zahŕňali bolesť brucha, návaly horúčavy, dyspnoe a bolesť na hrudníku nesúvisiacu so srdcom u 9,5 %, 2,4 %, 2,4 % a 2,4 % pacientov v uvedenom poradí.

## Pediatric population

Podľa dostupných údajov sú frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií u dospievajúcich vo veku 12 – 17 rokov podobné ako u dospelých s výnimkou VOD a pyrexie, ktorá sa častejšie vyskytovala u dospievajúcich.

## Reporting of suspected adverse reactions

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9. Predávkovanie**

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa predávkovania liekom Zynteglo.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické činidlá, ATC kód: zatiaľ nepridelený

#### Mechanism of action

Zynteglo pridáva funkčné kópie modifikovaného  $\beta$ -globínového génu do HSC pacientov prostredníctvom transdukcie autológnych CD34<sup>+</sup> buniek s BB305 LVV, čím sa rieši základná genetická príčina ochorenia. Po infúznom podaní lieku Zynteglo transdukované CD34<sup>+</sup> HSC bunky sa uchytia v kostnej dreni a diferencujú sa, čím produkujú RBC obsahujúce biologicky aktívny  $\beta^{A-T87Q}$ -globín (modifikovaný  $\beta$ -globínový proteín), ktorý sa spojí s  $\alpha$ -globínom a vytvorí funkčný Hb obsahujúci  $\beta^{A-T87Q}$ -globín (HbA<sup>T87Q</sup>).  $\beta^{A-T87Q}$ -globín možno kvantifikovať vzhľadom na iné druhy globínu v periférnej krvi prostredníctvom vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie. Expresia  $\beta^{A-T87Q}$ -globínu má opraviť nerovnováhu  $\beta/\alpha$ -globínu v erytroidných bunkách pacientov s TDT a má potenciál zvýšiť celkový Hb na normálnu mieru a eliminovať závislosť od chronických transfúzií RBC. Očakáva sa, že po úspešnom engraftmente a dosiahnutí nezávislosti od transfúzie budú účinky produktu celoživotné.

## Farmakodynamické účinky

Všetci pacienti s TDT s  $ne-\beta^0/\beta^0$  genotypom, ktorí užili Zynteglo s minimálne 3 mesiacmi ďalšieho sledovania, mali HbA<sup>T87Q</sup> (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 14, HGB-207; N = 1, HGB-212). U pacientov s minimálne 6-mesačným ďalším sledovaním sa HbA<sup>T87Q</sup> celkovo stabilne zvýšil po infúznom podaní lieku Zynteglo a stabilizoval sa približne do 6. až 9. mesiaca od podania infúzie. Pacienti mali v 6. mesiaci strednú (min., max.) hodnotu HbA<sup>T87Q</sup> 4,90 (1,0; 9,6) g/dl v 1./2. fáze skúšania (N = 14, HGB-204 a HGB-205) a 9,49 (3,4; 10,6) g/dl v prebiehajúcej 3. fáze skúšania (N = 11, HGB-207).

HbA<sup>T87Q</sup> zostal celkovo stabilný do 24. mesiaca s mediánom (min., max.) 6,44 (1,1; 10,1) g/dl (N = 14, HGB-204 a HGB-205) a počas dlhodobého ďalšieho sledovania v rámci LTF-303, čo dokazuje stabilnú integráciu  $\beta^{A-T87Q}$ -globínového génu do dlhodobých HSC a stabilnú expresiu  $\beta^{A-T87Q}$ -globínového génu v bunkách erytroidnej línie.

## Klinická účinnosť

Účinnosť vychádzala z 32 dospelých a z dospievajúcich pacientov s TDT a  $ne-\beta^0/\beta^0$  genotypom liečených Zynteglom (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (pozri tabuľku č. 4). Iba niekoľko pacientov bolo zaradených do klinických štúdií s genotypmi charakterizovanými nízkou produkciou endogénneho  $\beta$ -globínu fenotypovo podobnou ako u pacientov s genotypom  $\beta^0/\beta^0$ , ako napr. pacienti homozygotní pre IVS-I-110 alebo IVS-I-5.

**Tabuľka č. 4** Východiskové charakteristiky pacientov s  $ne-\beta^0/\beta^0$  genotypom s TDT  $\geq 12$  rokov liečení liekom Zynteglo (skúšania HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Skúšanie	Pacienti s $ne-\beta^0/\beta^0$ genotypom			
	Celkový počet (dospievajúci)	Vek medián (min., max.)	Objemy transfúzie pred liečbou (ml/kg/rok) medián (min., max.)	Transfúzie pred liečbou za rok 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)

## $\beta$ -talasémia závislá od transfúzie (TDT)

Pacienti sa považovali za nezávislých od transfúzie, ak mali anamnézu transfúzií RBC v objeme najmenej 100 ml/kg/rok alebo  $\geq 8$  transfúzií RBC za rok v priebehu 2 rokov pred zaradením. V klinických štúdiách pacienti dostali medián (min., max.) objemu transfúzie RBC 175,7 (139, 251) ml/kg/rok a medián (min., max.) počtu transfúzií RBC za rok 14,8 (10, 40).

Dospievajúci boli vylúčení zo skúšaní v 3. fáze, ak mali známeho a dostupného pokrvne príbuzného darcu HSC so zhodou v HLA. Stredný (min., max.) vek v skúšaníach bol 19,0 (12, 34) rokov, 56,3 % bolo žien, 59,4 % bolo Ázijcov a 40,6 % bolo belochov. Všetci pacienti dosiahli Karnofského skóre výkonnosti  $\geq 80$  a väčšina dosiahla skóre výkonnosti 100 vo východiskovom stave. Srdcové T2\* vo východiskovom stave bolo  $> 20$  ms. Stredná (min., max.) sérová hladina feritínu vo východiskovom stave bola 3 778,7 (784, 22 517) pmol/l a stredná (min., max.) koncentrácia železa v pečeni bola 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212).

### *Mobilizácia a aferéza*

Všetkým pacientom bol pred aferézou podaný G-CSF a plerixafor na mobilizáciu kmeňových buniek. Plánovaná dávka G-CSF bola 10 µg/kg/deň u pacientov so slezinou a 5 µg/kg/deň u pacientov bez sleziny, ktorá bola podávaná ráno v 1. až 5. deň mobilizácie. Plánovaná dávka plerixaforu bola 0,24 mg/kg/deň, ktorá bola podávaná večer vo 4. a 5. deň mobilizácie. Ak bol potrebný tretí deň odberu, dávkovanie plerixaforu a G-CSF sa predĺžilo na 6. deň. Dávka G-CSF sa má znížiť o polovicu, ak je počet bielych krviniek (WBC) > 100 × 10<sup>9</sup>/l pred dňom vykonávania aferézy. U väčšiny pacientov sa získal minimálny počet CD34<sup>+</sup> buniek na výrobu lieku Zynteglo s 1 cyklom mobilizácie a aferézy.

### *Kondicionovanie pred liečbou*

U všetkých pacientov sa pred liečbou liekom Zynteglo vykonalo úplné myeloablatívne kondicionovanie busulfánom. Plánovaná dávka busulfánu bola 3,2 mg/kg/deň u pacientov vo veku ≥ 18 rokov vo forme 3-hodinovej i. v. infúzie denne po dobu 4 dní s odporúčanou cieľovou hodnotou AUC<sub>0-24h</sub> 3800 až 4500 uM\*min. Plánovaná dávka busulfánu bola 0,8 mg/kg u pacientov vo veku 12 – 17 rokov vo forme 2-hodinovej i. v. infúzie každých 6 hodín s celkovým počtom 16 dávok s odporúčanou cieľovou hodnotou AUC<sub>0-6h</sub> 950 až 1125 uM\*min. Údaje o vhodnom spôsobe stanovenia dávkovania podľa telesnej hmotnosti pacienta vychádzali z dokumentu Súhrn charakteristických vlastností lieku týkajúceho sa busulfánu. Úpravy dávky busulfánu boli vykonané podľa potreby na základe farmakokinetického monitorovania.

Medián (min., max.) dávky busulfánu bol 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/deň (N = 32). Hodnota AUC<sub>0-24h</sub> sa merala v 1. deň a informovala o dávke v 3. deň; stredná (min., max.) odhadovaná denná AUC bola 4417,0 (3030, 9087) µM\*min (N = 31). Všetci pacienti s ne-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> genotypom užívali pred nasadením busulfánu profylaxiu proti záchvatom inými látkami než fenytoínom.

Fenytoín sa nepoužíval na profylaxiu proti záchvatom z dôvodu jeho dobre známej indukcie glutatión-S-transferázy a cytochrómu P450 a následného zvýšeného klirensu busulfánu a z dôvodu širokej dostupnosti účinných liekov proti záchvatom, ktoré neovplyvňujú metabolizmus busulfánu.

V skúšaní HGB-207 a HGB-212 bola potrebná profylaxia VOD/syndrómu sínusovej obštrukcie pečene podľa ústavnej praxe kyselinou ursodeoxycholovou alebo defibrotidom.

### *Podávanie lieku Zynteglo*

Všetkým pacientom bolo podané Zynteglo s mediánom (min., max.) dávky 7,80 × 10<sup>6</sup> (5,0; 19,4) CD34<sup>+</sup> buniek/kg vo forme intravenózne infúzie (N = 32).

### *Po podaní lieku Zynteglo*

Celkovo 28,6 % pacientov (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) užilo G-CSF do 21 dní od infúzneho podania Zyntegla. Použitie G-CSF sa však neodporúčalo v intervale 21 dní od infúzneho podania Zyntegla v skúšaní v 3. fáze.

### Skúšanie HGB-204 a HGB-205

HGB-204 a HGB-205 boli nezaslepené, 24-mesačné skúšania v 1./2. fáze v jedinom ramene, v ktorých bolo 22 pacientov s TDT liečených Zynteglom (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), z ktorých 14 malo ne-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> genotyp (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) a 8 malo β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> genotyp v skúšaní HGB-204. Všetci pacienti dokončili skúšanie HGB-204 a HGB-205 a boli zaradení do dlhodobého ďalšieho sledovania v skúšaní LTF-303. Stredná (min., max.) dĺžka trvania ďalšieho sledovania bola 40,48 (29,3; 58,6) mesiacov. Všetci pacienti žili pri poslednom sledovaní.

Primárnym ukazovateľom bola nezávislosť od transfúzie (transfusion independence, TI) do 24. mesiaca, definovaná ako vážený priemer Hb ≥ 9 g/dl bez akejkoľvek transfúzie RBC počas

kontinuálneho obdobia  $\geq 12$  mesiacov kedykoľvek počas skúšania po infúznom podaní Zyntegla. Spomedzi pacientov s  $ne-\beta^0/\beta^0$  genotypom 11/14 (78,6 %, 95 % CI 49,2 % – 95,3 %) dosiahlo TI do 24. mesiaca (Tabuľka č. 5). U týchto 11 pacientov medián (min., max.) váženého priemerného Hb počas TI bol 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (tabuľka č. 5).

Všetci pacienti, ktorí dosiahli TI kedykoľvek, si zachovali TI v 30. mesiaci s min., max. trvaním TI 21,2+, 56,3 + mesiacov (N = 11). Priemerný (min., max.) čas po poslednú transfúziu RBC bol 0,46 (0,2; 5,8) mesiacov po infúznom podaní lieku Zynteglo.

U 3 pacientov, ktorí nedosiahli TI, boli pozorované zníženia požadovaného objemu transfúzie o 100 %, 86,9 % a 26,8 % a zníženia frekvencie transfúzií o 100 %, 85,3 % a 20,7 %, a to za obdobie od 6. mesiaca po 24. mesiac v porovnaní s ich mierami transfúzií RBC pred skúšaním.

Medián (min., max.) celkového Hb v 6. mesiaci u pacientov, ktorým nebola podaná transfúzia v intervale predchádzajúcich 60 dní, bol 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N = 11). Celkový Hb zostal stabilný v 24. mesiaci s mediánom (min., max.) 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N = 12) a v 36. mesiaci s mediánom (min., max.) 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (N = 11).

Po infúznom podaní lieku Zynteglo boli hladiny železa u pacientov regulované podľa rozhodnutia lekára. Všetci pacienti v skúšaní HGB-204 znovu začali cheláciu železa a pokračovali v užívaní chelátorov železa. Jeden pacient v skúšaní HGB-205 znovu začal cheláciu železa a pokračoval v užívaní chelátorov železa. Traja pacienti v skúšaní HGB-205 začali flebotómiu.

V 48. mesiaci po infúznom podaní Zyntegla u pacientov, ktorí dosiahli TI, bolo stredné zníženie (min., max.) sérovej hladiny feritínu oproti východiskovej hodnote 75,02 % (39,2; 84,8) (N = 3, HGB-204; N = 2, HGB-205). Medián zníženia obsahu železa v pečeni oproti východiskovému stavu bol 67,14 %, v rozmedzí od 83,3 % zníženia po 269,2 % zvýšenie (N = 3, HGB-204; N = 2, HGB-205).

### Skúšanie HGB-207 a HGB-212

Skúšania HGB-207 a HGB-212 sú prebiehajúce 3. fázy nezaslepených, 24-mesačných skúšaní s jediným ramenom, do ktorých majú byť zaradení približne 39 dospelí, dospievajúci a deti s TDT (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), z ktorých 29 má  $ne-\beta^0/\beta^0$  genotyp (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) a 10 majú  $\beta^0/\beta^0$  genotyp v skúšaní HGB-212. Tieto skúšania sa vykonávajú so zlepšenou transdukciou v porovnaní so skúšaniami v 1./2. fáze, čo vedie k zvýšenému priemernému počtu funkčných kópií transgénu ( $\beta^{A-T87Q}$ -globín) integrovaného do autológnych CD34<sup>+</sup> buniek. Osemnásť dospelých a dospievajúcich s TDT s  $ne-\beta^0/\beta^0$  genotypom boli liečení Zynteglom v štúdiách fázy 3 (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) a ich medián (min., max.) dĺžky trvania ďalšieho sledovania bol 10,0 (1,3; 22,2) mesiacov. Všetci pacienti žili pri poslednom sledovaní.

Primárnym ukazovateľom bola nezávislosť od transfúzie (transfusion independence, TI) do 24. mesiaca, definovaná ako vážený priemer Hb  $\geq 9$  g/dl bez akejkoľvek transfúzie RBC počas kontinuálneho obdobia  $\geq 12$  mesiacov kedykoľvek počas skúšania po infúznom podaní Zyntegla. U piatich pacientov možno hodnotiť TI. Spomedzi nich 4/5 (80,0 %, 95 % CI 28,4 – 99,5 %) dosiahli TI pri poslednom ďalšom sledovaní. Spomedzi týchto 4 pacientov medián (min., max.) váženého priemerného Hb počas TI bol 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (Tabuľka č. 5).

Všetci pacienti, ktorí dosiahli TI, si udržali TI. Min., max. trvanie TI bolo 12,0+, 18,2+ mesiacov (N = 4). Priemerný (min., max.) čas po poslednú transfúziu RBC bol 0,95 (0,5; 1,1) mesiacov po infúznom podaní lieku Zynteglo.

U jediného pacienta, ktorý nedosiahol TI, bolo pozorované zníženie požadovaného objemu transfúzií o 75,8 % a zníženie frekvencie transfúzií o 74,9 % za obdobie od prepustenia z nemocnice po poslednú návštevu v rámci skúšania v porovnaní s mierami transfúzií RBC pred skúšaním.

Medián (min., max.) celkového Hb v 6. mesiaci u pacientov, ktorým nebola podaná transfúzia v intervale predchádzajúcich 60 dní, bol 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (N = 11).

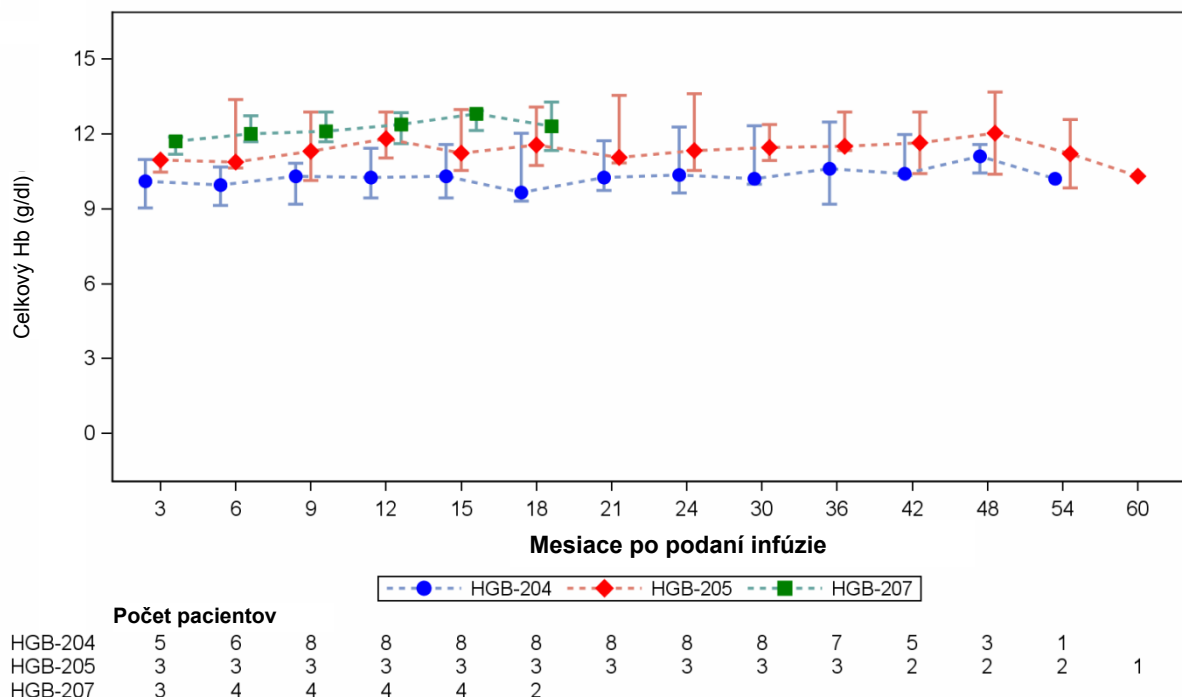
Biopsie kostnej drene preukázali, že vzorky kostnej drene boli vo východiskovom stave konzistentné s diagnózou TDT vrátane nízkeho pomeru myeloidov/erytroidov (N = 15, HGB-207). U 8 pacientov s pomerom myeloidov/erytroidov hodnoteným vo východisková stave a približne 12 mesiacov po infúznom podaní lieku Zynteglo sa pomer myeloidov/erytroidov u 7 pacientov zvýšil z rozmedzia od 0,1 do 0,5 na rozmedzie od 0,6 do 1,9, čo naznačuje, že Zynteglo zlepšuje erytropoézu u pacientov s TDT.

Po infúznom podaní lieku Zynteglo bola chelácia železa u pacientov regulovaná podľa rozhodnutia lekára. Z 11 pacientov ďalej sledovaných po dobu najmenej 6 mesiacov od infúzneho podania lieku Zynteglo u 6 pacientov nebola obnovená chelácia železa ani vykonaná flebotómia, u 3 pacientov bola obnovená chelácia železa a u 2 pacientov bola vykonaná flebotómia na zníženie hladiny železa.

Uskutočnili sa výskumné analýzy na potvrdenie rozlíšenia dyserytropoézy, základnej fyziologickej charakteristiky TDT, v kostnej dreni. Biopsie kostnej drene odobrané pred liečbou boli v súlade s diagnózou TDT vrátane nízkeho pomeru myeloidu/erytroidu (N = 15, HGB-207), čo odráža hyperpláziu erytroidných buniek. U 8 pacientov, ktorí boli ďalej dostatočne sledovaní, aby sa po 12 mesiacoch vykonalo hodnotenie kostnej drene na ďalšie sledovanie, sa pomer myeloidov/erytroidov u 7 pacientov zvýšil z rozmedzia od 0,1 do 0,5 vo východiskovom stave na rozmedzie od 0,6 do 1,9 približne 12 mesiacov po infúznom podaní lieku Zynteglo, čo naznačuje, že Zynteglo zlepšuje erytropoézu u pacientov s TDT.

#### Celkové výsledky

**Graf č. 1** Medián celkového hemoglobínu v čase u pacientov s  $ne-\beta^0/\beta^0$  TDT liečených Zynteglom, ktorí dosiahli nezávislosť od transfúzie (skúšanie HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Stĺpce vyjadrujú medzikvartilové rozpätia.

**Tabuľka č. 5 Výsledky účinnosti u pacientov s ne-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> TDT liečených liekom Zynteglo (skúšanie HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)**

HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) po 6 mesiacoch n medián (min., max.)	HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) po 24 mesiacoch n medián (min, max)	Hb (g/dl) po 6 mesiacoch * n medián (min, max)	Hb (g/dl) po 24 mesiacoch n medián (min, max)	TI** n/N <sup>^</sup> (%) [95 % IS]	WA Hb počas TI (g/dl) n medián (min, max)	Trvanie TI (mesiace) n medián (min, max)
<b>Štúdia HGB-205</b>						
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 ND (34,9+; 56,3+)
<b>Štúdia HGB-204</b>						
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 ND (21,2+; 45,3+)
<b>Štúdia HGB-207</b>						
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 ND (12,0+; 18,2+)

\*Pacienti, ktorí nedostali transfúzie počas predchádzajúcich 60 dní.

\*\*Nezávislosť od transfúzie (TI): vážený priemer Hb ≥ 9 g/dl bez akejkoľvek transfúzie RBC počas kontinuálneho obdobia ≥ 12 mesiacov kedykoľvek počas skúšania po infúznom podaní lieku.

\*\*\*U žiadnych pacientov momentálne nie je možné vyhodnotiť tieto ukazovatele.

<sup>^</sup>N znamená celkový počet pacientov, u ktorých možno hodnotiť TI, čo je definované ako pacienti, ktorí dokončili svoje materské skúšanie (t. j. 24 mesiacov ďalšieho sledovania) alebo dosiahli TI alebo nedosiahnu TI vo svojom materskom skúšaní.

ND: nedosiahnuté. NA = neaplikovateľné. Hb = celkové Hb. WA Hb = vážený priemerný Hb.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zynteglom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v prípade β-talasémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Zynteglo je autológny liek na génovú terapiu pozostávajúci z autológnych buniek, ktoré boli geneticky modifikované *ex vivo*. Charakter lieku Zynteglo je taký, že konvenčné skúšania zamerané na farmakokinetiku, absorpciu, distribúciu, metabolizmus a elimináciu sú irelevantné.

### **5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neboli vykonané konvenčné skúšania zamerané na mutagenicitu, karcinogenitu a reprodukčnú a vývojovú toxicitu.

Bola vyhodnotená *in vitro* a *in vivo* farmakológia, toxikológia a genotoxicita BB305 LVV používaného na transdukciiu pri výrobe Zyntegla. Pri teste *in vitro* imortalizácie (IVIM) vykonanom na myších bunkách kostnej drene (bone marrow cell, BMC) transdukovaných BB305 LVV sa preukázal minimálny mutagénny potenciál (skóre Fitness ≈ 0,1 x 10<sup>-4</sup>). Analýzou miesta inzercie (insertion site analysis, ISA) u transdukovaných myších BMC a ľudských CD34<sup>+</sup> HSC pred transplantáciou sa nepreukázalo žiadne obohatenie inzercie v génoch alebo blízkosti génov súvisiacich s rakovinou. Na



myšom modeli  $\beta$ -talasémie bolo vykonané skúšanie zamerané na farmakológiu, biodistribúciu, toxicitu a genotoxicitu. V tomto skúšaní sa nepotvrdila toxicita, genotoxicita ani onkogenéza (tumorigenicita) súvisiaca s integráciou BB305 LVV, ani žiadna toxicita súvisiaca s produkciou  $\beta^{\text{A-T}87\text{Q}}$  globínu. ISA po transplantácii BMC nepreukázala žiadnu preferovanú integráciu v blízkosti génov alebo v génoch klinicky súvisiacich (u gama retrovírusových vektorov) s dominanciou klonu alebo leukémiou, a nebolo pozorované žiadne potvrdenie dominancie klonu. V ďalších skúšaniach s ľudskými CD34<sup>+</sup> HSC podávanými myšiam s imunodeficienciou a myeloabláciou sa nepreukázala žiadna toxicita, tumorigenicita ani genotoxicita.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

Cryostor<sup>®</sup> CS5.

Chlorid sodný

### **6.2. Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

Zmrazené: 1 rok pri teplote  $\leq -140$  °C.

Po rozmrazení: maximálne 4 hodiny pri izbovej teplote (20 - 25 °C).

### **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote  $\leq -140$  °C až do začatia rozmrazovania pred podávaním.

Infúzny vak (vaky) uchovávajúte v kovovej kazete (kazetách).

Nezmrazujte znova po rozmrazení.

### **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

20 ml fluór-etylénpropylénový infúzny vak (vaky) jednotlivo balený (balené) v priehľadnom vrecku vo vnútri kovovej kazety.

Zynteglo sa prepravuje z výrobného zariadenia do zariadenia na uchovávanie v infúznom stredisku v kryoprepravke, ktorá môže obsahovať viacero kovových kaziet určených pre jedného pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infúzny vak obsahujúci Zynteglo. Pacient môže potrebovať niekoľko infúznych vakov.

### **6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Ožiarenie môže spôsobiť inaktiváciu lieku.

*Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú so Zynteglom, majú prijať náležité opatrenia (mať rukavice, ochranný odev a ochranu očí), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.

### *Príprava na infúzne podanie*

- Vyberte každú kovovú kazetu z kvapalného dusíka na uchovávanie a vyberte každý infúzny vak z kovovej kazety.
- Skontrolujte, či je na infúznom vaku (vakoch) nápis Zynteglo.
- Skontrolujte, či sa identita pacienta zhoduje s jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom vaku (vakoch) lieku Zynteglo. Nepodávajte Zynteglo, ak sa informácie na označení pacienta na infúznom vaku nezhodujú s určeným pacientom.
- Skontrolujte počet infúznych vakov a podľa priložených informácií o šarži skontrolujte, či niektorý infúzny vak neprekročil dátum expirácie.
- Každý infúzny vak sa pred rozmrazením a infúznym podaním musí skontrolovať, či nebol porušený. Ak je infúzny vak porušený, postupujte podľa miestnych pokynov a ihneď kontaktujte spoločnosť bluebird bio.

### *Rozmrazenie a podávanie*

- Rozmrazte Zynteglo pri teplote 37 °C vo vodnom alebo v suchom kúpeli. Rozmrazenie každého infúzneho vaku trvá približne 2 až 4 minúty. Liek nerozmrazujte nadmerne. Nenechávajte liek bez dohľadu a pri rozmrazovaní vo vodnom kúpeli neponárajte infúzne porty.
- Po rozmrazení opatrne premiešajte obsah lieku masírovaním infúzneho vaku, až kým nebude všetok obsah rovnomerný. Odkryte sterilný port na infúznom vaku odtrhnutím ochranného krytu portu.
- Pripojte infúzny vak s liekom a podajte infúziu podľa štandardných postupov platných v mieste podávania vzťahujúcich sa na podávanie liekov na bunkovú terapiu. Nepoužívajte krvný filter systému ani infúznu pumpu.
- Neodoberajte vzorky, nevykonávajte úpravy a neožarujte liek.
- Každý infúzny vak Zyntegla podávajte intravenóznou infúziou kratšie ako 30 minút. Ak je k dispozícii viacero infúznych vakov, najprv podajte celý objem jedného infúzneho vaku a až potom rozmrazte a podajte ďalší vak.
- Infúzne podanie Zyntegla sa má vykonať čo najskôr, najneskôr do 4 hodín od rozmrazenia. Spláchnite všetky zvyšky lieku Zynteglo v infúznom vaku a v použitých hadičkách najmenej 50 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného, aby sa získala istota, že pacientovi bolo podaných čo najviac buniek.

### Na likvidáciu lieku sa vzťahujú špeciálne opatrenia

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi týkajúcimi sa biologickej bezpečnosti. S každým materiálom, ktorý bol v kontakte so Zynteglom (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať a má sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi predpismi týkajúcimi sa biologickej bezpečnosti.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1367/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE**

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{DD. mesiac RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu> <a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI S PODMIENKOU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV)  
A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE  
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

apaceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
NEMECKO

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

apaceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
NEMECKO

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO  
POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia pre minimalizáciu rizika**

Pred spustením predaja lieku Zynteglo v každom členskom štáte je držiteľ povolenia pre uvedenie na trh (MAH, marketing authorization holder) povinný poskytnúť súhlas príslušným vnútroštátnym orgánom s obsahom a formou vzdelávacieho programu a programu riadenej distribúcie vrátane spôsobu komunikácie a distribúcie, ako aj ďalších aspektov programu.

Vzdelávací program a program kontrolovanej distribúcie je zameraný na poskytovanie informácií o bezpečnom používaní lieku Zynteglo.

MAH je povinný zaručiť, že všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia v členských štátoch, v ktorých sa bude liek Zynteglo predávať, a u ktorých sa predpokladá predpisovanie, vydávanie a/alebo užívanie lieku Zynteglo, budú mať k dispozícii nasledujúci vzdelávací balík, ktorý sa bude distribuovať prostredníctvom profesionálnych orgánov:

- Vzdelávací materiál pre lekára
- Balíkinformácií pre pacienta

**Vzdelávací materiál pre lekára** má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
  - Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
  - Príručku o manipulácii a spôsobe podávania
- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** obsahuje tieto kľúčové prvky:
    - Musia sa zväziť upozornenia a opatrenia týkajúce sa látok na mobilizáciu a myeloablatívne kondicionovanie.
    - Liečba liekom Zynteglo v klinických štúdiách bola spojená s oneskoreným engraftmentom krvných doštičiek. Nebola pozorovaná žiadna korelácia medzi výskytom nežiaducich udalostí (AE) krvácania a času do engraftmentu krvných doštičiek. Je potrebné prijať preventívne opatrenia týkajúce sa dôsledkov krvácania z dôvodu trombocytopenie. Pacienti majú byť upozornení na riziko udalostí krvácania, ktoré nie sú ľahko identifikovateľné, ako napríklad vnútorné krvácanie.
    - Liečba liekom Zynteglo je teoreticky spojená s rizikom inzerčnej mutagenézy, ktorá môže viesť k rozvoju malignity. Všetci pacienti musia byť poučení o príznakoch leukémie a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sú tieto príznaky prítomné.
    - Negatívny sérologický test na HIV je nevyhnutný na zabezpečenie akceptovanie materiálu aferézy na výrobu lieku Zynteglo.
    - Potenciálne riziko straty odpovede na génovú terapiu môže viesť k strate nezávislosti na transfúzii alebo k zvýšeniu potreby transfúzie u pacientov, ktorí nedosiahli nezávislosť na transfúzii.
    - U všetkých pacientov je potrebné každoročne sledovať kompletný krvný obraz a hladiny celkového hemoglobínu na monitorovanie leukémie/lymfómu a udržanie účinnosti.
    - Krátkodobé potenciálne riziko liečby liekom Zynteglo predstavuje neúspešný engraftment, čo je potrebné liečiť podaním záchranných buniek.
    - Potreba vysvetliť a zabezpečiť, aby pacienti porozumeli:
      - potenciálnym rizikám liečby liekom Zynteglo,
      - príznakom leukémie/lymfómu a aké opatrenia prijať,
      - obsahu príručky pre pacienta,
      - nutnosti nosiť si kartu pacienta a ukázať ju každému zdravotníckemu pracovníkovi,
      - zápisu do registra liekov.
    - Rozsah registra a spôsob registrácie pacientov.
  - **Príručka o manipulácii a spôsobe podávania pre zdravotníckych pracovníkov** obsahuje tieto kľúčové prvky:
    - pokyny na prijímanie a uchovávanie lieku Zynteglo a ako sa má liek Zynteglo kontrolovať pred podaním,

- návod na rozmrazenie lieku Zynteglo,
- pokyny týkajúce sa ochranných prostriedkov a postupov pri vyliatí.

**Balík informácií pre pacienta** má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa,
  - príručku pre pacienta/opatrovateľa,
  - pohotovostnú kartu pacienta.
- **Príručka pre pacienta/opatrovateľa** má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:
    - liečba liekom Zynteglo je teoreticky spojená s rizikom vzniku malignity, príznaky leukémie a potreba získania urgentnej lekárskej starostlivosti, ak sú tieto príznaky prítomné,
    - o pohotovostnej karte pacienta a o potrebe nosiť ju so sebou a oznámiť každému ošetrojúcemu zdravotníckemu pracovníkovi, že pacient je liečený liekom Zynteglo.
    - že potenciálne riziko straty odpovede na génovú terapiu môže viesť k strate nezávislosti na transfúzii alebo k zvýšeniu potreby transfúzie u pacientov, ktorí nedosiahli nezávislosť na transfúzii,
    - o význame ročných kontrol,
    - že liečba liekom Zynteglo je spojená s rizikom oneskoreného engraftmentu trombocytov, čo môže viesť k zvýšenej tendencii krvácania,
    - o príznakoch a známkach krvácania a potrebe kontaktu s lekárom, ak sú prítomné akékoľvek príznaky neobvyklého alebo predĺženého krvácania alebo akékoľvek iné relevantné príznaky,
    - o zápise do registra liekov.
  - **Pohotovostná karta pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:
    - informácie o riziku oneskoreného engraftmentu trombocytov, ktoré môžu viesť ku krvácaniu a teoretickým rizikám,
    - vyhlásenie, že pacient bol liečený génovou terapiou a nemá darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky,
    - vyhlásenie, že pacient bol liečený liekom Zynteglo vrátane čísla šarže a dátumu (dátumov) liečby,
    - údaje o hlásení nežiaducich účinkov,
    - informácie o možnosti falošnej pozitivity určitých komerčných HIV testov spôsobenej liekom Zynteglo,
    - kontaktné údaje, kde môže zdravotnícky pracovník získať ďalšie informácie.

MAH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek Zynteglo uvádza na trh, bol systém zameraný na kontrolu distribúcie pre liek Zynteglo nad úroveň kontroly zabezpečenú rutinnými opatreniami na minimalizáciu rizík. Pred predpísaním, výrobou, výdajom a použitím lieku musia byť splnené tieto požiadavky:

- liek Zynteglo bude k dispozícii iba prostredníctvom biokvalifikovaných liečebných centier spoločnosti bluebird bio, aby sa zabezpečila sledovateľnosť buniek pacienta a vyrobeného lieku medzi ošetrojúcou nemocnicou a miestom výroby. Výber liečebných centier sa podľa potreby uskutoční v spolupráci s národnými zdravotníckymi orgánmi;
- **povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Opis	Termín vykonania
<p>S cieľom ďalej potvrdiť vhodnosť kritérií prijateľnosti má MAH prehodnotiť kritériá prijatia s ohľadom na atribúty súvisiace s testami účinnosti s použitím údajov o uvoľnení šarží a klinickými výsledkami po 6 mesiacoch ďalšieho sledovania 20 pacientov liečených komerčnými šaržami.</p>	<p>Predbežná správa: pri každom ročnom obnovení</p> <p>Po liečbe a ďalšom 6-mesačnom sledovaní 20 pacientov</p>
<p>Neintervenčná štúdia bezpečnosti a účinnosti lieku po registrácii: S cieľom ďalej charakterizovať a zaradiť do súvislostí dlhodobú bezpečnosť a účinnosť lieku Zynteglo u pacientov vo veku 12 rokov a starších s <math>\beta</math>-talasémiou závislou od transfúzie (TDT), ktorí nemajú <math>\beta^0/\beta^0</math> genotyp, má MAH vykonať a predložiť výsledky štúdie založenej na údajoch z registra liekov (REG-501) a použiť údaje o pacientoch liečených transfúziami a/alebo alogenickou HSCT so zhodou v HLA z etablovaného európskeho registra ako porovnávacou skupinou.</p>	<p>Predloženie protokolu: február 2020</p> <p>Priebežné výsledky: – pri každom ročnom obnovení, – december 2024, – december 2034.</p> <p>Konečné výsledky: 4. štvrtrok 2039</p>



## E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Opis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť lieku Zynteglo u pacientov vo veku 12 rokov a starších s $\beta$ -talasémiou závislých od transfúzie (TDT), ktorí nemajú $\beta^0/\beta^0$ genotyp, má MAH predložiť priebežné a konečné údaje zo štúdie HGB-207	Priebežné výsledky: pri každom ročnom obnovení  Konečné výsledky: december 2021
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť lieku Zynteglo u pacientov vo veku 12 rokov a starších s $\beta$ -talasémiou závislých od transfúzie (TDT), ktorí nemajú $\beta^0/\beta^0$ genotyp, má MAH predložiť priebežné a konečné údaje od pacientov s ťažkým genotypom $ne-\beta^0/\beta^0$ , ako je IVS-I-110 zahrnutý v štúdii HGB-212.	Priebežné výsledky: pri každom ročnom obnovení  Konečné výsledky: december 2021
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť lieku Zynteglo u pacientov vo veku 12 rokov a starších s $\beta$ -talasémiou závislých od transfúzie (TDT), ktorí nemajú $\beta^0/\beta^0$ genotyp, má MAH predložiť priebežné údaje a výsledky ďalšieho 5-ročného sledovania zo štúdie LTF-303.	Priebežné výsledky: pri každom ročnom obnovení  Konečné výsledky: december 2024

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### KOVOVEJ KAZETY

#### 1. NÁZOV LIEKU

Zynteglo 1,2 –  $20 \times 10^6$  buniek/ml infúzna disperzia

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o CD34<sup>+</sup> bunky obsahujúca hematopoetické kmeňové bunky transdukované lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcim  $\beta^{A-T87Q}$ -globínový gén so silou 1,2 –  $20 \times 10^6$  buniek/ml.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj Cryostor® CS5 a chlorid sodný.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

20 ml

Pozri informácie o šarži, v ktorých sa uvádza počet infúzných vakov a CD34<sup>+</sup> buniek na kg u daného pacienta.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote  $\leq -140$  °C až do začatia rozmrazovania pred podávaním. Infúzny vak (vaky) uchovávajúte v kovovej kazete (kazetách). Nezmrazujte znova po rozmrazení.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi týkajúcimi sa biologickej bezpečnosti.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/19/1367/001

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Identifikátor pacienta:  
COI ID:  
Priezvisko:  
Meno:  
Dátum narodenia:  
DIN:  
Lot:  
Identifikátor vaku:

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INFÚZNY VAK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Zynteglo 1,2 –  $20 \times 10^6$  buniek/ml infúzna disperzia

Autológne bunky CD34<sup>+</sup> kódujúce gén  $\beta^{A-T87Q}$ -globínu

Na intravenózne použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Identifikátor pacienta:

ID COI:

Priezvisko:

Meno:

Dátum narodenia:

DIN:

Lot:

Identifikátor vaku:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

Pozri informácie o šarži, v ktorých sa uvádza počet infúzných vakov a CD34<sup>+</sup> buniek na kg pre daného pacienta.

20 ml

**6. INÉ**

Iba na autológne použitie.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ V INFORMÁCIÁCH O ŠARŽI V KAŽDOM  
BALENÍ NA DORUČENIE JEDNÉMU PACIENTOVI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zynteglo 1,2 –  $20 \times 10^6$  buniek/ml infúzna disperzia

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Zynteglo je geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o CD34<sup>+</sup> bunky obsahujúca hematopoetické kmeňové bunky transdukované lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcim  $\beta^A\text{-T87Q}$ -globínový gén.

**3. KÓDY ODBERU A LIEKU**

ÚDAJE O PACIENTOVI

Meno (priezvisko, meno):

Dátum narodenia (DD/MM/RRRR):

Hmotnosť pri prvom odbere (kg):

Identifikátor pacienta:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO  
KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH A DÁTUM EXSPIRÁCIE**

INFORMÁCIE O DODANEJ VÝROBNEJ ŠARŽI (ŠARŽIACH)

Bola vyrobená nasledujúca šarža (šarže) v zásielke:

Číslo šarže / COI ID	Počet infúzných vakov	Identifikátor vaku (Prvý infúzny vak)	Identifikátor vaku (Druhý infúzny vak)	Sila ( $\times 10^6$ buniek/ml)	CD34 <sup>+</sup> bunky ( $\times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> buniek)	Dátum exspirácie (DD/MM/RRRR)

**5. DÁVKA LIEKU**

**Celkový počet infúzných vakov:** \_\_

**Dávka:** {N.N}  $\times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg

Minimálna odporúčaná dávka lieku Zynteglo je  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg.

V klinických štúdiách boli podávané dávky maximálne  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> buniek/kg.

**6. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

TENTO DOKUMENT SI STAROSTLIVO USCHOVAJTE A MAJTE HO K DISPOZÍCII PRI INFÚZNOM PODÁVANÍ ZYNTEGLA.



Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Iba na autológne použitie.

## **7. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

### POKYNY NA UCHOVÁVANIE A POUŽITIE

Uchovávajte v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote  $\leq -140$  °C až do začatia rozmrazovania pred podávaním. Infúzny vak (vaky) ponechajte v kovovej kazete (kazetách). Nezmrazujte znova po rozmrazení.

## **8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi týkajúcimi sa biologickej bezpečnosti.

## **9. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

### DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A ČÍSLO

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

## **10. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU1/19/1367/001

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**Písomná informácia Informácia pre pacienta alebo opatrovateľa  
Zynteglo 1,2 – 20 × 10<sup>6</sup> buniek/ml infúzna disperzia**

Autológne bunky CD34<sup>+</sup> kódujúce gén  $\beta^{A-T87Q}$ -globínu

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

Dostanete **Kartu pacienta s upozorneniami**, ktorá obsahuje dôležité informácie týkajúce sa bezpečnosti, ktoré musíte vedieť v súvislosti s liečbou liekom Zynteglo. Túto Kartu pacienta s upozorneniami musíte stále nosiť so sebou a ukázať ju svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře, keď pôjdete na kontrolu alebo budete hospitalizovaný(á) v nemocnici.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Pozorne si prečítajte Kartú pacienta s upozorneniami a dodržiavajte pokyny, ktoré sa tam uvádzajú.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zynteglo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zynteglo
3. Ako užívať Zynteglo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zynteglo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je Zynteglo a na čo sa používa**

Zynteglo sa používa na liečbu závažného genetického ochorenia nazývaného beta-talasémia závislá od transfúzie (transfusion-dependent thalassaemia, TDT), ku ktorému patrí aj ochorenie tiež známe pod názvom beta-talasémia major, u ľudí vo veku 12 rokov a viac. U osôb postihnutých týmto ochorením sa nevytvára dostatočné množstvo hemoglobínu, čo je bielkovina v krvi, ktorá prenáša kyslík. Presnejšie, u osôb s TDT sa pre poruchu génu nevytvára dostatočné množstvo jednej zložky hemoglobínu, ktorá sa nazýva beta-globín. Pre túto poruchu majú osoby s TDT anémiu a potrebujú časté krvné transfúzie, aby nezomreli prežili.

Zynteglo je druh lieku nazývaný génová terapia. Je vyrobený osobitne pre každého pacienta z jeho vlastných (nazývaných tiež autológnych) krvných kmeňových buniek. Zynteglo účinkuje pridaním funkčných kópií beta-globínového génu do týchto buniek, aby sa u pacienta vytvoril dostatok beta-globínu na zvýšenie celkového množstva hemoglobínu, na zmiernenie anémie a na prenos väčšieho množstva kyslíka po tele. Tým sa znižuje alebo odstraňuje potreba krvných transfúzií.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zynteglo**

**Neužívajte Zynteglo:**

- ak ste alergický(-á) na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná alebo ak dojčíte,
- ak ste nedávno užívali génovú terapiu kmeňových buniek z krvi,

- ak ste alergický(-á) na ktorúkoľvek zo zložiek lieku, ktorý vám podajú na mobilizáciu a chemoterapiu (pozri časť 3).

## **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Zynteglo, obráťte sa na svojho lekára.

Pred začatím liečby liekom Zynteglo dostanete lieky známe ako lieky na mobilizáciu a chemoterapiu (ďalšie informácie o týchto liekoch vrátane možných vedľajších účinkov pozri v častiach 3 a 4)..

Pred začatím liečby liekom Zynteglo vám lekár vykoná testy, aby sa ubezpečil, že vám srdce a pečeň fungujú správne, aby ste mohli byť bezpečne liečený(-á) Zynteglom.

Zynteglo je vyrobené osobitne pre vás z vašich vlastných krvných kmeňových buniek.

Po liečbe liekom Zynteglo v budúcnosti už nebudete môcť darovať krv, orgány ani tkanivá. A to z toho dôvodu, že Zynteglo je liek na génovú terapiu

Pridanie nového génu do DNA vašich krvných kmeňových buniek môže teoreticky spôsobiť leukémiu alebo lymfóm, hoci sa v klinických skúšaníach so Zynteglom u žiadneho pacienta nevyskytla leukémia ani lymfóm. Po liečbe liekom Zynteglo budete požiadaný(-á), aby ste sa zapísali do registra aspoň na 15 rokov, aby bolo možné lepšie pochopiť dlhodobé účinky lieku Zynteglo. Počas dlhodobého ďalšieho sledovania bude váš lekár u vás sledovať prípadný výskyt akýchkoľvek prejavov leukémie alebo lymfómu.

Zynteglo sa pripravuje použitím častí vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), ktoré boli pozmenené tak, že nemôžu spôsobiť infekciu HIV. Tento modifikovaný vírus sa používa na vloženie funkčného beta-globínového génu do krvných kmeňových buniek. Tento liek vám nespôsobí infekciu HIV, ale prítomnosť Zyntegla v krvi môže spôsobiť falošne pozitívny výsledok testu na HIV vykonaného niektorými testami dostupnými na trhu, ktoré rozpoznávajú časť HIV použitú na výrobu Zyntegla. Ak budete mať po liečbe pozitívny výsledok testu na HIV, kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Pred podaním lieku Zynteglo vám podajú chemoterapiu na odstránenie vašej existujúcej kostnej drene. Ak sa liečba Zynteglom nebude môcť podať po chemoterapii alebo ak sa vám modifikované kmeňové bunky neuchytia (engraftment - štep) v tele, lekár vám môže infúzne podať vaše vlastné pôvodné krvné kmeňové bunky, ktoré boli odobraté a uschované pred začatím liečby (pozri tiež časť 3, Ako užívať Zynteglo).

Po podaní Zyntegla môžete mať v krvi nízky počet krvných doštičiek. To znamená, že vaša krv nemusí byť schopná zrážať sa ako zvyčajne a môže vám hroziť krvácanie. Musíte vyhľadať lekársku pomoc:

- ak si udriete alebo poraníte hlavu
- ak máte príznaky, ktoré môžu dôsledkom vnútorného krvácania, ako je nezvyčajná bolesť žalúdka alebo chrbta alebo silná bolesť hlavy
- ak máte nezvyčajnú tvorbu modrín alebo krvácanie (ako sú modriny bez poranenia, prítomnosť krvi v moči, stolici, vývratkoch, alebo vykašliavanie krvi).

Váš lekár vám povie, či už znova máte normálny počet krvných doštičiek.

## **Iné lieky a Zynteglo**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Nesmiete užívať hydroxymočovinu (liek na ochorenia krvi) ani žiadne lieky na infekciu HIV v intervale od najmenej jedného mesiaca pred podstúpením mobilizácie až po uplynutie najmenej 7 dní od infúzneho podania lieku Zynteglo (pozri tiež časť 3, Ako užívať Zynteglo).

7 dní pred začatím chemoterapie pred infúznym podaním lieku Zynteglo musíte prestať užívať lieky na vylúčenie železa z tela (tzv. chelatačné látky: deferoxamín, deferiprón a/alebo deferasirox) (pozri časť 3, Ako užívať Zynteglo). Váš lekár vám povie, či a kedy máte začať užívať tieto lieky po infúznom podaní Zyntegla.

Ak potrebujete akékoľvek očkovania, poraďte sa so svojim lekárom .

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste žena, vykoná sa vám tehotenský test pred začatím mobilizácie, kým nedostanete chemoterapiu a pred liečbou liekom Zynteglo, aby sa potvrdilo, že nie ste tehotná.

Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, a muži, ktorí sú schopní splodiť dieťa, musia začať používať spoľahlivú metódu antikoncepcie v období od odberu ich krvných kmeňových buniek až po uplynutie najmenej 6 mesiacov od užívania Zyntegla. Spoľahlivé metódy antikoncepcie zahŕňajú vnútramaticové teliesko alebo kombináciu perorálnej antikoncepcie (tiež známu ako tabletky) a kondómu.

Pridaný gén zo Zyntegla sa neprenesie na vaše deti. Vaším deťom stále hrozí riziko, že zdedia váš pôvodný gén beta-globínu.

Nesmiete užívať Zynteglo, ak dojčíte. Nie je známe, či zložky Zyntegla prechádzajú do materského mlieka.

Je možné, že po podaní chemoterapie už nebudete môcť splodiť dieťa. Ak plánujete mať deti, musíte to prekonzultovať so svojim lekárom pred začatím liečby. Možnosti môžu zahŕňať poskytnutie reprodukčného materiálu na uloženie v tkanivovej banke na neskoršie použitie. Pre mužov to môžu byť spermie alebo testikulárne tkanivo. Pre ženy to môžu byť vajíčka (oocyty) alebo ovariálne tkanivo.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zynteglo nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **Obsah sodíka**

Tento liek obsahuje 391 až 1564 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej dávke. Zodpovedá to 20 – 78 % odporúčaného maximálneho denného množstva sodíka prijatého v strave dospelou osobou.

## **3. Ako užívať Zynteglo**

Zynteglo sa podáva nakvapkaním do žily. Tento liek môžu podávať v špecializovanej nemocnici iba lekári so skúsenosťami s liečbou pacientov s TDT, vykonávaním transplantácií kostnej drene a s používaním liekov gémovej terapie.

Zynteglo možno vyrobiť, iba ak sa z krvi získa dostatočné množstvo správneho druhu krvných kmeňových buniek (krvné kmeňové bunky CD34<sup>+</sup>). Približne 2 mesiace pred začatím liečby liekom Zynteglo vám podajú liek na mobilizáciu, ktorým sa presunú krvné kmeňové bunky z kostnej drene do krvného obehu. Krvné kmeňové bunky možno získať prístrojom, ktorý oddeľuje zložky krvi (prístroj na aferézu). Možno bude trvať viac ako 1 deň, kým sa odoberie dostatočné množstvo krvných kmeňových buniek na výrobu Zyntegla a na uschovanie ako náhradné bunky pre prípad, že liek Zynteglo nebude možné podať alebo nebude účinkovať.

Čas	Čo sa stane	Prečo
Približne 2 mesiace pred infúznym podaním lieku Zynteglo	Podá sa liek na mobilizáciu	Aby sa krvné kmeňové bunky presunuli z kostnej drene do krvného obehu.
Približne 2 mesiace pred infúznym podaním lieku Zynteglo	Odoberú sa krvné kmeňové bunky	Aby sa vyrobilo Zynteglo a v prípade potreby sa slúžili ako náhradné bunky.
Najmenej 6 dní pred infúznym podaním lieku Zynteglo	Bude sa 4 dni v nemocnici podávať liek na chemoterapiu	Aby sa pripravila kostná dreň na liečbu liekom Zynteglo.
Začiatok podávania lieku Zynteglo	Zynteglo sa podá nakvapkaním do žily (infúzia). Toto sa vykoná v nemocnici a podanie jedného infúzneho vaku potrvá menej ako 30 minút. Počet vakov sa líši v závislosti od pacienta.	Na pridanie krvných kmeňových buniek obsahujúcich funkčné kópie beta-globínu do kostnej drene
Po infúznom podaní lieku Zynteglo	Zostanete v nemocnici približne 3 – 6 týždňov	Aby ste sa zotavili a aby vás sledovali, až kým váš lekár nebude mať istotu, že vás môže bezpečne prepustiť z nemocnice.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky pozorované v klinických skúšaníach so Zynteglom súvisia s mobilizáciou a odberom krvných kmeňových buniek alebo s liekom na chemoterapiu použitým na prípravu kostnej drene na liečbu Zynteglom.

Musíte so svojim lekárom prekonzultovať možné vedľajšie účinky vyvolané liekmi na mobilizáciu a chemoterapiu. Takisto si musíte prečítať písomné informácie k týmto liekom.

#### **Mobilizácia a odber krvných kmeňových buniek**

Väčšina týchto vedľajších účinkov sa vyskytuje počas alebo do niekoľkých dní po mobilizácii a odbere kmeňových buniek krvi, ale môžu sa vyskytnúť aj neskôr. Ihneď to povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ťažké alebo veľmi závažné vedľajšie účinky.

#### **Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)**

- nízka hladina krvných doštičiek, čím sa môže znížiť zrážanlivosť krvi
- bolesť kostí
- necitlivosť a bolesť v rukách a chodidlách
- napínanie na vracanie (nevoľnosť)
- bolesť hlavy
- nízka hladina vápnika v krvi

#### **Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)**

- krvácanie
- nízka hladina kyslíka v krvi
- nízky tlak krvi
- bolesť brucha
- bolesť chrbta
- bolesť kostí alebo svalov
- bolesť alebo nepríjemný pocit v hrudníku

- iná bolesť
- nepokoj
- výsledky testov krvi mimo normy (znížená hladina horčíka a draslíka , nadmerná hladina citrátu, alebo zvýšený počet bielych krviniek)
- srdcový rytmus mimo normy
- tvorba modrín, krvácanie alebo bolesť v mieste zavedenia katétra alebo injekcie
- reakcia v mieste podania injekcie
- tvorba modrín
- závrat, únava
- ťažkosti v oblasti hlavy
- nadmerné potenie
- ochorenie podobné chrípke
- opuch pier
- mravčenie alebo znecitlivenie rúk, nôh alebo úst
- horúčka
- vyrážka
- zväčšená slezina, ktorá môže spôsobovať bolesť v hornej ľavej časti brucha alebo ľavom ramene,
- vracanie

### **Liek na chemoterapiu**

**Ihneď to povedzte svojmu lekárovi**, ak sa po podaní lieku na chemoterapiu u vás vyskytne niektorý z nasledovných vedľajších účinkov. Zvyčajne sa vyskytujú hneď do niekoľkých dní a niekoľkých týždňov od podania lieku na chemoterapiu, ale môžu sa vyskytnúť aj omnoho neskôr.

**Veľmi časté** (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí)

- Bolesť v pravej hornej časti brucha pod rebrami, zožltnutie očí alebo kože, rýchly nárast telesnej hmotnosti, opuch rúk, nôh a brucha, a ťažkosti s dýchaním. Môžu to byť prejavy závažného ochorenia pečene nazývaného venookluzívne ochorenie.
- Dlhšie krvácanie alebo krvácanie bez poranenia, ako sú krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien alebo vaginálne krvácanie.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky**

Ihneď to povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú závažné alebo veľmi závažné vedľajšie účinky.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina červených a bielych krviniek, niekedy sprevádzané horúčkou
- zvýšené hladiny niektorých enzýmov v krvi, čo môže naznačovať problémy s pečeňou
- nízka hladina krvných doštičiek, čím sa môže znížiť zrážanlivosť krvi
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov
- bolesť žalúdka, podráždenie žalúdka, zápcha, hnačka
- nevoľnosť (nauzea), napínanie na vracanie
- horúčka
- bolesť úst
- zápal hrdla
- zmeny v chemickom krvnom obraze, ktoré môžu naznačovať nízku hladinu vápnika, nízku hladinu draslíka, nízku hladinu horčíka, nízku hladinu sodíka, nízku hladinu fosfátu, zníženie bielkovín alebo zníženie albumínu
- tmavé kožné škvrny
- bolesť v oblasti konečníka
- ťažkosti so spánkom
- znížená chuť na jedlo
- bolesť hlavy

- únava
- svrbenie kože

#### **Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- život ohrozujúca zápalová reakcia na infekciu sprevádzaná nízkym počtom bielych krviniek
- infekcie, v dôsledku ktorých môžete pociťovať zvýšenú teplotu, zimnicu alebo zaznamnať potenie
- zväčšené brucho
- zväčšená pečeň
- ťažkosti s dýchaním
- bolesť brucha
- krvácanie alebo tvorba modrín
- prítomnosť krvi v moči
- malé trhliny v tkanive v oblasti konečníka
- závrat alebo pocit straty rovnováhy alebo že sa miestnosť točí
- úzkosť
- pozitívny výsledok testu na *Apergillus* (pľúcne ochorenie spôsobené plesňou)
- zmeny a srdcová činnosť mimo normy
- bolesti chrbta, kostí, kože, končatín, konečníka alebo svalov
- pálenie záhy
- zápal žlčníka
- žlčové kamene
- kašeľ
- nezvyčajné vnímanie chuti
- ťažkosti s prehĺtaním
- opuch tváre
- pocit chladu
- nadmerná voda v tele
- zápal alebo infekcia vlasových folikulov
- pomalšie vydychovanie z pľúc
- žalúdočné ťažkosti s nevoľnosťou a vracaním
- zápal v tráviacom trakte
- ochorenie ďasien
- zlatá žila (hemoroidy)
- čkanie
- nízky tlak krvi
- nízka telesná teplota
- nízka hladina kyslíka v krvi
- zožltnutie kože a očí
- bolesť v hrtane
- nedostatok energie
- bolesť a opuch vo výstelke tráviaceho traktu, ktorá začína v ústach a končí v konečníku
- nepravidelná menštruácia
- zlyhanie vaječníkov
- predčasná menopauza
- škvrny na koži v dôsledku krvácania pod kožou
- sfarbenie, škvrnitosť, stmavnutie alebo zosvetlenie kože
- tekutiny v pľúcach alebo ich okolí
- suchá, svrbivá koža
- suché pery
- vyrážka s léziami
- zapálené kožné lézie, niekedy hnisavé
- kožné odreniny/škrabance
- porucha potnej žľazy



- reakcia na infúziu
- úbytok telesnej hmotnosti
- výsledky pečeňových testov mimo normy
- zvýšená koncentrácia hemoglobínu v krvinkách
- znížená hladina horčíka, vápnika, draslíka, fosfátu, albumínu, sodíka v krvi
- nadbytočné množstvo kyseliny v tele nevylúčené obličkami
- zvýšený alebo znížený počet bielych krviniek
- nízky počet nevyzretých (nedostatočne vyvinutých) červených krviniek
- zvýšená alebo znížená hladina bielkovín v krvi
- zvýšená hladina ženských hormónov
- znížená hladina testosterónu

### **Zynteglo**

Väčšina vedľajších účinkov sa vyskytuje počas alebo do niekoľkých dní po liečbe liekom Zynteglo, ale môžu sa vyskytnúť aj neskôr. Ihneď to povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ťažké alebo veľmi závažné vedľajšie účinky.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina krvných doštičiek, čím sa môže znížiť zrážanlivosť krvi
- dýchavičnosť
- bolesť v hrudníku nespôsobená ťažkosťou so srdcom
- bolesť žalúdka
- nával horúčavy (sčervenanie a teplo na koži)
- bolesť v nohách

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Zynteglo**

Táto informácia je určená len pre lekárov.

Keďže tento liek bude podávať vyškolený lekár, zodpovedá za správne uchovávanie lieku pred jeho použitím a počas jeho používania, ako aj za jeho správnu likvidáciu.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení (označeniach) vonkajšieho obalu a na infúznom vaku.

Uchovávajte pri teplote  $\leq -140$  °C navyše rok. Liek rozmrazte až tesne pred jeho použitím. Po rozmrazení uchovávajte pri izbovej teplote (20 – 25 °C) a použite ho do 4 hodín.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi týkajúcimi sa biologickej bezpečnosti.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Zynteglo obsahuje

- Liečivo Zyntegla sa skladá z vašich vlastných krvných kmeňových buniek, ktoré obsahujú funkčné kópie beta-globínového génu, ktoré sa dajú merať v krvi. Koncentrácia je 1,2 až 20 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> buniek (krvných kmeňových buniek) na mililiter.
- Ďalšími zložkami sú roztok používaný na uchovanie zmrazených buniek a chlorid sodný. Pozri časť 2 Obsah sodíka.

### Ako vyzerá Zynteglo a obsah balenia

Zynteglo je číra až mierne zakalená, bezfarebná až žltá alebo ružová bunková disperzia, ktorá sa dodáva v jednom alebo viacerých priehľadných infúzných vakoch jednotlivo balených v priehľadnom vrecku vo vnútri uzavretej kovovej nádoby.

Vaše meno a dátum narodenia, ako aj šifrované informácie, ktoré vás identifikujú ako pacienta, sú vytlačené na každom infúznom vaku a na každej kovovej nádobe.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Holandsko

[medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

### Výrobca

apaceth Biopharma GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0890 181 0702)

#### France

bluebird bio (France) SAS

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Τηλ/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

[medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

#### Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tel: +39 029 475 9755 (0800 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)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk/>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

---

### **Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Zynteglo sa prepravuje z výrobného zariadenia do zariadenia na centrálné skladovanie infúzie v kryoprepravke, ktorá môže obsahovať viacero kovových kaziet určených pre jediného pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infúzny vak obsahujúci Zynteglo. Pacient môže potrebovať niekoľko infúzných vakov. Infúzny vak (vaky) vyberte z kovovej kazety (kaziet) až tesne pred začatím rozmrazovania pred použitím.

Skontrolujte, či je na infúznom vaku (vakoch) nápis Zynteglo. Pred infúziou sa uistite, že identita pacienta zodpovedá jedinečným informáciám o pacientovi, ktoré sa nachádzajú na infúznom vaku (vakoch) a kovovej kazete (kazetách). Skontrolujte počet infúzných vakov a podľa priložených informácií o šarži skontrolujte, či niektorý infúzny vak so Zynteglom neprekročil dátum expirácie.

Pred rozmrazením a infúznym podaním skontrolujte, či niektorý infúzny vak nebol porušený. Ak je niektorý infúzny vak porušený, postupujte podľa miestnych pokynov týkajúcich sa biologickej bezpečnosti a ihneď kontaktujte spoločnosť bluebird bio.

Zynteglo je určené výhradne na autológne použitie.

Opatrne odoberte vonkajšiu kovovú nádobu a každý infúzny vak rozmrazujte pri teplote 37 °C vo vodnom alebo v suchom kúpeli približne 2 – 4 minúty. Liek nerozmrazujte nadmerne. Nenechávajte liek bez dohľadu a pri rozmrazovaní vo vodnom kúpeli neponárajte infúzne porty. Po rozmrazení opatrne premiešajte obsah lieku masírovaním infúzneho vaku, až kým nebude všetok obsah rovnomerný. Odkryte sterilný port na infúznom vaku odtrhnutím ochranného krytu portu. Pripojte infúzny vak a podajte infúziu podľa štandardných postupov platných v mieste podávania vzťahujúcich sa na podávanie liekov na bunkovú terapiu. Nepoužívajte krvný filter systému ani infúznu pumpu. Neodoberajte vzorky, nevykonávajte úpravy a neožarujte liek.

Každý infúzny vak podávajte intravenóznou infúziou kratšie ako 30 minút. Ak je k dispozícii viacero infúzných vakov, najprv podajte celý objem jedného infúzneho vaku a až potom rozmrazte a podajte ďalší vak.

Zynteglo sa nesmie opätovne zmrazovať. Infúzne podanie Zyntegla sa má vykonať čo najskôr, najneskôr do 4 hodín od rozmrazenia.

Spláchnite všetky zvyšky lieku Zynteglo v infúznom vaku a v použitých hadičkách najmenej 50 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného, aby sa získala istota, že pacientovi bolo podaných čo najviac buniek.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Dodržiavajte miestne predpisy týkajúce sa biologickej bezpečnosti, ktoré sa vzťahujú na takéto lieky.

Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú so Zynteglom, majú prijať štandardné opatrenia (nosenie rukavíc, ochranného odevu a ochrany očí), aby ste sa vyhli potenciálnemu prenosu infekčných ochorení.

Pracovné plochy a predmety, ktoré sa mohli dostať do kontaktu so Zynteglom, musia byť dekontaminované virucídnym dezinfekčným prostriedkom podľa pokynov výrobcu. Pokiaľ ide o nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku, je potrebné dodržiavať miestne požiadavky týkajúce sa biologickej bezpečnosti.

**PRÍLOHA IV**

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE  
NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

**Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:**

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.