

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ celler/ml infusionsvæske, dispersion.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1. Generel beskrivelse

En genetisk modificeret opformeret autolog CD34⁺- cellepopulation, som indeholder hæmatopoietiske stamceller (HSC), der er transduceret med en lentiviral vektor (LVV), der koder for β^{A-T87Q} -globingenet.

2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Det færdige produkt består af en eller flere infusionsposer, som indeholder en dispersion af $1,2-20 \times 10^6$ celler/ml suspenderet i en kryopræservede opløsning. Hver infusionspose indeholder ca. 20 ml Zynteglo.

De kvantitative oplysninger vedrørende koncentration, CD34⁺-celler og dosis for lægemidlet er angivet i lot-informationsarket. Lot-informationsarket er placeret inden i låget på kryoboksen, der bruges til at transportere Zynteglo.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dosis indeholder 391-1564 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En klar til let uklar, farveløs til gul eller lyserød dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

Zynteglo er indiceret til behandling af patienter på 12 år og ældre med transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT), som ikke har en β^0/β^0 -genotype, hvor en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSC) er indiceret, men hvor der ikke kan findes en egnet human leukocytantigen (HLA) forligelig donor (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2. Dosering og administration

Zynteglo skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge(-r) med erfaring i transplantation af hæmatopoietiske stamceller (HSC) og erfaring i behandling af patienter med transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT).

Patienter forventes at tilmelde sig et register, og de vil blive fulgt over længere tid i registeret med henblik på at øge forståelsen af langtidssikkerheden og effekten af Zynteglo.

Dosering

Den minimale anbefalede dosis af Zynteglo er $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg. Doser på op til 20×10^6 CD34⁺ celler/kg er blevet administreret i kliniske studier. Den minimale anbefalede dosis er den samme for voksne og børn på 12 år eller mere.

Zynteglo er beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4), og bør kun indgives én gang.

Mobilisering og aferese

Det er påkrævet, at patienterne skal gennemgå mobilisering med hæmatopoietiske stamceller efterfulgt af aferese for at opnå CD34⁺ stamceller til lægemiddelproduktion (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af mobiliseringsregimet anvendt i kliniske studier).

Antallet af CD34⁺ celler, der som et minimum skal indsamles, er 12×10^6 CD34⁺-celler/kg. Hvis den minimale dosis Zynteglo på $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg ikke opnås efter den første lægemiddelproduktion, kan patienten blive bedt om at gennemgå en eller flere yderligere cyklusser med mobilisering og aferese med mindst 14 dages mellemrum for at opnå flere celler til yderligere fremstilling.

En indsamling, der svarer til et antal CD34⁺-reservestamceller på mindst $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg (hvis de indsamles ved aferese) eller $>1,0 \times 10^8$ totalt antal kerneholdige celler (Total Nucleated Cell count, TNC)/kg (hvis de indsamles ved knoglemarvshøst), er påkrævet. Disse celler skal indsamles fra patienten og være kryopræservede før myeloablative konditionering og infusion med Zynteglo. Reservebeholdningen kan blive nødvendig som livreddende behandling, hvis der er: 1) Kompromittering af Zynteglo efter påbegyndelse af myeloablative konditionering og før infusion med Zynteglo, 2) svigt af det primære transplantat, eller 3) tab af implantat efter infusion med Zynteglo (se pkt. 4.4).

Forbehandling ved konditionering

Den behandlende læge skal bekræfte, at transplantation med hæmatopoietiske stamceller er relevant for patienten, før myeloablative konditionering indledes (se pkt. 4.4).

Fuldstændig myeloablative konditionering skal administreres før infusion af Zynteglo (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af mobiliseringsregimenet anvendt i kliniske studier). Det anbefales, at patienter har et hæmoglobinniveau (Hb) på ≥ 11 g/dl i 30 dage før myeloablative konditionering. Jernkellering bør stoppes mindst 7 dage før myeloablative konditionering. Profylakse mod hepatisk veno-okklusiv sygdom (VOD) anbefales. Afhængig af midlet til myeloablative konditionering, bør gives profylakse mod krampeanfald med andre stoffer end phenytoin (se pkt. 5.1 for en beskrivelse af profylakseregimenet anvendt i kliniske studier).

Myeloablative konditionering bør ikke påbegyndes, før hele sættet med infusionspose(r), som udgør dosis af Zynteglo, er blevet modtaget og opbevares på administrationsstedet, og tilgængeligheden af reservebeholdningen er bekræftet.

Administration af Zynteglo

Se administrationsmetoden nedenfor og pkt. 6.6 for oplysninger om administration og håndtering af Zynteglo.

Efter administration med Zynteglo

Alle blodprodukter, der skal indgives inden for de første 3 måneder efter infusion med Zynteglo, skal bestråles.

Genstart af jernkelering efter infusion med Zynteglo kan være nødvendig og skal være baseret på klinisk praksis (se pkt. 4.5 og 5.1). Flebotomi kan anvendes i stedet for jernkelering, når det er relevant.

Særlige populationer

Ældre

Zynteglo er ikke undersøgt hos patienter >65 år. Transplantation med hæmatopoietiske stamceller (HSC) skal være relevant for en patient med transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT), der skal behandles med Zynteglo (se pkt. 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Zynteglo er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter skal vurderes for nedsat nyrefunktion, hvilket er defineret som en kreatininclearance på ≤ 70 ml/min/1,73 m² for at sikre, at transplantation med hæmatopoietiske stamceller (HSC) er relevant. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Zynteglo er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienter skal vurderes for nedsat leverfunktion for at sikre, at transplantation med hæmatopoietiske stamceller (HSC) er relevant (se pkt. 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af Zynteglo hos børn <12 år er endnu ikke klarlagt.

Patienter, som er seropositive for human immundefekt virus (hiv) eller humant T-lymfotrop virus (HTLV)

Zynteglo er ikke blevet undersøgt hos patienter med hiv-1, hiv-2, HTLV-1, eller HTLV-2. Der skal foreligge en negativ serologisk test for hiv for at sikre accept af aferesemateriale til produktion af Zynteglo. Aferesematerialet fra patienter med en positiv test for hiv accepters ikke til produktion af Zynteglo.

Administration

Zynteglo er udelukkende til intravenøs anvendelse (se pkt. 6.6 for alle oplysninger om administrationsprocessen).

Efter afslutningen af forløbet med myeloablative konditionering af 4 dages varighed skal der gå mindst 48 timer med udvaskning inden infusion med Zynteglo.

Før infusion skal det bekræftes, at patientens identitet matcher de unikke patientoplysninger på infusionsposen(-erne) med Zynteglo. Det samlede antal infusionsposer, som skal administreres, skal også bekræftes via lot-informationsarket (se pkt. 4.4).

Infusionen med Zynteglo skal udføres hurtigst muligt og højst 4 timer efter optøning. Hver infusionspose skal indgives på under 30 minutter. I tilfælde af, at mere end én infusionspose leveres, skal alle infusionsposer infunderes. Hele indholdet af hver infusionspose skal infunderes.

Standardprocedurer til patientbehandling efter transplantation med hæmatopoietiske stamceller bør følges efter infusion med Zynteglo.

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

Tidligere behandling med genterapi med hæmatopoietiske stamceller (HSC).

Kontraindikationer mod midler til mobilisering og midlet til myeloablative konditionering skal tages i betragtning.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Sporbarhedskravene til cellebaserede avancerede lægemidler skal gøres gældende.

Generelt

Advarsler og forsigtighedsregler i forbindelse med midler til mobilisering og midlet til myeloablative konditionering skal tages i betragtning.

Patienter, der behandles med Zynteglo, må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation på noget tidspunkt i fremtiden. Disse oplysninger findes på patientkortet, som skal udleveres til patienten efter behandling.

Risici forbundet med transfusionsafhængig TDT og jernophobning

Patienter med TDT kan opleve jernophobning på grund af kronisk transfusion af røde blodlegemer (RBC), hvilket kan føre til skade på de indre organer. Transplantation af hæmatopoietiske stamceller (HSC) med myeloablative konditionering er ikke relevant for patienter med transfusionsafhængig TDT, som har tegn på forhøjet indhold af jern i hjertet i alvorlig grad, dvs. patienter med kardiologisk T2* på <10 msek ved magnetisk resonans-scanning (MR-scanning). MR-scanning af leveren skal udføres på alle patienter inden myeloablative konditionering. Det anbefales, at patienter med MR-scanningsresultater, der viser et jernindhold i leveren på ≥ 15 mg/g, får taget en leverbiopsi til yderligere evaluering. Hvis leverbiopsien viser brodannende fibrose, cirrose eller aktiv hepatitis, er transplantation af hæmatopoietiske stamceller (HSC) med myeloablative konditionering ikke relevant.

Risiko for insertion af onkogener

Der er ikke indberettet tilfælde af leukæmi eller lymfom fra kliniske studier med Zynteglo hos patienter med transfusionsafhængig TDT. Der foreligger ingen rapporter om lentiviral vektor (LVV)-medieret insertionel mutagenese, der har medført onkogenese. Ikke desto mindre er der en teoretisk risiko for leukæmi eller lymfom efter behandling med Zynteglo.

Patienter bør monitoreres årligt for leukæmi eller lymfom (herunder med en komplet blodtælling) i 15 år efter behandlingen med Zynteglo. Hvis leukæmi eller lymfom er påvist i en patient, som modtog Zynteglo, bør der indsamles blodprøver til analyse af integrationsstedet.

Serologisk testning

Alle patienter bør testes for HIV-1/2 og HTLV-1/2 før mobilisering og aferese for at sikre accept af aferesematerialet til fremstilling af Zynteglo (se pkt. 4.2).

Interferens med HIV-testning

Det er vigtigt at bemærke at patienter, som har fået Zynteglo, sandsynligvis vil testes positive med polymerasekædereaktion (PCR)-analyser af hiv på grund af insertioner af LVV provirus, hvilket

medfører en falsk positiv test for hiv. Derfor bør patienter, som har fået Zynteglo, ikke screenes for hiv-infektion med en PCR-baseret analyse.

Mislykket engraftment målt ved neutrofil engraftment

Behandling med Zynteglo involverer infusion og engraftment af CD34⁺ hæmatopoietiske stamceller (HSC'er), der er blevet genetisk modificerede *ex vivo* med en lentiviral vektor (LVV). I kliniske studier var der ingen patienter, hvor transplantation af knoglemarv mislykkedes, hvilket blev målt ved neutrofil engraftment (N=42). I gennemsnit (min., maks.) forekom neutrofil engraftment på dag 19,5 (13; 38) efter infusion af lægemidlet. Mislykket neutrofil engraftment er en kortvarig men potentielt alvorlig risiko, der defineres som manglende opnåelse af 3 på hinanden følgende absolutte neutrofilital (ANC) på ≥ 500 celler/ μ l, der er opnået på forskellige dage indtil dag 43 efter infusion af Zynteglo. Patienter, som oplever mislykket neutrofil engraftment, bør modtage akut behandling med reservebeholdningen (se pkt. 4.2).

Forsinket engraftment af trombocytter

Engraftment af trombocytter (blodplader) defineres som 3 på hinanden følgende trombocytværdier på $\geq 20 \times 10^9/l$, som er opnået på forskellige dage efter infusion af Zynteglo, uden administrerede transfusioner af trombocytter i 7 dage umiddelbart før og under evalueringsperioden. Patienter med TDT, som blev behandlet med Zynteglo, og som opnåede engraftment med trombocytter, opnåede en gennemsnitlig engraftment (min., maks.) af trombocytter på dag 41,0 (19, 191) i kliniske studier (N=39). Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem blødning og forsinket engraftment af trombocytter. Patienterne bør gøres opmærksomme på risikoen for blødning, indtil der er opnået stabilitet i antallet af trombocytter. Patienter bør monitoreres for trombocytopeni og blødning i overensstemmelse med de standardretningslinjerne. Trombocytællinger skal monitoreres efter klinisk skøn, indtil der er opnået engraftment og stabilitet i antallet af trombocytter. Når der opstår kliniske symptomer, som antyder forekomst af blødning, skal bestemmelse af blodcelletallet og andre relevante analyser omgående overvejes.

Anti-retrovirale lægemidler og anvendelse af hydroxyurea

Patienter må ikke tage anti-retrovirale lægemidler eller hydroxyurea i mindst en måned før mobilisering og indtil mindst 7 dage efter infusionen med Zynteglo (se pkt. 4.5). Hvis en patient har behov for anti-retrovirale lægemidler efter eksponering for hiv/HTLV, bør påbegyndelse af behandling med Zynteglo udsættes, indtil der foreligger en analyse af western blot hiv, og viruskoncentrationen 6 måneder efter eksponeringen.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 391-1564 mg natrium pr. dosisækvivalent, hvilket svarer til 20-78 % af det maksimale daglige indtag for voksne på 2 g natrium, som anbefales af Verdenssundhedsorganisationen (World Health Organisation, WHO).

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Patienter må ikke tage anti-retroviral medicin eller hydroxyurea fra mindst en måned før mobilisering og indtil mindst 7 dage efter infusionen med Zynteglo (se pkt. 4.4).

Lægemiddelinteraktioner mellem jernkelatorer og myeloablativ konditionering skal tages i betragtning. Jernkelatorer bør seponeres 7 dage før start på konditionering. Der henvises til produktresuméet for jernkelatoren og midlet til myeloablativ konditionering for anbefalinger vedrørende samtidig administration af CYP3A-substrater.

Nogle jernkelatorer er myelosuppressive. Det skal undgås at anvende disse jernkelatorer i 6 måneder efter infusionen med Zynteglo. Hvis jernkelering er nødvendig, skal administration af ikke-myelosuppressive jernkelatorer overvejes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Der er ikke udført formelle studier af lægemiddelinteraktioner. Zynteglo forventes ikke at interagere med enzymer, der hører til hepatisk cytokrom P-450-familien, heller ikke med lægemiddeltransportører.

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af erythropoiesis-stimulerende midler hos patienter behandlet med Zynteglo.

Sikkerheden af immunisering med levende virusvacciner eller efter behandling med Zynteglo er ikke blevet undersøgt.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Der foreligger ikke tilstrækkelige eksponeringsdata til, at der kan gives en nøjagtigt anbefaling af, i hvor lang tid der skal anvendes kontraception efter behandling med Zynteglo. Kvinder i den fertile alder og mænd, der kan gøre en kvinde gravid, skal bruge en pålidelig kontraceptionsmetode (spiral eller en kombination af hormonel kontraception og barrieremetode) fra påbegyndelsen af mobilisering og herefter i mindst 6 måneder efter infusion af Zynteglo. Der henvises til produktresuméet for midlet til myeloablative konditionering for oplysninger om behovet for effektiv kontraception hos patienter, som gennemgår konditionering.

Graviditet

Det skal bekræftes, at en serumgraviditetsprøve er negativ, inden start af mobilisering, og dette skal bekræftes igen, før der foretages konditioneringsprocedurer samt før administrationen af lægemidlet.

Der foreligger ingen kliniske data om eksponerede graviditeter.

Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet i forbindelse med Zynteglo. Zynteglo må ikke anvendes under graviditet pga. myeloablative konditionering (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om celler, der er transduceret med Zynteglo, har potentiale til at blive overført til fostre in utero.

Der er ingen mulighed for overførsel af β^{A-T87Q} -globingenet via kønsceller efter behandling med Zynteglo, og derfor vil sandsynligheden for, at et afkom ville være i stand til at udtrykke β^{A-T87Q} -globingenet være ubetydelig.

Amning

Det er ukendt, om Zynteglo udskilles i human mælk. Effekten af Zynteglo på børn, når det gives til ammende mødre, er ikke undersøgt.

Zynteglo må ikke gives til kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af Zynteglo på human fertilitet. Virkninger på mænds og kvinders fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyrestudier.

Data vedrørende risikoen for infertilitet i forbindelse med myeloablative konditionering er tilgængelige. Det tilrådes derfor at kryopræservere sæd og æg inden behandling, hvis det er muligt.

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zynteglo påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8. Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden i forbindelse med Zynteglo blev vurderet hos 42 patienter med TDT. Den mest alvorlige bivirkning i forbindelse med Zynteglo var trombocytopeni (2,4 %). På grund af den lille patientpopulation og størrelsen af kohorterne giver bivirkningerne i den nedenstående tabel ikke et fuldstændigt overblik over arten og hyppigheden af disse hændelser.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), og almindelig ($\geq 1/100$ og $<1/10$).

Tabel 1, 2 og 3 viser lister over bivirkninger i forbindelse med hhv. mobilisering/afere, myeloablative konditionering og Zynteglo, som patienter med TDT har oplevet under deltagelse i kliniske studier med Zynteglo.

Tabel 1 Bivirkninger i forbindelse med mobilisering/afere

Systemorgan-klasse	Meget almindelig (≥ 10 %)	Almindelig (≥ 1 % - < 10 %)
Blod og lymfesystem	trombocytopeni	splenomegali, leukocytose,
Metabolisme og ernæring	hypocalcæmi	hypokaliæmi, hypomagnesiæmi,
Psykiske forstyrrelser		oprevethed (agitation)
Nervesystemet	hovedpine, perifer sensorisk neuropati	svimmelhed, ondt i hovedet, paræstesi
Hjerte		atrieflagren
Vaskulære sygdomme		hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum		hypoksi, epistaxis
Mave-tarm-kanalen	kvalme	opkastning, hævede læber, abdominale smerter, smerter i den øverste del af abdomen, oral paræstesi
Hud og subkutane væv		udslæt, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter	rygsmerter, muskuloskeletal stivhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		pyreksi, influenzalignende sygdom, ubehag i brystet, brystsmerter, reaktion på injektionsstedet, blødning/blå mærker/smerter ved kateterstedet, blå mærker på injektionsstedet, træthed, ikke-kardiale brystsmerter, smerter på kateterstedet, smerter på injektionsstedet, smerter på indstiksstedet, smerter
Undersøgelser		nedsat indhold af magnesium i blodet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		citrattoksicitet, kontusion, smerter i forbindelse med procedurer

Tabel 2 Bivirkninger i forbindelse med myoblavt konditionering

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 10 %)	Almindelig (≥ 1 % - < 10 %)
Infektioner og parasitære sygdomme		neutropen sepsis, systemisk infektion, stafylokokinfektion, pneumoni, infektion i de nedre luftveje, urinvejsinfektion, slimhindeinfektion, cellulitis, vaginal infektion, pustuløst udslæt, folliculitis, gingivitis
Blod og lymfesystem	febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anæmi,	lymfopeni, leukocytose, reduceret antal monocytter, neutrofil, forøgelse af hæmoglobinkoncentration
Metabolisme og ernæring	nedsat appetit	hypocalcæmi,

Systemorganklasse	Meget almindelig ($\geq 10\%$)	Almindelig ($\geq 1\% - < 10\%$)
		hypokaliæmi, metabolisk acidose, overhydrering væskeretention, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, hypofosfatæmi
Psyriske forstyrrelser	søvnløshed	angst
Nervesystemet	hovedpine	svimmelhed, letargi, dysgeusi
Øjne		konjunktival blødning
Øre og labyrint		vertigo
Hjerte		atrieflimren
Vaskulære sygdomme		hypotension, hæmatom
Luftveje, thorax og mediastinum	epistaxis, inflammation i pharynx	hypoksi, dyspnø, pleuræeffusion, rallelyd, <i>upper-airway cough syndrome</i> , hoste, smerter i larynx, hikke
Mave-tarm-kanalen	stomatitis, opkastning, kvalme, diarré, gingival blødning, konstipation, mavesmerter, anal inflammation	analblødning, gastritis, gastrointestinal inflammation, smerter i den øverste del af abdomen, analfissur, dyspepsi, dysfagi, oesophagitis, hæmorider, proktalgi, tørre læber
Lever og galdeveje	venookklusiv leversygdom, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet bilirubin i blodet	cholecystitis, cholelithiasis, hepatomegali, gulsot, forhøjede transaminaser, forhøjet gamma-glutamyltransferase
Hud og subkutane væv	alopeci, pruritus, hyperpigmenteret hud	petekkier, ekkymoser, hudsmarter, palpabel purpura, generaliseret pruritus, purpura, sygdom i svedkirtlerne, urticaria, tør hud
Knogler, led, muskler og bindevæv		knoglesmerter, myalgi, smerter i ekstremiteterne, rygsmerter
Nyrer og urinveje		hæmaturi
Det reproduktive system og mammae	vaginalblødning	ovarieinsufficiens, uregelmæssig menstruation, præmatur menopause, forhøjet follikelstimulerende hormon i blodet, nedsat mængde testosteron i blodet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	pyreksi, træthed	slimhindeinflammation, ansigtsødem, hypotermi, kuldefølelse, smerter, xerose
Undersøgelser		forhøjet C-reaktivt protein, positiv test for aspergillus, nedsat indhold af kalium i blodet, væggtab, nedsat alkalisk fosfatase i blodet, nedsat indhold af magnesium i blodet, nedsat forceret ekspiratorisk flow, nedsat total

Systemorganklasse	Meget almindelig ($\geq 10\%$)	Almindelig ($\geq 1\% - < 10\%$)
		proteinmængde, nedsat albumin i blodet, nedsat antal reticulocytter, procentdel af reticulocytter nedsat,
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		transfusionsreaktion, hudafskalning

Tabel 3 Bivirkninger i forbindelse med Zynteglo

Systemorganklasse	Meget almindelig ($\geq 10\%$)	Almindelig ($\geq 1\% - < 10\%$)
Blod og lymfesystem		trombocytopeni
Vaskulære sygdomme		hedestigninger
Luftveje, thorax og mediastinum		dyspnø
Mave-tarm-kanalen		mavesmerter
Knogler, led, muskler og bindevæv		smerter i ekstremiteterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		ikke-kardiale brystmerter,

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning er en mulig komplikation forbundet med trombocytopeni efter myeloablative konditionering og behandling med Zynteglo. Der forekom ét alvorligt tilfælde af hypotension på grund af epistaxis hos en patient, som begyndte 11 dage efter behandling med Zynteglo. Ingen andre blødningshændelser var alvorlige. Der er risiko for blødning før engraftment af trombocytter, som kan være ved efter engraftment af trombocytter hos patienter med vedvarende trombocytopeni.

Efter engraftment af trombocytter havde alle patienter stadig trombocyttniveauer $\geq 20 \times 10^9/l$ uden transfusion af trombocytter. Median (min, max) tid til trombocytællinger uden støtte på $\geq 50 \times 10^9/l$ og $\geq 100 \times 10^9/l$ var hhv. 52 (20; 268) dage og 63 (20; 1231) dage (Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og håndtering af trombocytter.)

Hepatisk venookklusiv sygdom

Alvorlige tilfælde af hepatisk VOD forekom hos 11,9 % af patienter efter myeloablative konditionering; 80 % af disse patienter modtog ikke profylakse for VOD. Alle patienter, som oplevede VOD, blev behandlet med defibrotid og kom sig. Patienter, som ikke fik profylakse for VOD, lod til at have større risiko for at udvikle VOD. Patienter med TDT har muligvis øget risiko for VOD efter myeloablative konditionering sammenlignet med andre patientpopulationer.

Infusionsrelaterede reaktioner på Zynteglo

Præmedicinering for infusionsreaktioner blev givet i henhold til lægens skøn. Infusionsrelaterede reaktioner på Zynteglo blev set hos 11,9 % af patienter og forekom på dagen med infusion af Zynteglo. Alle reaktioner foretog sig. Hændelser var milde og inkluderede mavesmerter, hedestigninger, dyspnø, og ikke-kardiale brystmerter hos hhv. 9,5 %, 2,4 %, 2,4 %, og 2,4 % af patienter.

Pædiatrisk population

Ifølge de tilgængelige data er hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos unge mellem 12-17 år den samme som hos voksne med undtagelse af VOD og pyreksi, som forekom

hyppigere hos unge.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9. Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende overdosering af Zynteglo.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, ATC-kode: endnu ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Zynteglo fører funktionelle kopier af et modificeret β -globingen til patientens hæmatopoietiske stamceller via transduktion af autologe CD34⁺ celler ved hjælp af den lentivirale vektor BB305 og afhjælper derved den underliggende genetiske årsag til sygdommen. Efter infusion med Zynteglo, vil de transducerede hæmatopoietiske CD34⁺ stamceller accepteres af knoglemarven, de vil differentiere og producere erythrocytter, der indeholder biologisk aktivt β^{A-T87Q} -globin (et modificeret β -globinprotein), som vil kombineres med α -globin, så der produceres funktionelt hæmoglobin (Hb), der indeholder β^{A-T87Q} -globin (HbE^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globin kan kvantificeres i forhold til andre globinarter i perifert blod ved hjælp af HPLC-teknik (High Performance Liquid Chromatography). Ekspressionen af β^{A-T87Q} -globin er designet til at korrigere ubalancen i β/α -globin-forholdet i erythroide celler hos patienter med TDT, og det kan potentielt øge total Hb til normale niveauer og eliminere nødvendigheden af fortsatte erythrocyttransfusioner erythrocyt (RBC). Efter vellykket engraftment og opnåelse af transfusionsuafhængighed, forventes virkningen af produktet at være livslang.

Farmakodynamisk virkning

Alle patienter med TDT, som har en non- β^0/β^0 genotype, og som fik Zynteglo med mindst 3 måneders opfølgning, producerede HbA^{T87Q} (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=14, HGB-207; N=1, HGB-212). For patienter med mindst 6 måneders opfølgning, var der en generel og vedvarende stigning i HbA^{T87Q} efter infusionen med Zynteglo, som stabiliseredes ca. 6 til 9 måneder efter infusionen. Efter 6 måneder var medianen (min., maks.) af HbA^{T87Q} hos patienterne på 4,90 (1,0; 9,6) g/dl i fase 1/2-studie (N=14, HGB-204 og HGB-205) og 9,49 (3,4; 10,6) g/dl i de igangværende fase 3-studie (N=11, HGB-207).

HbA^{T87Q} forblev stabil i 24 måneder med en median (min., maks.) på 6,44 (1,1; 10,1) g/dl (N=14, HGB-204 og HGB-205), og i løbet af langtidsopfølgningen for LTF-303, blev der påvist stabil integration af β^{A-T87Q} -globingenet i hæmatopoietiske stamceller (HSC'er) med lang levetid og stabil ekspresion af β^{A-T87Q} -globingenet i celler af erythroid oprindelse.

Klinisk virkning

Effekten var baseret på 32 voksne og unge patienter med TDT og en non- β^0/β^0 genotype, der blev behandlet med Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (se tabel 4). Kun nogle få patienter har været inkluderet i kliniske studier med genotyper karakteriseret ved lav endogen β -globin produktion, der fænotypisk ligner patienter med en β^0/β^0 -genotype, såsom patienter, der er homozygotiske for IVS-I-110 eller IVS-I-5.

Tabel 4 Baselinekarakteristika for non- β^0/β^0 -patienter med TDT \geq 12 år behandlet med Zynteglo (Studie HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studie	Non- β^0/β^0 -patienter			
	Samlet antal (unge)	Alder median (min, max)	Transfusionsvolumen før behandling (ml/kg/år) median (min, max)	Antal transfusioner per år før behandling median (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)

Transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT)

Patienter blev anset for at være transfusionsafhængige, hvis de havde en anamnese med erythrocyt transfusioner på mindst 100 ml/kg/år erythrocyt eller ≥ 8 erythrocyttransfusioner erythrocyt pr. år i 2 år før inklusion i studiet. I de kliniske studier fik patienter et gennemsnitligt (min., maks.) transfusionsvolumen af erythrocytter på 175,7 (139; 251) ml/kg/år og et gennemsnit (min., maks.) på 14,8 (10; 40) erythrocyt (RBC)-transfusioner om året.

Unge blev ekskluderet fra fase 3-forsøg, hvis de havde en kendt HLA- forligelig HSC-donor til rådighed. Gennemsnitsalderen (min., maks.) i studierne var 19,0 (12; 34) år, 56,3 % var kvinder, 59,4 % var asiater og 40,6 % var hvide/kaukasiere. Alle patienter havde en Karnofsky performance score på ≥ 80 , og de fleste havde en performance score på 100 ved baseline. Kardial T2* ved baseline var >20 msek. Medianen (min., maks.) for ferritin i serum ved baseline var 3778,7 (784; 22517) pmol/l og medianen (min., maks.) for jernkoncentration i leveren var 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilisering og aferese

Alle patienter fik G-CSF og plerixafor for at mobilisere stamceller inden afereseproceduren. Den planlagte dosis af G-CSF var 10 μ g/kg/dag hos patienter med milt, og 5 μ g/kg/dag hos patienter uden milt, og den blev givet om morgenen på mobiliseringsdag 1 til og med dag 5. Den planlagte dosis plerixafor var 0,24 mg/kg/dag, som blev givet på mobiliseringsdag 4 og 5 om aftenen. Hvis det var nødvendigt med en tredje høstdag, blev dosering med plerixafor og G-CSF udskudt til dag 6. Dosis af G-CSF skal reduceres til halvdelen, hvis celledetallet for hvide blodlegemer (WBC) er $>100 \times 10^9/l$ dagen før aferese. For de fleste patienter blev minimumantallet af CD34⁺ celler til fremstilling af Zynteglo høstet i forbindelse med 1 cyklus af mobilisering og aferese.

Forbehandling ved konditionering

Alle patienter fik myeloablative konditionering med busulfan inden behandling med Zynteglo. Den planlagte busulfan dosis var 3,2 mg/kg/dag hos patienter på ≥ 18 år, indgivet som en daglig intravenøs infusion af 3 timers varighed i 4 dage med et anbefalet mål-AUC_{0-24t} på 3800-4500 μ M*min. For patienter mellem 12-17 år var den planlagte busulfan dosis på 0,8 mg/kg og blev givet som en intravenøs infusion over 2 timer hver 6. time på i alt 16 doser med et anbefalet mål-AUC_{0-6t} på 950-1125 μ M*min. Produktresuméet for busulfan blev anvendt som reference for oplysninger om en passende metode til bestemmelse af vægtbaseret dosering til patienten. Dosen af busulfan blev justeret efter behov baseret på farmakokinetisk monitorering.

Den gennemsnitlige (min., maks.) busulfan dosis var 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dag (N=32).

AUC₀₋₂₄ blev målt på dag 1 og bestemte dosen på dag 3; den estimerede median (min., maks.) for daglig AUC var 4417,0 (3030; 9087) $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (N=31). Alle patienter med non- β^0/β^0 genotyper fik anti-epileptisk profylakse med andre midler end phenytoin inden start af busulfan.

Phenytoin blev ikke anvendt som profylakse mod krampeanfald, da der er god forståelse for induktionen af glutathion-S-transferase og cytokrom P450 og den resulterende øgede clearance af busulfan, og da effektive lægemidler som profylakse mod krampeanfald, der ikke påvirker metabolismen af busulfan, er vidt tilgængelige.

I HGB-207 og HGB-212 studierne var profylakse imod hepatisk sinus-obstruktion syndrom med ursodeoxycholsyre eller defibrotid nødvendigt ifølge institutionens praksis.

Administration af Zynteglo

Alle patienter fik Zynteglo med en gennemsnitlig (min., maks.) dosis på $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) CD34⁺- celler/kg som en intravenøs infusion (N=32).

Efter administration af Zynteglo

I alt 28,6 % af patienterne (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) fik G-CSF inden for 21 dage efter infusion med Zynteglo. G-CSF blev imidlertid ikke anbefalet 21 dage efter infusion med Zynteglo i fase 3-forsøg.

Studie HGB-204 og HGB-205

HGB-204 og HGB-205 var ikke-blindede, enkeltarmede fase 1/2-studier af 24 måneders varighed, som omfattede 22 patienter med TDT, der blev behandlet med Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205), hvoraf 14 havde en non- β^0/β^0 genotype (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) og 8 havde en β^0/β^0 genotype i HGB-204. Alle patienter gennemførte HGB-204 og HGB-205, og de blev inkluderet i LTF-303-studiet med henblik på langtidsopfølgning. Den gennemsnitlige varighed af opfølgningen (min., maks.) var 40,48 (29,3;58,6) måneder. Alle patienter var stadig i live ved sidste opfølgning.

Det primære endpoint var transfusionsuafhængighed (TI) efter 24 måneder, defineret som et vægtet gennemsnitligt Hb på ≥ 9 g/dl uden RBC-transfusioner i en sammenhængende periode på ≥ 12 måneder under hele studiet efter infusion af Zynteglo. Af de patienter, der havde en non- β^0/B^0 genotype, opnåede 11/14 patienter (78,6 %, 95 % CI 49,2 %-95,3 %) transfusionsuafhængighed (TI) efter 24 måneder (Tabel 5). Blandt disse 11 patienter, var det vægtede gennemsnit (min., maks.) af hæmoglobin (Hb) under TI på 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (Tabel 5).

Alle patienter, som hele tiden var transfusionsuafhængige, opretholdt TI efter 30 måneder med en min., maks. varighed af TI på 21,2+, 56,3+ måneder (N=11). Gennemsnitstiden (min., maks.) til sidste RBC-transfusionen var 0,46 (0,2; 5,8) måneder efter infusion med Zynteglo.

I de 3 patienter, der ikke opnåede TI, blev reduktioner af transfusionsvolumenerne på 100 %, 86,9 % og 26,8 % og af transfusionshyppighederne på 100 %, 85,3 % og 20,7 % observeret ved besøgene i 6. måned og indtil måned 24, sammenlignet med niveauerne af deres RBC-transfusioner før studiets start.

Medianen for total Hb (min., maks.) efter 6 måneder for patienter, som ikke havde modtaget en transfusion i de forudgående 60 dage, var 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N=11). Total Hb forblev stabil efter 24 måneder med en median (min., maks.) på 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N=12) og efter 36 måneder med en median (min., maks.) på 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (N=11).

Efter infusion med Zynteglo blev jernniveauerne hos patienten bedømt efter lægens skøn. Alle patienter i HGB-204 genstartede jernkelering og fortsatte med at anvende jernkelatorer. En patient i HGB-205 genstartede jernkelering og fortsatte med at anvende jernkelatorer. Tre patienter i HGB-205 startede med flebotomi.

48 måneder efter infusion af Zynteglo for patienter, som opnåede TI, var den gennemsnitlige ændring af ferritinniveauerne i serum i forhold til baseline -75,02 % (39.2, 84.8) og ændringen i leverens jernindhold var 67,14 %, strækkende fra en reduktion på 83,3 % til en stigning på 269,2 % (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205).

Studie HGB-207 og HGB-212

HGB-207 og HGB-212 er igangværende ikke-blindede, enkeltarmede fase 3-studier af 24 måneders varighed, der er planlagt til at omfatte cirka 39 voksne, unge og børn med TDT (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), hvoraf 29 har en non- β^0/β^0 genotype (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) og 10 har en β^0/β^0 genotype i HGB-212. Disse forsøg udføres med forbedret transduktion i forhold til fase 1/2-studierne, hvilket resulterer i et forøget gennemsnitligt antal funktionelle kopier af transgenet (β^{A-T87Q} -globin), som er integreret i de autologe CD34⁺ celler. Atten voksne og unge med TDT med en non- β^0/β^0 genotype er blevet behandlet med Zynteglo i fase 3-forsøg (N = 15, HGB-207; N=3, HGB-212), og den gennemsnitlige varighed af deres opfølgning var 10,0 (1,3; 22,2) måneder. Alle patienter var stadig i live ved sidste opfølgning.

Det primære endepunkt var transfusionsuafhængighed (TI) efter 24 måneder, defineret som et vægtet gennemsnitligt Hb på ≥ 9 g/dl uden RBC-transfusioner i en sammenhængende periode på ≥ 12 måneder under hele studiet efter infusion af Zynteglo. Fem patienter kan evalueres for vurdering af TI. Af disse, opnåede 4/5 (80,0 %, 95 % CI 28,4-99,5 %) TI under den sidste opfølgning. Blandt disse 4 patienter, var det vægtede gennemsnit (min., maks.) af hæmoglobin (Hb) under TI på 12,42 (11,5, 12,6) g/dl (Tabel 5).

Alle patienter, der har opnået, TI har opretholdt TI med en min., maks. varighed af TI på 12,0+, 18,2+ måneder (N=4). Gennemsnitstiden (min., maks.) til sidste RBC-transfusionen var 0,95 (0,5; 1,1) måneder efter infusion med Zynteglo.

For den eneste patient, som ikke opnåede TI, blev der observeret en reduktion i transfusionsvolumenet på 75,8 %, og en reduktion af transfusionsfrekvensen på 74,9 % mellem udskrivningen fra hospitalet og indtil det sidste forsøgsbesøg, når dette blev sammenlignet med niveauerne i RBC-transfusioner inden studiet.

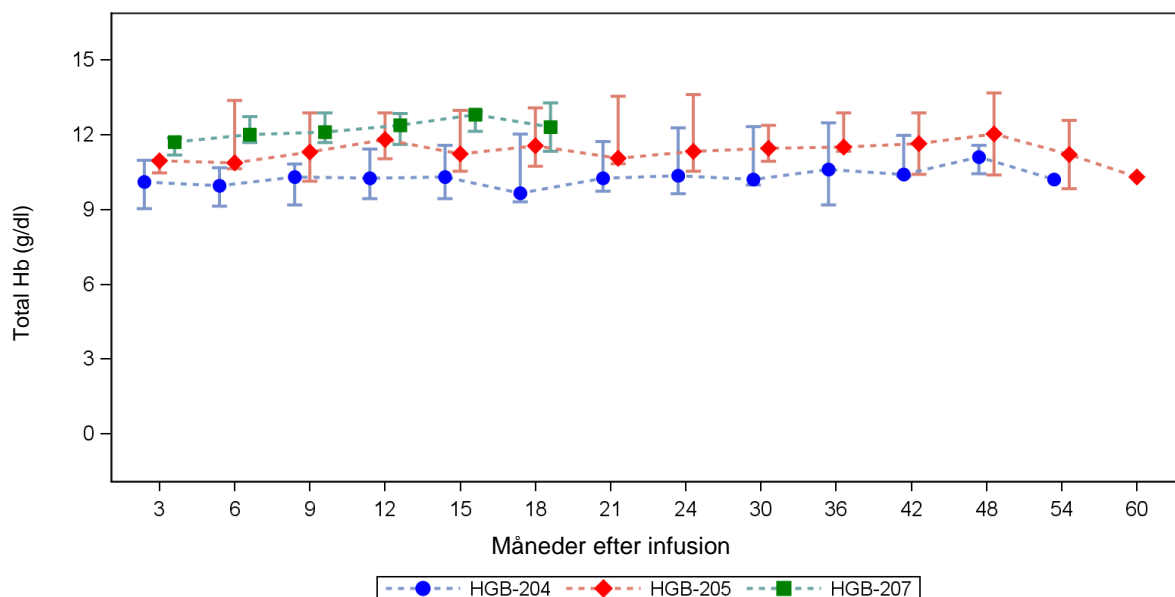
Medianen for total Hb (min., maks.) efter 6 måneder for patienter, som ikke havde modtaget en transfusion i de forudgående 60 dage, var 11,90 (8,4, 13,3) g/dl (N=11).

Efter infusion med Zynteglo, blev jernkærling hos patienten administreret efter lægens skøn. Af de 11 patienter, der blev fulgt i mindst 6 måneder efter infusion med Zynteglo, påbegyndte 6 patienter ikke jernkærling igen, og de modtog ikke flebotomi, 3 patienter påbegyndte jernkærling igen og 2 patienter fik flebotomi for at reducere jernniveauerne.

Der blev udført eksplorative analyser for at bekræfte resolution af dyserythropoiese, de grundlæggende fysiologiske karaktertræk af TDT, i knoglemarven. Knoglemarvsbiopsier taget inden behandling var overensstemmende med diagnosen TDT, herunder en lav myeloid/erythroid-ratio (N=15, HGB-207), som viste erythroid hyperplasi. For 8 patienter med tilstrækkelig opfølgning under studiet til, at der kunne foretages en opfølgende vurdering af knoglemarven efter 12 måneder, var myeloid/erythroid-ratioen forøget hos 7 patienter fra intervallet 0,1 til 0,5 ved baseline til intervallet 0,6 til 1,9 cirka 12 måneder efter infusion af Zynteglo, hvilket antyder, at Zynteglo forbedrer erythropoiesen hos patienter med TDT.

Samlede resultater

Figur 1 Gennemsnitlig total hæmoglobin over tid i non- β^0/β^0 TDT-patienter, der blev behandlet med Zynteglo og har opnået transfusionsuafhængighed (studie HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



	Antal patienter												
HGB-204	5	6	8	8	8	8	8	8	8	7	5	3	1
HGB-205	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1
HGB-207	3	4	4	4	4	4	2						

Søjler repræsenterer interkvartile intervaller.

Tabel 5 Effektræsultater hos non- β^0/β^0 TDT-patienter behandlet med Zynteglo (studie HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)

HbA ^{T87Q} (g/dl) efter 6 måneder n median (min, max)	HbA ^{T87Q} (g/dl) efter 24 måneder n median (min, max)	Hb (g/dl) efter 6 måneder* n median (min, max)	Hb (g/dl) efter 24 måneder* n median (min, max)	TI** n/N^ (%) [95 % KI]	Vægtet gennemsnit af Hb under TI (g/dl) n median (min, max)	Varighed af TI (måneder) n median (min, max)
Studie HGB-205						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4; 99,4]	3 11,30 (10,5; 13,0)	3 NR (34,9+; 56,3+)
Studie HGB-204						
10 4,153 (1,03; 8,52)	10 5,418 (1,10; 9,60)	7 9,20 (7,7; 13,3)	8 10,35 (9,1; 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4; 97,5]	8 10,27 (9,3; 13,2)	8 NR (21,2+; 45,3+)
Studie HGB-207						
11 9,494 (3,35; 10,60)	NA***	11 11,90 (8,4; 13,3)	NA***	4/5 (80,0%) [28,4; 99,5]	4 12,42 (11,5; 12,6)	4 NR (12,0+; 18,2+)

*Patienter som ikke har fået transfusioner i de sidste 60 dage.

**Transfusionsuafhængighed (TI): et vægtet gennemsnitligt Hb på ≥ 9 g/dl uden RBC-transfusioner i en sammenhængende periode på ≥ 12 måneder under hele studiet efter infusion af lægemidlet.

***Der er på nuværende ingen patienter, som kan evalueres for disse endepunkter.

^N repræsenterer det samlede antal patienter, som kan evalueres for TI, hvilket er defineret som patienter, som har fuldført deres hovedstudie (dvs. 24 måneders opfølgning) eller har opnået TI, eller ikke vil opnå TI i deres hovedstudie.

NR = ikke nået. NA = Ikke relevant. Hb = total Hb. WA Hb = Vægtet gennemsnit af Hb

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zynteglo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med β -thalassæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for dette lægemiddel. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst én gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Zynteglo er et lægemiddel til autolog genterapi. Det består af autologe celler, som er blevet genetisk modificerede *ex vivo*. Zynteglos egenskaber er sådan, at konventionelle undersøgelser af farmakokinetik, absorption, distribution, metabolisme, og elimination ikke er relevante.

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Konventionelle studier af mutagenicitet, karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet er ikke blevet udført.

Farmakologien, toksikologien og genotoksiciteten af den lentivirale vektor BB305, der er anvendt til transduktion under fremstillingen af Zynteglo, er blevet evalueret *in vitro* og *in vivo*. En *in vitro* immortaliseringsanalyse (IVIM), der blev udført med lentiviral vektor BB305-transducerede knoglemarvsceller fra mus (hæmatopoietiske stamceller), udviste et minimalt mutagent potentiale (fitness-score $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). En analyse af insertionsstedet (ISA) i transducerede erythrocytter (BMC'er) fra mus inden transplantation og i humane CD34⁺ hæmatopoietiske stamceller (HSC'er) viste ingen berigelse for insertion i eller i nærheden af cancerrelaterede gener. Et studie, der undersøgte farmakologien, biodistributionen, toksiciteten og genotoksiciteten, blev gennemført i en musemodel for β -thalassæmi. I dette studie var der ingen tegn på toksicitet, genotoksicitet eller onkogenese (tumorigenicitet), der var relateret til integration af LVV BB305, og der var ingen toksicitet i forbindelse med produktionen af β^{A-T87Q} -globin. En analyse af insertionsstedet (ISA) efter transplantation af BMC'er påviste ikke foretrukken integration i nærheden af eller i gener, der er klinisk forbundet (for retrovirale gamma-vektorer) med enten klonal dominans eller leukæmi, og der blev ikke observeret tegn på klonal dominans. Yderligere studier med humane CD34⁺ HSC'er, som administreres til immundeficiente myeloblaterede mus, udviste ingen toksicitet, tumorigenicitet eller genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpemidler

Cryostor CS5

Natriumklorid

6.2. Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3. Opbevaringstid

Frosne: 1 år ved ≤ -140 °C.

Optøet: Højest 4 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C).

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i dampfasen i flydende nitrogen ved ≤ -140 °C, indtil de er klar til optøning og administration.

Opbevar infusionsposer(ne) i metalkassette(r).

Må ikke nedfryses igen efter optøning.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

Infusionspose(r) på 20 ml af fluoro-ethylenpropylen, som hver er emballeret i en gennemsigtig indvendig lomme inden i en metalkassette.

Zynteglo sendes fra produktionsanlægget til infusionscenterets centrallager i en kryoboks, som kan indeholde flere metalkassetter, der er beregnet til en enkelt patient. Hver metalkassette indeholder én infusionspose med Zynteglo. Én patient kan have flere infusionsposer.

6.6. Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bestråling kan føre til inaktivering af produktet.

Sikkerhedsforanstaltninger der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

- Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller. Sundhedspersonale, som håndterer Zynteglo, skal tage relevante forholdsregler (bære handsker, beskyttelsestøj og øjenbeskyttelse) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Forberedelse af infusion

- Tag hver metalkassette ud af beholderen med flydende nitrogen, og tag hver infusionspose ud af metalkassetten.
- Bekræft, at Zynteglo er påtrykt infusionsposen(-erne).
- Bekræft, at patientens identitet matcher de unikke patient-id-oplysninger, der findes på infusionsposen(-erne) med Zynteglo. Infusion af Zynteglo må ikke udføres, hvis informationen på den patientspecifikke etiket på infusionsposen ikke svarer den patient, det er beregnet til.
- Kvitter for alle infusionsposer, og bekræft ved hjælp af det medfølgende lot-informationsark, at der ikke er nogen af infusionsposerne, der har nået udløbsdatoen.
- Hver infusionspose bør kontrolleres for eventuel lækage før optøning og infusion. Hvis en infusionspose er beskadiget, skal de lokale retningslinjer følges, og bluebird bio skal omgående kontaktes.

Optøning og administration

- Optø Zynteglo i et vandbad på 37 °C eller i tørbad. Optøning af hver infusionspose tager ca. 2 til 4 minutter. Undlad at optø lægemidlet for længe. Efterlad ikke lægemidlet uden opsyn, og nedsenk ikke infusionsportene i vand, hvis det optøs i et vandbad.
- Efter optøning blandes lægemidlet forsigtigt ved at massere infusionsposen, indtil hele indholdet er ensartet. Eksponér den sterile port på infusionsposen ved at trække i den beskyttende emballering, som dækker porten.
- Tilgå infusionsposen med lægemidlet, og infunder det i henhold til centerets standardprocedurer for administration af celleterapiprodukter. Anvend ikke et in-line-blodfilter eller en infusionspumpe.

- Der må ikke udtages prøver af lægemidlet, og det må ikke ændres eller bestråles.
- Administrer hver infusionspose med Zynteglo via intravenøs infusion over en tidsperiode på under 30 minutter. Hvis mere end én infusionspose er tilgængelig, administreres hver enkelt infusionspose helt, før den næste pose optøs og infunderes.
- Infunder Zynteglo så hurtigt som muligt og højst 4 timer efter optøning. Udskyl alt det resterende Zynteglo, der er tilbage i infusionsposen og eventuelle slanger med mindst 50 ml 0,9 % natriumkloridopløsning for at sikre, at det højst mulige antal celler infunderes i patienten.

Forholdsregler ved bortskaffelse af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. De lokale retningslinjer for biosikkerhed skal følges ved håndtering af ubrugt lægemiddel eller affaldsmaterialer. Alt materiale, der har været i kontakt med Zynteglo (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smittefarligt affald i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for biosikkerhed.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1367/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

DD måned ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Zytiglo i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) blive enig om indholdet og formatet af programmet til undervisning og kontrolleret distribution,

inklusive kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og eventuelle andre aspekter af programmet, med de kompetente nationale myndigheder.

Programmet til undervisning og kontrolleret distribution har til formål at give information om sikker brug af Zynteglo.

MAH'en skal i hver medlemsstat, hvor Zynteglo markedsføres, sikre sig, at alt sundhedspersonale og patienter/plejere, som forventes at ordinere, udlevere og/eller bruge Zynteglo har adgang til/modtager følgende undervisningspakke til videreformidling af information gennem faglige organisationer:

- Undervisningsmateriale til læger
- Informationspakke til patienter

Undervisningsmaterialet til læger skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersonale
- Vejledning i håndtering og administration
- **Vejledningen til sundhedspersonale** skal indeholde de følgende hovedelementer:
 - Advarsler og forsigtighedsregler i forbindelse med midler til mobilisering og midlet til myeloablative konditionering skal tages i betragtning.
 - Behandling med Zynteglo i kliniske studier var forbundet med forsinket engraftment af trombocytter. Der blev ikke observeret nogen korrelation mellem tilfælde af blødningsrelaterede bivirkninger (AE'er) og tid til engraftment af trombocytter. Der skal tages sikkerhedsforanstaltninger relateret til blødning, som kan forårsages af trombocytopeni. Patienter bør gøres opmærksomme på risikoen for blødning, der ikke er let at identificere, som f.eks. indre blødning.
 - I teorien er behandling med Zynteglo forbundet med risikoen for insertionel mutagenese, der potentielt kan medføre udvikling af malignitet. Alle patienter skal vejledes om tegn på leukæmi og instrueres om straks at søge lægehjælp, hvis sådanne tegn forekommer.
 - Der skal foreligge en negativ serologisk test for hiv for at sikre accept af aferesemateriale til produktion af Zynteglo.
 - Den potentielle risiko for tab af respons på genterapi kan resultere i tab af transfusionsuafhængighed eller øge behovet for transfusion hos patienter, som ikke opnåede transfusionsuafhængighed.
 - Alle patienter bør monitoreres årligt med komplet blodtælling og total hæmoglobin med henblik på hhv. monitorering for leukæmi/lymfom og fortsat effekt.
 - Den kortvarige potentielle risiko forbundet med behandling med Zynteglo er mislykket engraftment, som skal behandles med akut administration af celler fra reservebeholdningen.
 - Nødvendigheden af at forklare og sikre sig, at patienter forstår:
 - mulige risici forbundet med behandling med Zynteglo
 - tegn på leukæmi/lymfom, og hvad de skal gøre
 - indhold af patientvejledningen
 - behovet for altid at bære patientkortet og vise det til alt sundhedspersonale
 - tilmeldning til lægemiddelregisteret
 - Registerets rammer og tilmelding af patienter
- **Vejledning i håndtering og administrationsmetode for sundhedspersonale** skal indeholde de følgende hovedelementer:
 - Instruktioner i modtagelse og opbevaring af Zynteglo, og hvordan Zynteglo kontrolleres inden administration
 - Instruktioner vedrørende optøning af Zynteglo
 - Instruktioner vedrørende sikkerhedsudstyr og håndtering af spild.
- **Patientinformationspakken skal indeholde:**
 - Indlægsseddel

- En vejledning til patient/plejer
- Et patientkort
- **Vejledningen til patient/plejer** skal indeholde følgende hovedbudskabers:
 - I teorien er behandling med Zynteglo forbundet med risiko for udvikling af malignitet. Tegn på leukæmi og behovet for straks at søge lægehjælp, hvis disse tegn forekommer.
 - Patientkort og behovet for altid at bære det og fortælle det behandlende sundhedspersonale, at de blev behandlet med Zynteglo.
 - Muligheden for tab af respons på genterapi kan resultere i tab af transfusionsuafhængighed eller øge behovet for transfusion hos patienter, som ikke opnåede transfusionsuafhængighed.
 - Vigtigheden af årlige kontrolundersøgelser.
 - Behandling med Zynteglo er forbundet med risikoen for forsinket engraftment af trombocytter, som kan resultere i øget blødningstendens.
 - Tegn og symptomer på blødning og behovet for at kontakte lægen, hvis der forekommer tegn på udsædvanlig eller langvarig blødning eller andre relevante tegn.
 - Tilmeldning til lægemiddelregisteret.
- **Patientkortet** skal indeholde de følgende hovedbudskaber:
 - Information om risikoen for forsinket engraftment af trombocytter, som potentielt kan medføre blødning og teoretiske risici.
 - Erklæring om, at patienten blev behandlet med genterapi og ikke må donere blod, organer, væv eller celler.
 - Erklæring om, at patienten blev behandlet med Zynteglo, herunder LOT-nummer og behandlingsdato(er).
 - Oplysninger om indberetning af bivirkninger.
 - Information om muligheden for et falsk positivt resultat på visse kommercielle hiv test, som forårsages af Zynteglo.
 - Kontaktoplysninger til sundhedspersonale for at få mere information.

MAH'en skal sikre sig, at der i hver medlemsstat, hvor Zynteglo markedsføres, er et system til at kontrollere distribution af Zynteglo udover det kontrolniveau, som ydes af rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger. Følgende krav skal opfyldes inden ordination, produktion, udlevering og anvendelse af produktet:

- Zynteglo vil kun være tilgængeligt gennem bluebird bio-kvalificerede behandlingscentre for at garantere sporbarheden af patientens celler og det fremstillede lægemiddel mellem det behandlende hospital og produktionsstedet. Behandlingscentre vælges i samråd med de relevante nationale sundhedsmyndigheder.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte relevansen af acceptkriterierne, skal MAH reevaluere acceptkriterierne for egenskaber relateret til styrkebestemmelse ved brug af batchfrigivelsesdata og kliniske resultater efter 6 måneders opfølgning af 20 patienter behandlet med kommercielle batch.	Forløbig rapport: årligt ved fornyelse Når 20 patienter er blevet behandlet med 6 måneders opfølgning
Non-interventionelt studie af sikkerhed og effekt efter godkendelse: For yderligere at karakterisere og sætte den langvarige sikkerhed og effekt af Zynteglo hos patienter på 12 år eller mere med transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT), som ikke har en β^0/β^0 -genotype, i sammenhæng, skal MAH'en udføre og indsende resultaterne af et studie baseret på data fra et produktregister (REG-501) og bruge data om patienter behandlet med transfusioner og/eller patienter behandlet med HLA-matchet allogent HSCT fra etableret europæiske register som komparator.	Indsendelse af protokol: Februar 2020 Forløbige resultater: - årligt hved fornyelse - Dec. 2024 - Dec. 2034 Endelige resultater: 4. kvartal 2039

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte effekt og sikkerhed af Zynteglo hos patienter på 12 år eller mere med transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT), som ikke har en β^0/β^0 -genotype, skal MAH'en indsende foreløbige og endelige data fra studie HGB-207	Foreløbige resultater: årligt ved fornyelse Endelige resultater: December 2021
For at bekræfte effekt og sikkerhed af Zynteglo hos patienter på 12 år eller mere med transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT), som ikke har en β^0/β^0 -genotype, skal MAH'en indsende foreløbige og endelige data fra patienter med en svær non- β^0/β^0 genotype såsom IVS-I-110 inkluderet i studie HGB-212.	Foreløbige resultater: årligt ved fornyelse Endelige resultater: December 2021
For at bekræfte effekt og sikkerhed af Zynteglo hos patienter på 12 år eller mere med transfusionsafhængig β -thalassæmi (TDT), som ikke har en β^0/β^0 -genotype, skal MAH'en indsende foreløbige data og resultaterne efter 5 års opfølgning fra studie LTF-303.	Foreløbige resultater: årligt ved fornyelse Endelige resultater: December 2024

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**METALKASSETTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En genetisk modificeret autolog CD34⁺-beriget cellepopulation, som indeholder hæmatopoietiske stamceller (HSC), som er transduceret med en lentiviral vektor (LVV), der koder for β^{A-T87Q}-globingenet med en styrke på 1,2-20 × 10⁶ celle/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også Cryostor CS5 og natriumklorid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion
20 ml

Se lot-informationsarket for at få oplyst antallet af infusionsposer og CD34⁺ celler pr. kg for denne patient.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i dampfasen i flydende nitrogen ved ≤ -140 °C, indtil de er klar til optøning og administration. Opbevar infusionspose(r) i metalkassette(r). Må ikke nedfryses igen efter optøning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for biosikkerhed.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1367/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Patient-ID:
COI-ID:
Efternavn:
Fornavn:
Fødselsdato:
DIN:
Lot:
Pose-ID:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INFUSIONSPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion

Autologe CD34⁺ celler, der koder for β^{A-T87Q}-globingenet.

Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Patient-ID:

COI-ID:

Efternavn

Fornavn:

Fødselsdato:

DIN:

Lot:

Pose-ID:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Se lot-informationsarket for at få oplyst antallet af infusionsposer og CD34⁺ celler pr. kg for denne patient.

20 ml

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ LOT-INFORMATIONSKARTET, DER MEDFØLGER I HVER FORSENDELSE TIL EN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynteglo 1,2-20 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Zynteglo er en genetisk modificeret autolog CD34⁺-beriget cellepopulation, som indeholder hæmatopoietiske stamceller (HSC), som er transduceret med en lentiviral vektor (LVV), der koder for β^{A-T87Q} -globingenet.

3. DONATIONS- OG PRODUKTKODER

PATIENTINFORMATION

Navn (efternavn, fornavn):
Fødselsdato (DD/MM/ÅÅÅÅ):
Vægt ved første indsamling (kg):
Patient-ID:

4. BATCHNUMMER, INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER OG UDLØBSDATO

OPLYSNINGER OM LEVERET/LEVEREDE LOT(S)

Det/de følgende lot(s) blev fremstillet og er inkluderet i forsendelsen:

Lot-nummer/COI-ID	Antal infusionsposer	Pose-ID (første infusionspose)	Pose-ID (anden infusionspose)	Koncentration (× 10 ⁶ celler/ml)	CD34 ⁺ celler (× 10 ⁶ CD34 ⁺ celler)	Udløbsdato {DD/MM/ÅÅÅÅ}

5. LÆGEMIDLETS DOSIS

Samlet antal infusionsposer: __
Dosis: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ celler/kg

Den anbefalede minimale dosis af Zynteglo er 5,0 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg. Doser på op til 20 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg er blevet administreret i kliniske studier.

6. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

GEM DETTE DOKUMENT, OG HAV DET VED HÅNDEN, NÅR ZYNTEGLO SKAL INFUNDERES.

Læs indlægssedlen inden brug.
Udelukkende til autolog anvendelse.

7. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKTIONER TIL OPBEVARING OG BRUG

Opbevares i dampfasen af flydende nitrogen ved højst -140 °C, før de er klar til optøning og administration. Opbevar altid infusionsposen(-erne) i metalkassetten/-kassetterne. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for biosikkerhed.

9. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN OG MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

10. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1367/001

B. INDLÆGSSEDEL

Indlægsseddel: Information til patienten eller behandleren
Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion
Autologe CD34⁺ celler, der koder for β^{A-T87Q}-globingenet.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Du vil få udleveret et **patientkort**, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal vide om din behandling med Zynteglo. Du skal altid bære patientkortet på dig og vise det til lægen eller sygeplejersken, når du møder dem, eller hvis du indlægges på hospitalet.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse det igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.
- Læs patientkortet omhyggeligt, og følg instruktionerne på det.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af Zynteglo
2. Det skal du vide, før du får Zynteglo
3. Sådan skal du tage Zynteglo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af Zynteglo

Zynteglo bruges til behandling af en alvorlig, genetisk sygdom kaldet transfusionsafhængig beta-thalassæmi (TDT), som inkluderer sygdommen almindeligt kendt som beta-thalassæmi major hos personer på 12 år eller mere. Mennesker med denne sygdom kan ikke producere nok hæmoglobin, et protein i blodet, der transporterer ilt. På grund af en gendefekt producerer personer med TDT ikke nok af den del af hæmoglobinet, der kaldes beta-globin. Som følge af denne defekt er personer med TDT anæmiske (har blodmangel), og de har brug for hyppige blodtransfusioner for at overleve.

Zynteglo er en type medicin, der kaldes genterapi. Det er fremstillet specielt til hver enkelt patient ved hjælp af patientens egne blodstamceller (kaldet autologe celler). Zynteglo virker ved at indsætte funktionelle kopier af beta-globingenet i disse celler, så patienten kan producere tilstrækkeligt beta-globin for at øge den samlede hæmoglobin, afhjælpe anæmi og transportere mere ilt rundt i kroppen. Dette reducerer eller eliminerer behovet for blodtransfusioner.

2. Det skal du vide, før du får Zynteglo

Du må ikke få Zynteglo, hvis du:

- er allergisk over for et af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6).
- er gravid eller ammer
- tidligere har fået genterapi af dine blodstamceller
- er allergisk over for et eller flere af indholdsstofferne i det lægemiddel, du vil få udleveret til mobilisering og kemoterapi (se pkt. 3).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Zynteglo.

Inden behandling med Zynteglo vil du få lægemidler til mobilisering og kemoterapi (se pkt. 3 og 4 for mere information om disse lægemidler, herunder mulige bivirkninger).

Før behandling med Zynteglo, vil lægen udføre tests for at sikre, at dit hjerte og lever fungerer korrekt, så du kan behandles sikkert med Zynteglo.

Zynteglo er fremstillet specielt til dig ved brug af dine egne blodstamceller.

Efter du er blevet behandlet med Zynteglo, må du ikke afgive blod, organer, eller væv i fremtiden. Dette skyldes, at Zynteglo er et lægemiddel til genterapi.

Indsættelsen af et nyt gen i DNA'et i dine blodstamceller kan i teorien forårsage leukæmi eller lymfom, omend ingen patienter udviklet leukæmi eller lymfom i kliniske studier med Zynteglo. Efter behandlingen med Zynteglo vil du blive bedt om at tilmelde dig et register i mindst 15 år, som har til formål at fremme forståelsen for de langvarige effekter af Zynteglo. Under den langvarige opfølgning vil din læge overvåge dig for tegn på leukæmi eller lymfom.

Zynteglo er fremstillet af dele af human immundefekt virus (HIV), der er blevet ændret, så de ikke kan forårsage hiv-infektion. Den ændrede virus anvendes til at indsætte et virksomt beta-globin i dine blodstamceller. Selv om du ikke får en hiv-infektion, når du får dette lægemiddel, kan Zynteglo, når det findes i dit blod, give falsk-positive testresultater for hiv, når visse kommercielle tests anvendes. Disse tests genkender et stykke af hiv, der er brugt til at fremstille Zynteglo. Hvis du testes positiv for hiv efter behandling, skal du kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Inden du får Zynteglo, vil du få kemoterapi for at fjerne din eksisterende knoglemarv. Hvis Zynteglo ikke kan administreres efter kemoterapi, eller hvis de modificerede stamceller ikke accepteres af din krop (engraft), vil lægen muligvis give dig en infusion af dine egne blodstamceller, der blev indsamlet og opbevaret før behandlingsstart (se også pkt. 3, sådan skal du tage Zynteglo).

Når du har fået Zynteglo, kan det medføre et lavt antal blodplader i dit blod. Det betyder, at dit blod måske ikke kan størkne, så godt som det plejer, og du kan have tendens til blødning. Du skal søge lægehjælp, hvis du:

- slår hovedet eller får en skade i hovedet
- får symptomer på en indre blødning, f.eks. usædvanlige mave- eller rygsmerter, eller kraftig hovedpine
- har unormale blå mærker eller blødning (f.eks. blå mærker uden at du er kommet til skade, blod i din urin, blod i afføringen, opkastning, eller at du hoster blod op).

Din læge vil fortælle dig, hvornår dit blodpladetal (trombocytal) er bedret til normale niveauer.

Brug af anden medicin sammen med Zynteglo

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, eller hvis du muligvis vil tage anden medicin.

Du må ikke tage hydroxyurea (en medicin mod blodsygdomme) eller medicin mod hiv-infektion fra mindst en måned, før du gennemgår mobilisering og indtil mindst 7 dage efter infusionen med Zynteglo (se også pkt. 3, sådan skal du tage Zynteglo).

Du bør stoppe med at tage medicin, der fjerner jern fra kroppen (såkaldte kelatdannere: deferoxamin, deferipron og/eller deferasirox) i 7 dage, før du starter kemoterapi og inden infusionen af Zynteglo (se pkt. 3, sådan skal du tage Zynteglo). Din læge vil fortælle dig, om du skal tage, og hvornår du skal begynde at tage disse lægemidler efter infusion med Zynteglo.

Tal med din læge, hvis du skal vaccineres.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Hvis du er kvinde, vil du få taget en graviditetstest inden start af mobilisering, inden du får kemoterapi og inden behandling med Zynteglo for at bekræfte, at du ikke er gravid.

Kvinder, som kan blive gravide, og mænd, som kan gøre en kvinde gravid, skal påbegynde at bruge en pålidelig kontrazeptionsmetode, inden deres blodstamceller indsamles og fortsætte dermed i mindst 6 måneder efter behandling med Zynteglo. Pålidelige kontrazeptionsmetoder inkluderer spiral, eller en kombination af p-piller og kondomer.

Genet, der tilføres via Zynteglo, videregives ikke til dine fremtidige børn. Der er stadig en risiko for, at dine børn nedarver dit oprindelige beta-globingen.

Du må ikke få Zynteglo, hvis du ammer. Det vides ikke, om indholdsstofferne i Zynteglo kan udskilles i modermælk.

Du vil måske ikke være i stand til at blive gravid eller vil ikke være i stand til at gøre en kvinde gravid, efter at du har fået kemoterapimedisin. Hvis du er bekymret for, om det får indflydelse på din evne til at få børn, bør du tale med din læge før behandlingen. Der kan være en mulighed for at afgive formeringsmateriale til opbevaring i en vævsbank til brug på et senere tidspunkt. For mænd kan dette være sæd eller testikelvæv. For kvinder kan det være æg (oocytter) eller ovarievæv.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zynteglo påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 391-1564 mg natrium (hovedingrediensen i tilberednings-/bordsalt) pr. dosis. Det svarer til 20-78 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium i kosten for en voksen.

3. Sådan skal du tage Zynteglo

Zynteglo indgives ved hjælp af et drop (infusion) i en vene. Det kan kun indgives ved en specialiseret hospitalsafdeling af læger med erfaring i behandling af patienter med transfusionsafhængig (TDT), foretagelse af knoglemarvstransplantationer og brug af denne type genterapi.

Zynteglo kan kun fremstilles, hvis der kan indsamles tilstrækkeligt med blodstamceller fra dit blod (CD34⁺ blodstamceller). Ca. 2 måneder før behandling med Zynteglo vil du få udleveret et mobiliseringslægemiddel, som transporterer dine blodstamceller fra din knoglemarv til din blodbane. Blodstamcellerne kan herefter indsamles ved hjælp af en maskine, som adskiller blodkomponenter (aferesemaskine). Det kan tage mere end 1 dag at indsamle et tilstrækkeligt antal blodstamceller til fremstillingen af Zynteglo og til produktion af erstatningsceller, hvis Zynteglo kan ikke gives eller ikke virker.

Tidspunkt	Hvad sker der	Hvorfor
Ca. 2 måneder før infusion med Zynteglo	Mobiliseringslægemiddel gives	For at sørge for at transportere blodstamcellerne fra knoglemarven til din blodbane.
Ca. 2 måneder før infusion med Zynteglo	Blodstamceller indsamles	For at fremstille Zynteglo, og fungere som erstatningsceller efter behov.
Mindst 6 dage før infusion med Zynteglo	En kemoterapimedisin gives i 4 dage på et hospital	For at gøre din knoglemarv klar til behandling med Zynteglo.
Start af behandling med Zynteglo	Zynteglo gives ved hjælp af et drop (infusion) i en vene. Dette vil finde sted på et hospital, og det vil tage under 30 minutter for hver infusionspose. Antallet af poser vil variere med patienten.	For at tilføje blodstamceller, som indeholder funktionelle kopier af beta-globin i din knoglemarv.
Efter infusion med Zynteglo	Du skal blive på hospitalet i ca. 3-6 uger,	For at du kan få det bedre og blive monitoreret, indtil lægen bedømmer, at det er sikkert for dig at forlade hospitalet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af de bivirkninger, der er blevet observeret i kliniske studier med Zynteglo, er relateret til mobilisering og indsamling af blodstamceller eller til kemoterapimedicienen, der anvendes til at forberede din knoglemarv til behandling med Zynteglo.

Du bør drøfte mulige bivirkninger i forbindelse med mobiliserende lægemidler og kemoterapimedisin med din læge. Du bør også læse indlægssedlerne for disse lægemidler.

Mobilisering og indsamling af blodstamceller

De fleste af disse bivirkninger opstår under eller inden for et par dage efter mobilisering og indsamling af blodstamceller, men de kan også forekomme på et senere tidspunkt. Fortæl det straks til lægen, hvis bivirkningerne bliver alvorlige.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- et lavt niveau af blodplader, hvilket kan forhindre blodet i at koagulere
- knoglesmerter
- følelsesløshed og smerter i hænder og fødder
- opkastningsfølelser (kvalme)
- hovedpine
- lave calciumniveauer i blodet

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- blødning
- lavt iltniveau i blodet
- lavt blodtryk
- mavesmerter
- rygsmerter
- knogle- eller muskelsmerter
- ubehag i brystet eller smerter

- andre former for smerter
- oprevethed (agitation)
- unormale resultater af blodtest (fald i magnesium og kalium, for meget citrat, eller forøget antal hvide blodlegemer)
- unormal hjerterytme
- blå mærker, blødning eller smerter fra kateter eller injektionssted
- reaktioner på injektionsstedet
- blå mærker
- svimmelhed, træthed
- ondt i hovedet
- stærkt forøget svedtendens
- influenzalignende sygdom
- hævede læber
- snurren eller følelsesløshed i hænderne, fødderne eller munden
- feber
- udslæt
- forstørret milt, som kan give dig smerter i den øverste venstre del af maven eller i venstre skulder
- opkastning

Kemoterapi

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger efter at have modtaget kemoterapimedicin. De forekommer normalt inden for de første få dage og flere uger, efter at du har fået kemoterapi, men de kan også forekomme meget senere.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Smerter i den øverste højre del af maven under ribbenene, gulfarvning af øjne eller hud, hurtig vægtforøgelse, hævelse af arme, ben og mave samt åndedrætsbesvær. Disse kan være tegn på en alvorlig leversygdom, der kaldes venookklusiv sygdom.
- Længerevarende blødning eller blødning uden personskaade, f.eks. næseblod, blødning fra tandkødet eller vaginal blødning.

Andre mulige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis bivirkningerne bliver alvorlige.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- lavt niveau af røde og hvide blodlegemer, undertiden med feberstigning
- på grund af visse enzymer i blodet
- et lavt niveau af blodplader, hvilket kan forhindre blodet i at koagulere
- usædvanligt hårtab
- mavesmerter, dårlig mave, forstoppelse, diarré
- kvalme, opkastning
- feber
- ømheden i munden
- Inflammation i halsen
- ændringer i blodkemi, som kan angive et lavt indhold af calcium, kalium, magnesium, natrium, fosfat, nedsat protein eller nedsat albumin
- mørke skjolder på huden
- ømheden i endetarmsområdet
- søvnbesvær
- nedsat appetit
- hovedpine
- træthed

- kløende hud

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- en livstruende betændelsesreaktion over for en infektion samtidig med et lavt antal hvide blodlegemer
- infektioner som kan gøre, at du føler dig varm, kold eller svedig
- oppustet mave
- forstørret lever
- vejrtrækningsbesvær
- mavesmerter
- blødning eller blå mærker
- blod i urinen
- små rifter i vævet omkring endetarmen
- svimmelhed eller fornemmelse af ubalance, som om værelset drejer rundt
- angst
- positiv test for Aspergillus (lungesygdom som skyldes svamp)
- ændringer og abnormiteter i hjerterytmen
- smerter i ryg, knogler, hud, ekstremiteter, anus eller muskler
- halsbrand
- betændelse i galdeblæren
- galdesten
- hoste
- unormal smagssans
- synkebesvær
- hævelse i ansigtet
- kuldefornemmelse
- overskud af vand i kroppen
- betændelse eller infektion i hårfolliklerne
- fald i hastigheden hvormed luften udåndes af dine lunger
- ubehag i maven med kvalme og opkastning
- betændelse i fordøjelseskanalen
- tandkødssygdomme
- hæmorider
- hikke
- lavt blodtryk
- lav kropstemperatur
- lavt iltniveau i blodet
- gulfarvning af hud og øjne
- smerter i strubehovedet (stimmehæderne)
- mangel på energi
- ømhed og hævelse af fordøjelseskanalens slimhinde, der løber fra munden til anus
- uregelmæssig menstruation
- funktionstab af dine æggestokke
- for tidlig menopause
- pletter på huden på grund af blødninger i huden
- hud, der er misfarvet, skjoldet eller mørkere eller lysere end normalt.
- væske i eller omkring lungerne
- tør, kløende hud
- tørre læber
- udslæt med sår, undertiden med pus
- betændte hudsår
- hudafskalning/-afskrabning
- sygdom i svedkirtlerne
- transfusionsreaktion

- vægttab
- abnorme levertests
- øget koncentration af hæmoglobin i cellerne
- fald i magnesium, kalcium, kalium, fosfat, albumin, natrium i blodet
- overskydende syre i kroppen, som ikke fjernes af nyrerne
- stigning eller fald i hvide blodlegemer
- lavt antal umodne (ikke færdigudviklede) røde blodlegemer
- stigning eller fald i protein i blodet
- stigning i kvindelige kønshormoner
- nedsat testosteron

Zynteglo

De fleste bivirkninger opstår under eller inden for et par dage efter behandlingen med Zynteglo, men de kan også forekomme på et senere tidspunkt. Fortæl det straks til lægen, hvis bivirkningerne bliver alvorlige.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- lavt niveau af blodplader, hvilket kan forhindre blodet i at koagulere
- kortåndethed
- brystmerter, der ikke skyldes et hjerteproblem
- mavesmerter
- hedeture (rødmen og varme i huden)
- smerter i benene

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sundhedspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Denne information er kun beregnet til læger.

Eftersom dette lægemiddel gives af en uddannet læge, er denne ansvarlig for korrekt opbevaring af lægemidlet før og under brugen, samt for korrekt bortskaffelse.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/etiketterne på den ydre beholder og på infusionsposens/-posernes etiket(ter).

Opbevar ≤ -140 °C i op til et år. Undlad at optø produktet, indtil det er klar til brug. Når lægemidlet er optøet, skal det opbevares ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) og anvendes inden for 4 timer.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for biosikkerhed.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zynteglo indeholder

- Aktivt stof i Zynteglo består af dine egne blodstamceller, som indeholder funktionelle kopier af beta-globingenet, der kan måles i dit blod. Koncentrationen er $1,2-20 \times 10^6$ CD34⁺ celler (blodstamceller) pr. milliliter.
- Øvrige indholdsstoffer: en opløsning, som bruges til at bevare frosne celler og natriumklorid. Se pkt. 2, natriumindhold.

Udseende af Zynteglo og pakningsstørrelser

Zynteglo er en klar til let uklar, farveløs til gul eller lyserød dispersion af celler, som leveres i en eller flere klare infusionsposer, som hver er emballeret i en gennemsigtig indvendig lomme indeni en metalkassette.

Dit navn og fødselsdato samt kodede oplysninger, der identificerer dig som patienten, påtrykkes på hver infusionspose og på hver metalbeholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Deutschland

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

Italia

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

France

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

Nederland

bluebird bio (Holland) B.V.
Tlf.: +31 (0) 303 100 450

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, Hrvatska, Irland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxembourg, 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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}>

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst én gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Zynteglo sendes fra produktionsanlægget til infusionscenterets centrallager i en kryoboks, som kan indeholde flere metalkassetter, der er beregnet til en enkelt patient. Hver metalkassette indeholder én infusionspose med Zynteglo. Én patient kan have flere infusionsposer. Infusionspose(-erne) skal opbevares inden i metalkassetten/ metalkassetterne, indtil de er klar til optøning og brug.

Kontrollér, at Zynteglo er påtrykt på infusionsposen(-erne). Bekræft før infusion, at patientens identitet matcher de unikke patientoplysninger på infusionsposen(-erne) og metalkassetten/metalkassetterne. Kvitter for alle infusionsposer, og kontrollér ved hjælp af det medfølgende batchinformationsark, at udløbsdatoen på hver infusionspose med Zynteglo ikke er overskredet.

Efterse hver infusionspose for eventuel lækage før optøning og infusion. Hvis en infusionspose er beskadiget, følg de lokale retningslinjer og kontakt omgående bluebird bio.

Zynteglo er udelukkende beregnet til autolog anvendelse.

Når den udvendige metalbeholder forsigtigt er fjernet, optøs hver infusionspose ved 37 °C i et vandbad eller i tørbad i ca. 2-4 minutter. Undlad at optø lægemidlet for længe. Efterlad ikke lægemidlet uden opsyn, og nedsenk ikke infusionsportene i vand, hvis det optøs i et vandbad. Efter optøning blandes lægemidlet forsigtigt ved at massere infusionsposen, indtil hele indholdet er ensartet. Eksponér den sterile port på infusionsposen ved at trække den beskyttende emballering, som dækker porten, af. Tilgå infusionsposen med lægemidlet, og infunder det i henhold til centerets standardprocedurer for administration af celleterapiprodukter. Anvend ikke et in-line-blodfilter eller en infusionspumpe. Der må ikke udtages prøver af lægemidlet, og det må ikke ændres eller bestråles.

Administrer hver infusionspose via intravenøs infusion over en tidsperiode på under 30 minutter. Hvis mere end én infusionspose leveres, administreres hver enkelt infusionspose helt, før den næste pose optøs og infunderes.

Zynteglo må ikke fryses igen. Infunder så hurtigt som muligt og højst 4 timer efter optøning.

Udskyl alt det resterende Zynteglo, der er tilbage i infusionsposen og eventuelle slanger, med mindst 50 ml 0,9 % natriumkloridopløsning for at sikre, at det højst mulige antal celler infunderes i patienten.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. De lokale retningslinjer for biosikkerhed, der er gældende for sådanne produkter, skal følges.

Sundhedspersonale, som håndterer Zynteglo, skal tage almindelige sikkerhedsforanstaltninger (bære handsker, beskyttelsestøj og øjenbeskyttelse) for at undgå overførsel af smitsomme sygdomme.

Arbejdsoverflader og materiale, der kan have været i kontakt med Zynteglo, skal dekontamineres med et desinfektionsmiddel mod vira i overensstemmelse med producentens anvisninger. De lokale retningslinjer for biosikkerhed skal følges for ikke anvendte lægemidler samt affald heraf.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.