

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 – 20×10^6 buniek/ml infúzna disperzia.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1. Všeobecný opis

Zynteglo (betibeglogenum autotemcelum) je geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o $CD34^+$ bunky obsahujúca hematopoetické kmeňové bunky (HSC) transdukované lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcim β^{A-T87Q} -globínový gén.

2.2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Konečný liek sa skladá z jedného alebo viacerých infúzných vakov obsahujúcich disperziu 1,2 – 20×10^6 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 β -talasémiou závislou od transfúzie (transfusion-dependent thalassaemia, TDT), ktorí nemajú β^0/β^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 leukocytoch 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 sledovaní s cieľom lepšie porozumieť dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Zynteglo.

Dávkovanie

Minimálna odporúčaná dávka lieku Zynteglo je $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg. V klinických štúdiách boli podávané dávky maximálne 20×10^6 CD34⁺ 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⁺ kmeňové bunky, ktoré sa použijú na výrobu lieku (opis režimu mobilizácie používaného v klinických štúdiách pozri v časti 5.1).

Minimálny cieľový počet CD34⁺ buniek, ktorý sa má získať, je 12×10^6 CD34⁺ buniek/kg. Ak sa minimálna dávka lieku Zynteglo $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg nedosiahne po počiatočnej 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⁺ kmeňových buniek v objeme $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ 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) ≥ 11 g/dl po dobu najmenej 30 dní pred mobilizáciou a počas myeloablatívneho kondicionovania. Chelácia železa sa má ukončiť v intervale najmenej 7 dní pred myeloablatívnym kondicionovaním. Odporúča sa profylaxia hepatálnej venookluzívnej choroby (veno-occlusive disease, VOD). 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 ≤ 70 ml/min/1,73 m², 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

Precitlivenosť 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 zvážiť 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. Aby sa zabezpečila sledovateľnosť, názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta sa majú uchovávať po dobu 30 rokov.

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 musí pacient dostať po liečbe.

Zynteglo je určené výlučne na autológne použitie a nesmie sa podávať iným pacientom. Uistite sa, že identita pacienta zodpovedá jedinečným identifikačným informáciám o pacientovi, ktoré sa nachádzajú na infúznom vaku (infúzných vakoch) a kovovej kazete (kovových kazetách) Zyntegla. Nepodávajte infúziu Zyntegla, ak informácie na označení na infúznom vaku (infúzných vakoch) alebo na kovovej kazete (kovových kazetách) pre konkrétneho pacienta nezodpovedajú určenému pacientovi.

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 ≥ 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 myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu u pacientov s TDT. Nie sú hlásené žiadne prípady inzerčnej mutagenézy sprostredkovanej LVV vedúcej k onkogenéze po liečbe Zynteglom. Avšak po liečbe liekom Zynteglo existuje teoretické riziko vzniku myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu.

Pacienti majú byť sledovaní aspoň raz ročne pre prípad vzniku myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu (vrátane úplného krvného obrazu) po dobu 15 rokov po liečbe liekom Zynteglo. Ak sa zistí myelodysplázia, 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 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 užili Zynteglo, budú mať pravdepodobne pozitívny výsledok testu na HIV polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) z dôvodu inzercie

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 skúšaníach u žiadneho pacienta nedošlo k zlyhaniu engraftmentu kostnej drene podľa merania na základe engraftmentu neutrofilov (N = 45). K engraftmentu neutrofilov došlo v priemere (min., max.) v 21,0. 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) ≥ 500 buniek/ μ 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 obdobiu hodnotenia a počas tohto obdobia. Pacienti s TDT liečení Zynteglom, ktorí dosiahli engraftment krvných doštičiek, mali v klinických skúšaníach (N = 45) stredný (min., max.) engraftment krvných doštičiek v 42,0. 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 uplynutí najmenej 7 dní od infúzneho podania Zyntegla (pozri časť 4.5). Ak pacient potrebuje antiretrovírusy na profylaxiu HIV, liečba liekom Zynteglo vrátane mobilizácie a aferézy CD34⁺ kmeňových buniek prostredníctvom infúzie Zyntegla sa má začať, až keď infekciu HIV možno adekvátne vylúčiť na základe miestnych predpisov pre testovanie zamerané na HIV.

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 nepodávajú 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 pečňových enzýmov cytochrómu P-450 alebo s transportérmi 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 fertilnom veku a muži, ktorí sú schopní splodiť dieťa musia používať spoľahlivú metódu antikoncepcie (vnútromaternicové 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 β^{A-T87Q} -globínového génu po zárodočnej línii po liečbe Zynteglom a preto sa pravdepodobnosť výskytu celkovej somatickej expresie β^{A-T87Q} -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. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Je potrebné zvážiť účinok látok na mobilizáciu a látky na myeloablatívne kondicionovanie na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Zynteglo bola hodnotená u 45 pacientov s TDT. Jedinou závažnou nežiaducou reakciou, ktorú možno pripísať lieku Zynteglo, bola trombocytopénia (2,2 %). 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 podľa konvencií. 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 skúšaní so Zynteglom. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie prisudzované mobilizácii/aferéze

Trieda orgánových systémov (SOC)	Veľmi časté (≥ 10 %)	Časté (≥ 1 % – < 10 %)
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, neprijemné 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, neprijemné 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 ($\geq 10\%$)	Časté ($\geq 1\% - < 10\%$)
Infekcie a nákazy		Neutropenická sepsa, systémová infekcia, stafylokoková infekcia, pneumónia, infekcia dolných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, infekcia sliznice, celulitída, vaginálna infekcia, pustulózná vyrážka, folikulitída, gingivitída, vulvovaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopénia, leukopénia, anémia	Lymfopénia, leukocytóza, znížený počet monocytov, neutrofilia, zvýšená stredná koncentrácia hemoglobínu krviniek
Poruchy endokrinného systému		Primárny hypogonadizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť na jedlo	Hypokalcémia, hypokalémia, metabolická acidóza, nadmerné množstvo tekutín, retencia tekutín, hypomagnezémia, hyponatrémia, hypofosfatémia, hyperfosfatémia
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat, letargia, dysgeúzia, ageúzia, porucha pamäti
Poruchy oka		Krvácanie spojiviek
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Kongestívne srdcové zlyhanie, fibrilácia predsene
Poruchy ciev		Hypotenzia, hematóm, nával horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxia, zápal hltanu	Hypoxia, útvar na pľúcach, dýchavičnosť, pleurálny výpotok, krepitácie, syndróm kašľa v horných dýchacích cestách, kašeľ, bolesť hrtanu, čkanie, orofaryngálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída, vracanie, nevoľnosť, hnačka, krvácanie d'asien, 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	Venookluzívne ochorenie	Cholecystitída, cholelitiáza,

SOC	Veľmi časté (≥ 10 %)	Časté (≥ 1 % – < 10 %)
ciest	pečene, zvýšené hladiny alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi	hepatomegália, žltáčka, zvýšená transamináza, zvýšená gama-glutamyltransferáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, pruritus, hyperpigmentácia kože	Petechia, ekchymóza, bolesť kože, palpačná purpura, porucha pigmentácie, generalizovaný pruritus, purpura, porucha potnej žľazy, urtikária, suchá koža, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť kostí, myalgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria, polakizúria
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 alkalickéj 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 ($\geq 10\%$)	Časté ($\geq 1\% - < 10\%$)
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia, leukopénia, neutropénia
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 trombocytopénie po myeloablatívnom kondicionovaní a liečbe liekom Zynteglo. Väčšina všetkých hlásených prípadov krvácania boli nevýznamné. Riziko krvácania sa vyskytuje pred engraftmentom trombocytov a môže pokračovať aj po engraftmente krvných doštičiek u pacientov, ktorí majú pokračujúcu trombocytopéniu.

Po engraftmente krvných doštičiek si všetci pacienti udržali hladiny krvných doštičiek $\geq 20 \times 10^9/l$. Stredné (min, max) časy do nepodporovaných počtov krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ a $\geq 100 \times 10^9/l$ boli 51 (20, 268) dní (N = 45) resp. 63,5 (20, 1 231) dní (N = 42) (Informácie o monitorovaní a manažmente krvných doštičiek pozri v časti 4.4.)

Hepatálna venookluzívna choroba

Závažné prípady hepatálnej VOD sa vyskytli u 11,1 % pacientov po myeloablatívnom kondicionovaní. 80 % týchto pacientov nedostalo profylaxiu VOD. Všetci pacienti, u ktorých sa vyskytla VOD, podstúpili liečbu defibrotídom a zotavili sa. Pacienti s TDT môžu mať zvýšené riziko VOD po myeloablatívnom kondicionovaní v porovnaní s inými populáciami pacientov.

Reakcie súvisiace s infúziou lieku Zynteglo

Premedikácia na infúzne reakcie bola riadená podľa uváženia lekára. Reakcie súvisiace s infúziou lieku Zynteglo sa pozorovali u 13,3 % pacientov a vyskytli sa v deň podania infúzie lieku Zynteglo. Všetky reakcie sa vyliečili a väčšina bola mierna. Tieto udalosti zahŕňali bolesť brucha, dyspnoe, návaly horúčavy a bolesť na hrudníku nesúvisiacu so srdcom u 11,1 %, 2,2 %, 2,2 % a 2,2 % pacientov v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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: B06AX02

Mechanizmus účinku

Zynteglo pridáva funkčné kópie modifikovaného β -globínového génu do HSC pacientov prostredníctvom transdukcie autológnych $CD34^+$ buniek s BB305 LVV, čím sa rieši základná genetická príčina ochorenia. Po infúznom podaní lieku Zynteglo transdukované $CD34^+$ HSC bunky sa uchytia v kostnej dreni a diferencujú sa, čím produkujú RBC obsahujúce biologicky aktívny β^{A-T87Q} -globín (modifikovaný β -globínový proteín), ktorý sa spojí s α -globínom a vytvorí funkčný Hb obsahujúci β^{A-T87Q} -globín (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globín možno kvantifikovať vzhľadom na iné druhy globínu v periférnej krvi prostredníctvom vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie. Expresia β^{A-T87Q} -globínu má opraviť nerovnováhu β/α -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^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212). U pacientov s minimálne 6-mesačným ďalším sledovaním sa HbA^{T87Q} celkovo stabilne zvýšil po infúznom podaní lieku Zynteglo a stabilizoval sa približne do 6. mesiaca. Pacienti mali v 6. mesiaci strednú (min., max.) hodnotu HbA^{T87Q} 4,901 (1,03; 9,59) g/dl v 1./2. fáze skúšania (N = 14, HGB-204 a HGB-205) a 9,409 (3,35; 10,60) g/dl v prebiehajúcej 3. fáze skúšania (N = 16, HGB-207 a HGB-212).

HbA^{T87Q} zostal celkovo stabilný do 24. mesiaca s mediánom (min., max.) 6,444 (1,10; 10,13) g/dl v dokončených skúšaniach v 1./2. fáze (N = 14, HGB-204 a HGB-205) a 8,766 (0,89; 11,40) g/dl v prebiehajúcich skúšaniach v 3. fáze (N = 3, HGB-207). HbA^{T87Q} zostal stabilný pri ďalšom sledovaní do 60. mesiaca, čo dokazuje stabilnú integráciu β^{A-T87Q} -globínového génu do dlhodobých HSC a stabilnú expresiu β^{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). Niekoľko pacientov bolo zaradených do klinických štúdií s genotypmi charakterizovanými nízkou produkciou endogénneho β -globínu fenotypovo podobnou ako u pacientov s genotypom β^0/β^0 , ako napr. pacienti homozygotní pre IVS-I-110 alebo IVS-I-5.

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

Skúšanie	Celkový počet pacientov (v mladšom dospelom veku/dospievajúci)	Vek (roky) medián (min., max.)	Objemy transfúzie pred zaradením (ml/kg/rok) medián (min., max.)	Frekvencia transfúzie pred zaradením (počet/rok) medián (min., max.)
HGB-205	4 (2)	v mladšom dospelom veku/dospievajúci*	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)	v dospelom veku/dospievajúci*	175.51 (170,7; 209,6)	21.50 (17,5; 39,5)

*Vekové rozmedzie v rokoch sa neuvádza, aby bola chránená identita pacientov.

β -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 ≥ 8 transfúzií RBC za rok v priebehu 2 rokov pred zaradením. V klinických štúdiách pacienti dostali medián (min., max.) objemu transfúzie RBC 175,74 (138,8; 251,3) ml/kg/rok a medián (min., max.) počtu transfúzií RBC za rok 14,75 (10,0; 39,5).

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/Lanského skóre výkonnosti ≥ 80 a väčšina (18/32; 56,3 %) 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 μ g/kg/deň u pacientov so slezinou a 5 μ g/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 znížila o polovicu, ak bol počet bielych krviniek (WBC) $> 100 \times 10^9/l$ pred dňom vykonávania aferézy. U väčšiny pacientov sa získal minimálny počet CD34⁺ 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_{0-24h} 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_{0-6h} 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_{0-24h} sa merala počas 1. dňa a informovala o dávke v 3. deň; stredná (min., max.) odhadovaná denná AUC bola 4394,5 (3030, 9087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N = 32). Všetci pacienti s ne- β^0/β^0 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 klírensusu 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 $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) CD34⁺ buniek/kg vo forme intravenózneho infúzie (N = 32).

Po podaní lieku Zynteglo

Celkovo 31,1 % pacientov (14/45; 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^0/β^0 genotyp (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) a 8 malo β^0/β^0 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 u pacientov s ne- β^0/β^0 genotypom bola 44,63 (35,8; 61,3) 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 ≥ 12 mesiacov kedykoľvek počas skúšania po infúznom podaní Zyntegla. Spomedzi pacientov s ne- β^0/β^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; 13,3) g/dl (tabuľka č. 5).

Všetci pacienti, ktorí dosiahli TI kedykoľvek, si zachovali TI v 36. mesiaci s min., max. trvaním TI 28,3+, 57,6 + 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. Zníženie objemu a frekvencie sa udržalo pri poslednom ďalšom sledovaní v skúšaní LTF-303.

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.) 10,60 (7,8; 13,5) g/dl (N = 13).

Po infúznom podaní lieku Zynteglo bola chelácia železa u pacientov regulovaná podľa rozhodnutia lekára. Zo 14 pacientov s $\text{ne-}\beta^0/\beta^0$ genotypom liečených v skúšaní HGB-204 a HGB-205, ktorí dokončil 6. mesiac, 9 pacientov (64,3 %) hlásilo prebiehajúce užívanie chelátorov pri poslednom ďalšom sledovaní. Zvyšných 5 pacientov (35,7 %) prestalo užívať chelátory železa, z ktorých 4 pacienti (28,6 %) prerušili cheláciu na najmenej 6 mesiacov s mediánom (min, max) času od prerušenia chelácie po posledné ďalšie sledovanie 26,40 (11,5; 42,2) mesiacov u týchto 4 pacientov. Okrem toho zo 14 liečených pacientov 3 pacienti v skúšaní HGB-205 (21,4 %) podstúpili flebotómiu na odstránenie železa. Spomedzi 11 pacientov, ktorí dosiahli TI, 4 pacienti (36,4 %) prerušili cheláciu na najmenej 6 mesiacov a 3 pacienti (27,3 %) podstúpili flebotómiu.

V 48. mesiaci po infúznom podaní Zyntegla u pacientov, ktorí dosiahli TI, bolo stredné zníženie (min., max.) sérovej hladiny feritínu oproti východiskovej hodnote 70,00 % (39,2; 84,8) (N = 5, HGB-204; N = 2, HGB-205). Medián zníženia obsahu železa v pečeni oproti východiskovému stavu bol 62,50 %, v rozmedzí od 83,3 % zníženia po 269,2 % zvýšenie (N = 5, 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 $\text{ne-}\beta^0/\beta^0$ genotyp (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) a 10 majú β^0/β^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 ($\beta^{\text{A-T87Q}}$ -globín) integrovaného do autológnych CD34^+ buniek. Osemnásť dospelých a dospievajúcich s TDT s $\text{ne-}\beta^0/\beta^0$ 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 15,92 (5,6; 26,3) mesiacov. Všetci pacienti žili pri poslednom sledovaní.

Primárnym ukazovateľom bola nezávislosť od transfúzie (transfusion independence, TI) do 24. mesiaca, definovaná ako vážený priemer $\text{Hb} \geq 9$ g/dl bez akejkoľvek transfúzie RBC počas kontinuálneho obdobia ≥ 12 mesiacov kedykoľvek počas skúšania po infúznom podaní Zyntegla. U desiatich pacientov možno hodnotiť TI. Spomedzi nich 9/10 (90,0 %, 95 % CI 55,5 – 99,7 %) dosiahli TI pri poslednom ďalšom sledovaní. Spomedzi týchto 9 pacientov medián (min., max.) váženého priemerného Hb počas TI bol 12,22 (11,4; 12,8) g/dl (Tabuľka č. 5).

Všetci pacienti, ktorí dosiahli TI, si udržali TI. Min., max. trvanie TI bolo 12,1+, 21,3+ mesiacov (N = 9). Priemerný (min., max.) čas po poslednú transfúziu RBC bol 1,08 (0,5; 2,2) mesiacov po infúznom podaní lieku Zynteglo.

U jediného pacienta, ktorý nedosiahol TI, bolo pozorované zníženie požadovaného objemu transfúzií o 51,5 % a zníženie frekvencie transfúzií o 43,4 % za obdobie od 12. po 24. mesiac v porovnaní s mierami transfúzií RBC pred skúšaním.

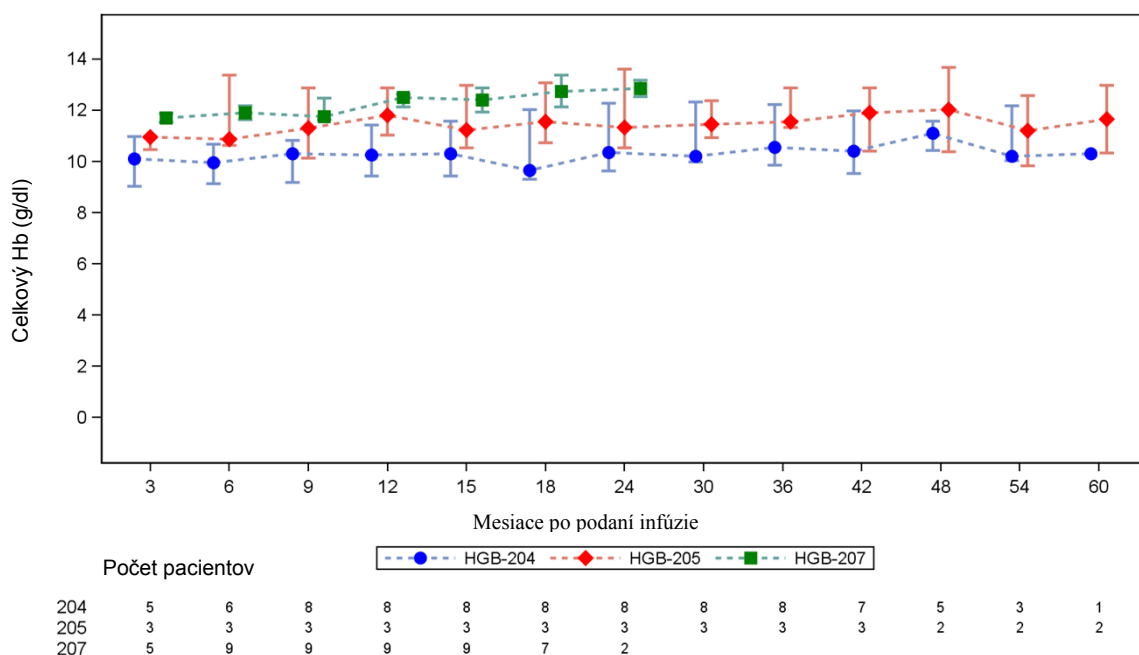
Medián (min., max.) celkového Hb v 6. mesiaci u pacientov, ktorým nebola podaná transfúzia v intervale predchádzajúcich 60 dní, bol 11,85 (8,4; 13,3) g/dl (N = 18). Celkový Hb zostal stabilný v 24. mesiaci, pričom medián (min., max.) bol 12,85 (12,5; 13,2) g/dl (N = 2).

Po infúznom podaní lieku Zynteglo bola chelácia železa u pacientov regulovaná podľa rozhodnutia lekára. Z 18 pacientov s $\text{ne-}\beta^0/\beta^0$ genotypom liečených v skúšaní HGB-207 a HGB-212, ktorí dokončil 6. mesiac, 5 pacientov (27,8 %) hlásilo prebiehajúce užívanie chelátorov pri poslednom ďalšom sledovaní. Zvyšných 13 pacientov (72,2 %) prestalo užívať chelátory železa, z ktorých 9 pacientov (50,0 %) prerušilo cheláciu na najmenej 6 mesiacov s mediánom (min, max) času od prerušenia chelácie po posledné ďalšie sledovanie 16,89 (6,9; 25,4) mesiacov u týchto 9 pacientov. Okrem toho zo 18 liečených pacientov 5 pacienti v skúšaní HGB-207 (27,8 %) podstúpili flebotómiu na odstránenie železa. Spomedzi 9 pacientov, ktorí dosiahli TI, 6 pacienti (66,7 %) prerušili cheláciu na najmenej 6 mesiacov a 2 pacienti (22,2 %) podstúpili flebotómiu.

Uskutočnili sa výskumné analýzy na zhodnotenie rozlíšenia dyserytropoézy, základnej patofyziologickej 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` N = 3, HGB-212), čo odráža hyperpláziu erytroidných buniek. U 9 pacientov, ktorí dosiahli TI a po 12 mesiacoch sa u nich vykonalo hodnotenie kostnej drene, sa pomer myeloidov/erytroidov zvýšil z mediánu (min., max.) 0,2 (0,1 až 0,7) vo východiskovom stave na medián (min., max.) 0,83 (0,6 až 1,9) v 12. mesiaci 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- β^0/β^0 TDT liečených Zynteglom, ktorí dosiahli nezávislosť od transfúzie (skúšanie HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Stĺpce vyjadrujú medzikvartilové rozpätia.

Celkový Hb predstavuje prípady bez akútnych alebo chronických transfúzií RBC v intervale 60 dní pred dátumom merania.

Tabuľka č. 5 Výsledky účinnosti u pacientov s ne-β⁰/β⁰ TDT liečených liekom Zynteglo (skúšanie HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA^{T87Q} po 6 mesiacoch (g/dl) n medián (min., max.)	HbA^{T87Q} po 24 mesiacoch (g/dl) n medián (min, max)	Hb po 6 mesiacoch* (g/dl) n medián (min, max)	Hb po 24 mesiacoch (g/dl) n medián (min, max)	TI** n/N [^] (%) [95 % IS]	WA Hb počas TI (g/dl) n medián (min, max)	Trvanie TI (mesiace) n medián (min, max)
HGB-205						
4 7.543 (4,94; 9,59)	4 8.147 (6,72; 10,13)	4 10.73 (7,6; 13,4)	4 10.91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0 %) [19,4; 99,4]	3 11.35 (10,5; 13,0)	3 ND (38,2+; 57,6+)
HGB-204						
10 4.153 (1,03; 8,52)	10 5.418 (1,10; 9,60)	7 9.20 (7,7; 13,3)	8 10.35 (9,1; 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4; 97,5]	8 10,27 (9,3; 13,3)	8 ND (28,3+; 51,3+)
HGB-207						
13 9,324 (3,35; 10,60)	3 8,766 (0,89; 11,40)	15 11,80 (8,4; 13,3)	2 12,85 (12,5; 13,2)	9/10 (90,0 %) [55,5; 99,7]	9 12,22 (11,4; 12,8)	9 ND (12,1+; 21,3+)
HGB-212						
3 10,094 (5,06; 10,33)	NA***	3 12,10 (8,5; 12,2)	NA***	NA***	NA***	NA***

*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.

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 transdukciu 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 $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Analýzou miesta inzercie (insertion site analysis, ISA) u transdukovaných myších BMC a ľudských CD34⁺ HSC pred transplantáciou sa nepreukázalo žiadne obohatenie inzercie v génoch alebo blízkosti génov súvisiacich s rakovinou. Na myšom modeli β -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 β^A -T87Q globínu. ISA po transplantácii BMC nepreukázala žiadnu preferovanú integráciu v blízkosti génov alebo v génoch klinicky súvisiacich (u gama retrovirusových vektorov) s dominanciou klonu alebo leukémiou, a nebolo pozorované žiadne potvrdenie dominancie klonu. V ďalších skúšaniach s ľudskými CD34⁺ HSC podávanými myšiam s imunodeficienciou a myeloabláciou sa nepreukázala žiadna toxicita, tumorigenicita ani genotoxicita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Cryostor® 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 ≤ -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 ≤ -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 fluórovaný 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 infúzných 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 infúzných 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 infúznou pumpu.
- Neodoberajte vzorky, nevykonávajte úpravy a neožarujte liek.
- Každý infúzny vak Zyntegla 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.
- 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 pre zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. 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 pre zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

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/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. mája 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. Apríla 2020

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 REGISTRÁCIIS 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)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NEMECKO

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

Minaris Regenerative Medicine 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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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 PSUR 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
- Balík informácií 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 zväžiť upozornenia a opatrenia týkajúce sa látok na mobilizáciu a myeloablatívne kondicionovanie.
- Zvýšené riziko výskytu malignity po myeloablatívnej kondícii sa má výslovne uviesť a vysvetliť pacientovi.
- 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 myelodysplázie, leukémie a lymfómu a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sú tieto príznaky prítomné.
- Negatívny sérologický test na HIV je nevyhnutný na zabezpečenie akceptovania 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 najmenej raz ročne sledovať kompletný krvný obraz a hladiny celkového hemoglobínu na monitorovanie myelodysplázie/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 myelodysplázie/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 myelodysplázie, leukémie a lymfómu 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 najmenej raz za rok,
- 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
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.	Predbežná správa: pri každom ročnom obnovení Po liečbe a ďalšom 6-mesačnom sledovaní 20 pacientov
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom ďalej charakterizovať a zaradiť do súvislostí dlhodobú bezpečnosť a účinnosť lieku Zynteglo u pacientov vo veku 12 rokov a starších s β-talasémiou závislou od transfúzie (TDT), ktorí nemajú β^0/β^0 genotyp, má MAH vykonať a predložiť výsledky štúdie založenej na údajoch z registra liekov (REG-501) a použiť údaje o pacientoch liečených alogenicou HSCT so zhodou v HLA z etablovaného európskeho registra ako porovnávacou skupinou.	Predloženie protokolu: december 2020 Priebežné výsledky: – pri každom ročnom obnovení, – december 2024, – december 2034. Konečné výsledky: 4. štvrťrok 2039

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII 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 β -talasémiou závislých od transfúzie (TDT), ktorí nemajú β^0/β^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 β -talasémiou závislých od transfúzie (TDT), ktorí nemajú β^0/β^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 β -talasémiou závislých od transfúzie (TDT), ktorí nemajú β^0/β^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 – 20×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
(betibeglogenum autotemcelum))

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o CD34⁺ bunky obsahujúca hematopoetické kmeňové bunky transdukované lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcim β^{A-T87Q} -globínový gén so silou 1,2 – 20×10^6 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⁺ 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 DOHLĎADU 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

Uchovávať v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do začatia rozmrazovania pred podávaním. Infúzny vak (vaky) uchovávať v kovovej kazete (kazetách). Nezmrazujte znova po rozmrazení.

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

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

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.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zynteglo 1,2 – 20×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
(betibeglogenum autotemcelum)
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⁺ 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 – 20×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
(betibeglogenum autotemcelum)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Zynteglo je geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o CD34⁺ bunky obsahujúca hematopoetické kmeňové bunky transdukované lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcim β -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	DIN (Uveďte všetky odbery)	Počet infúzných vakov	Identifika- tor vaku (Uveďte každý infúzny vak)	Sila ($\times 10^6$ buniek/ml)	CD34 ⁺ bunky ($\times 10^6$ CD34 ⁺ buniek)	Dátum exspirácie (DD/MM/ RRRR)

5. DÁVKA LIEKU

Celkový počet infúzných vakov: ____

Dávka: {N,N} $\times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg

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

V klinických štúdiách boli podávané dávky maximálne 20×10^6 CD34⁺ 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 ≤ -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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi pre zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

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 × 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia
betibeglogenum autotemcelum

▼ 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 sestre, 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 Kartu 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 podávajú 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 myelodyspláziu, leukémiu alebo lymfóm, hoci sa v klinických skúšaniach so Zynteglom u žiadneho pacienta nevyskytla myelodysplázia, 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 myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu najmenej raz za rok.

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 vnútromaternicové 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. Mobilizácia a chemoterapie však môžu spôsobiť závrat a vyčerpanosť. Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, ak máte pocit závratu, únavy alebo ak sa necítite dobre.

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 gérovej terapie.

Zynteglo možno vyrobiť, iba ak sa z krvi získa dostatočné množstvo správneho druhu krvných kmeňových buniek (krvné kmeňové bunky CD34⁺). 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 skúškach 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 svojím 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 bruha 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, zápcha, hnačka
- nevoľnosť (nauzea), napínanie na vracanie
- horúčka
- bolesť úst
- zápal hrdla
- tmavé kožné škvrny
- bolesť v oblasti konečníka
- ťažkosti so spánkom
- znížená chuť na jedlo
- bolesť hlavy
- únava
- svrbenie kože
- bolesť a opuch vo výstelke tráviaceho traktu, ktorá začína v ústach a končí v konečníku

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

- život ohrožujúca zápalová reakcia na infekciu sprevádzaná nízkym počtom bielych krviniek
- zlyhanie srdca
- infekcie, v dôsledku ktorých môžete pociťovať zvýšenú teplotu, zimnicu alebo zaznamenať potenie
- útvar na pľúcach
- zväčšené brucho
- zväčšená pečeň
- ťažkosti s dýchaním
- bolesť brucha
- krvácanie alebo tvorba modrín
- prítomnosť krvi v moči
- zožltnutie očí alebo kože
- malé trhliny v tkanive v oblasti konečníka
- závrat alebo pocit straty rovnováhy alebo že sa miestnosť točí
- ťažkosti s pamäťou
- úzkosť
- pozitívny výsledok testu na Aspergillus (pľúcne ochorenie spôsobené plesňou)
- zmeny a srdcová činnosť mimo normy
- bolesti vrátane bolesti chrbta, kostí, kože, končatín, konečníka alebo svalov
- vaginálna kvasinková infekcia
- pálenie záhy
- zápal žlčníka
- žľčové kamene
- kašeľ
- nezvyčajné vnímanie chuti alebo strata 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 d'asien
- zlatá žila (hemoroidy)
- čkanie
- nízky tlak krvi
- nízka telesná teplota
- nízka hladina kyslíka v krvi
- bolesť v ústach, hrdle alebo v hrtane
- nedostatok energie
- nepravidelná menštruácia
- zlyhanie alebo znížené fungovanie vaječníkov alebo semenníkov
- predčasná menopauza
- škvrny na koži v dôsledku krvácania pod kožou
- sfarbenie, škvrnitosť, stmavnutie alebo zosvetlenie kože
- tekutiny v pľúcach alebo ich okolí
- nával horúčavy
- častejšie močenie
- suchá, svrbivá koža
- suché pery
- vyrážka niekedy s léziami alebo hnisom
- zapálené kožné lézie

- kožné odreniny/škrabance
- porucha potnej žľazy
- reakcia na infúziu
- úbytok telesnej hmotnosti
- výsledky pečenej testov mimo normy
- zvýšená koncentrácia hemoglobínu v krvinkách
- zmeny v hladine horčika, vápnika, draslíka, fosfátu, albumínu, bielkovín, sodíka v krvi
- zvýšená hodnota pri krvnom teste zameranom na zápal
- nadbytočné množstvo kyseliny v tele nevylúčené obličkami
- zvýšený alebo znížený počet bielych krviniek
- nízky počet nevyzretých (nedostatočne vyvinutých) červených krviniek
- 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.

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

- bolesť žalúdka

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

- nízka hladina krvných doštičiek, čím sa môže znížiť zrážanlivosť krvi
- nízky počet bielych krviniek dýchavičnosť
- bolesť v hrudníku nespôsobená ťažkosťou so srdcom
- 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 ≤ -140 °C najviac 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 pre zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

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 10⁶ CD34⁺ 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

Výrobca

Minaris Regenerative Medicine 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 (0800 181 0702)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

France

bluebird bio (France) SAS

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

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

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

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tel: +31 (0) 303 100 450

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija 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/Simi/Puh:

+31 (0) 303 100 450

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 zaobchádzania s materiálom ľudského pôvodu 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 infúznou 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 zaobchádzania s ľudským získaným materiálom a odpadu vzniknutého z materiálu ľudského pôvodu, 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.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie