

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Geneettisesti muunneltu autologinen CD34⁺-soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoieettisia kantasoluja (HSC), jotka on transdusoitu β^{A-T87Q}-globiini-geeniä koodaavalla lentivirusvektorilla (LVV).

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Lopullinen valmiste koostuu yhdestä tai useammasta infuusiopussista, jotka sisältävät dispersiona 1,2–20 × 10⁶ solua/ml, jotka on suspendoitu kryosäilytysliuokseen. Yksi infuusiopussi sisältää noin 20 millilitraa Zynteglo-valmistetta.

Määrälliset tiedot lääkevalmisteen vahvuudesta, CD34⁺-soluista ja annoksesta on annettu eräselosteessa. Eräseloste on mukana Zynteglo-valmisteen kuljettamiseen käytettävän kylmäsäilytyslaatikon kannen sisäpuolella.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi annos sisältää 391–1564 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Kirkas tai hieman samea, väritön tai keltainen tai vaaleanpunainen dispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zynteglo on tarkoitettu vähintään 12-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joilla on transfuusioriippuvainen β-talassemia, joilla ei ole β⁰/β⁰-genotyyppiä ja joille hematopoieettinen kantasolusiirto on asianmukainen hoitomuoto, mutta joille ei ole käytettävissä ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) suhteen yhteensopivaa hematopoieettisten kantasolujen sukulaissuovuttajaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Zynteglo on annettava erikoistuneessa hoitoyksikössä lääkärin/lääkäreiden toimesta, jotka ovat perehtyneet hematopoieettiseen kantasolusiirtoon ja transfuusioriippuvaista β-talassemiaa sairastavien potilaiden hoitoon.

Potilaiden odotetaan tulevan mukaan rekisteritutkimukseen, jossa heitä seurataan pitkäaikaisesti Zynteglo-valmisteen pitkäaikaisturvallisuuden ja -tehon tarkemmaksi selvittämiseksi.

Annostus

Suosittelut Zynteglo-valmisteen vähimmäisannos on $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg. Kliinisissä tutkimuksissa on annettu annoksia, jotka ovat olleet enintään 20×10^6 CD34⁺-solua/kg. Suositeltu vähimmäisannos on sama aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Zynteglo on tarkoitettu autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4), ja se annetaan vain kerran.

Mobilisaatio ja afereesi

Potilaille pitää tehdä hematopoeettisten kantasolujen mobilisaatio ja afereesi CD34⁺-kantasolujen hankkimiseksi lääkevalmisteen valmistamista varten (ks. kohdasta 5.1 kuvaus kliinisissä tutkimuksissa käytetystä mobilisaatiohoidosta).

Kerättävien CD34⁺-solujen vähimmäistavoitemäärä on 12×10^6 CD34⁺ solua/kg. Jos Zynteglo-valmisteen vähimmäisannosta $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg ei saavuteta lääkevalmisteen ensimmäisen valmistuskerran jälkeen, potilaalle voidaan toteuttaa yksi tai useampi mobilisaatio- ja afereesijakso, joiden välillä on vähintään 14 vuorokautta, jotta saadaan enemmän soluja lisävalmistusta varten.

CD34⁺-kantasoluja pitää kerätä varalle vähintään $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg (jos ne kerätään afereesilla) tai $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (jos ne kerätään luuydinkeräyksellä). Nämä solut on kerättävä potilaalta ja kryosäilytettävä ennen myeloablatiivista esihoitoa ja Zynteglo-infuusiota. Varalle keräämistä voidaan tarvita varahoidona, jos kyseessä on: 1) Zynteglo-valmisteen heikentyminen myeloablatiivisen esihoidon jälkeen ja ennen Zynteglo-infuusiota, 2) ensisijainen siirteen tarttumisen epäonnistuminen, tai 3) siirteen tarttumisen häviäminen Zynteglo-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hoitoa edeltävä esihoito

Hoitavan lääkärin on varmistettava, että hematopoeettinen kantasolusiirto sopii potilaalle, ennen kuin myeloablatiivinen esihoito aloitetaan (ks. kohta 4.4).

Täysi myeloablatiivinen esihoito on annettava ennen Zynteglo-infuusiota (ks. kohdasta 5.1 kuvaus kliinisissä tutkimuksissa käytetystä myeloablatiivisesta hoidosta). On suositeltavaa, että potilaan hemoglobiini (Hb) pysyy tasolla ≥ 11 g/dl 30 vuorokauden ajan ennen myeloablatiivista esihoitoa. Rautakelaatio on lopetettava vähintään 7 vuorokautta ennen myeloablatiivista esihoitoa. Maksan veno-okklusiivisen taudin estohoitoa suositellaan. Myeloablatiivisessa esihoidossa käytettävästä lääkeaineesta riippuen kouristuskohtausten estohoitoa on harkittava (ks. kohdasta 5.1 kuvaus kliinisissä tutkimuksissa käytetystä estohoidosta).

Myeloablatiivista esihoitoa ei pidä aloittaa, ennen kuin Zynteglo-annoksen muodostavien infuusiopussien koko sarja on vastaanotettu ja säilytyksessä hoidon antavassa laitoksessa ja varalle keräämisen mahdollisuus on varmistettu.

Zynteglo-valmisteen anto

Ks. jäljempänä olevasta Antotapa -kohdasta ja kohdasta 6.6 tarkemmat tiedot Zynteglo-valmisteen annosta ja käsittelystä.

Zynteglo-valmisteen annon jälkeen

Zynteglo-infuusion jälkeisten 3 kuukauden sisällä tarvittavat verivalmisteet on säteilytettävä.

Rautakelaation uudelleen aloittaminen Zynteglo-infuusion jälkeen voi olla tarpeen, ja sen on perustuttava normaaliin hoitokäytäntöön (ks. kohta 4.5 ja 5.1). Flebotomia voidaan soveltuvin osin käyttää rautakelaation sijaan.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Zynteglo-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Hematopoeettisen kantasolusiirron on sovittava transfusioriippuvaista β -talassemiaa sairastavalle potilaalle, jotta häntä voidaan hoitaa Zynteglo-valmisteella (ks. kohta 4.4). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Zynteglo-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Munuaisten vajaatoiminta arvioidaan potilaskohtaisesti hematopoeettisen kantasolusiirron sopivuuden varmistamiseksi (määritelmänä on kreatiniinipuhdistuma ≤ 70 ml/min/1,73 m²). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Zynteglo-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Maksan vajaatoiminta arvioidaan potilaskohtaisesti hematopoeettisen kantasolusiirron sopivuuden varmistamiseksi (ks. kohta 4.4.). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Zynteglo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Potilaat, jotka ovat seropositiivisia ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) tai ihmisen T-lymfotrooppisen viruksen (HTLV) osalta

Zynteglo-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on HIV-1, HIV-2, HTLV-1 tai HTLV-2. Negatiivinen serologisen HIV-testin tulos on tarpeen sen varmistamiseksi, että afereesimateriaali kelpaa Zynteglo-valmisteen valmistamiseen. Afereesimateriaalia ei hyväksytä Zynteglo-valmisteen valmistamiseen potilailta, joilla on positiivinen HIV-testin tulos.

Antotapa

Zynteglo on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon (ks. kohdasta 6.6 täydelliset tiedot antoprosessista).

4 vuorokauden mittaisen myeloablatiivisen esihoidon suorittamisen jälkeen on oltava vähintään 48 tunnin huuhtoutumisjakso ennen Zynteglo-infusiota.

Ennen infusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Zynteglo-infusiopusseissa olevia yksilöityjä potilastietoja. Annettavien infusiopussien kokonaismäärä on varmistettava eräselosteesta (ks. kohta 4.4).

Zynteglo-infuusio on toteutettava mahdollisimman pian ja viimeistään 4 tunnin kuluessa sulattamisesta. Jokainen infusiopussi on annettava alle 30 minuutin kuluessa sulatuksesta. Mikäli useampi kuin yksi infusiopussi on toimitettu, kaikki infusiopussit on annettava. Jokaisen infusiopussin koko tilavuus on infusoitava.

Zynteglo-infuusion jälkeen on toteutettava normaalit hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeiset potilaan hoitotoimenpiteet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Aiempi hematopoeettisilla kantasoluilla toteutettu geeniterapiahoito.

Mobilisaatiolääkeaineiden ja myeloablatiivisen esihoidon vasta-aiheet on huomioitava.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Edistyneiden solupohjaisten lääkehoitojen jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava.

Yleistä

Mobilisaatiolääkeaineiden ja myeloablatiivisen esihoidon lääkeaineen varoitukset ja varotoimet on huomioitava.

Zynteglo-hoitoa saaneiden potilaiden ei pidä tulevaisuudessa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eikä soluja transplantaatiota varten. Nämä tiedot on mainittu potilaan turvallisuustietokortissa, joka on annettava potilaalle hoidon jälkeen.

Transfuusioriippuvaiseen β -talassemiaan ja rautaylikuormaan liittyvät riskit

Transfuusioriippuvaista β -talassemiaa sairastaville potilaille muodostuu rautaylikuormaa toistuvista punasolusiiroista johtuen. Rautaylikuorma voi johtaa pääte-elinvaurioon. Hematopoeettinen kantasolusiiro ja myeloablatiivinen esihoido eivät sovi transfuusioriippuvaista β -talassemiaa sairastaville potilaille, joilla on merkkejä voimakkaasti koholla olevasta rautapitoisuudesta sydämessä, eli potilaille, joilla sydämen T2*-relaksaatio on alle 10 msek magneettikuvauksessa. Maksan magneettikuvaus on tehtävä kaikille potilaille ennen myeloablatiivista esihoidoa. On suositeltavaa, että potilaille, joiden magneettikuvaustulokset osoittavat rautasisällön olevan ≥ 15 mg/g, tehdään maksabiopsia tarkempaa arviointia varten. Jos maksabiopsiassa havaitaan silloittava fibroosi, kirroosi tai aktiivinen hepatiitti, hematopoeettinen kantasolusiiro ja myeloablatiivinen esihoido eivät sovi potilaalle.

Insertionaalisen onkogeneesin riski

Leukemia- tai lymfoomatapauksista ei ole ilmoitettu Zynteglo-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa transfuusioriippuvaista β -talassemiaa sairastavilla potilailla. Onkogeneesiin johtavasta lentivirusvektorivälitteisestä insertionaalisesta mutageneesistä ei ole tehty ilmoituksia. Zynteglo-hoidon jälkeen on kuitenkin olemassa teoreettinen leukemian tai lymfooman riski.

Potilaita on seurattava vuosittain leukemian tai lymfooman varalta (mukaan lukien täysi verenkuvaa) 15 vuoden ajan Zynteglo-hoidon jälkeen. Jos leukemia tai lymfooma havaitaan potilaalla, joka on saanut Zynteglo-valmistetta, verinäytteitä on otettava integraatiokohdan analyysia varten.

Serologiset testit

Kaikki potilaat on testattava HIV-1/2:n ja HTLV-1/2:n varalta ennen mobilisaatiota ja afereesia Zynteglo-valmisteen valmistuksessa käytettävän afereesimateriaalin hyväksyttävyyden varmistamiseksi (ks. kohta 4.2).

Häiriöt HIV-testauksessa

On tärkeää huomata, että Zynteglo-valmistetta saaneet potilaat saavat todennäköisesti positiivisen testituloksen HIV:n PCR-määrittelyssä lentivirusvektoriproviruksen insertion takia. Tämä johtaa väärään positiiviseen HIV-testitulokseen. Näin ollen Zynteglo-valmistetta saavia potilaita ei pidä seuloa HIV-infektion varalta PCR-pohjaisella määrittelyllä.

Siirteen tarttumisen epäonnistuminen neutrofiilien tarttumisella mitattuna

Zynteglo-hoitoon kuuluu *ex vivo* lentivirusvektorilla geneettisesti muunneltujen hematopoeettisten CD34⁺ -kantasolujen infuusio ja tarttuminen. Kliinisissä tutkimuksissa yhdelläkään potilaalla luuydinsiirteen tarttuminen ei epäonnistunut neutrofiilien tarttumisella mitattuna (N=42). Neutrofiilien tarttumisen mediaani oli 19,5 vuorokautta (minimi 13, maksimi 38) lääkevalmisteen infuusiosta. Neutrofiilien tarttumisen epäonnistuminen on lyhytaikainen mutta mahdollisesti vaikea-asteinen riski. Sen määritelmänä on kyvyttömyys saavuttaa kolme peräkkäistä absoluuttista neutrofiilien määrää, jotka ovat $\geq 0.5 \times 10^9/l$ (≥ 500 solua/ μ l), mitattuna eri päivinä päivään 43 mennessä Zynteglo-infuusiosta lukien. Potilaiden, joilla neutrofiilien tarttuminen epäonnistuu, on saatava varahoitoa varalle keräämisen avulla (ks. kohta 4.2).

Viivästynyt verihiutaleiden tarttuminen

Verihiutaleiden tarttumisen määritelmänä on kolme peräkkäistä verihiutaleiden arvoa, jotka ovat $\geq 20 \times 10^9/l$, mitattuna eri päivinä Zynteglo-infuusion jälkeen siten, että verihiutaletransfuusioita ei anneta 7 vuorokauteen välittömästi ennen arviointijaksoa eikä arviointijakson aikana. Transfuusiorippuvaista β -talassemiaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin Zynteglo-valmisteella ja jotka saavuttivat verihiutaleiden tarttumisen, verihiutaleiden tarttumisen mediaani oli 41,0 vuorokautta (minimi 19, maksimi 191) kliinisissä tutkimuksissa (N=39). Verenvuodon insidenssin ja verihiutaleiden tarttumisen viivästymisen välillä ei havaittu korrelaatiota. Potilaalle on kerrottava verenvuodon riskistä, joka on olemassa siihen saakka, kunnes verihiutaleiden toipuminen on saavutettu. Potilaita on seurattava trombosytopenian ja verenvuodon varalta normaalien hoito-ohjeiden mukaisesti. Verihiutaleiden määrää on seurattava lääkärin harkinnan mukaisesti siihen saakka, kunnes verihiutaleiden tarttuminen ja verihiutaleiden toipuminen on saavutettu. Veren kuvan määrittystä ja muuta asianmukaista testausta on viipymättä harkittava, mikäli ilmenee verenvuotoon viittaavia kliinisiä oireita.

Antiretroviraalisten lääkkeiden ja hydroksiurean käyttö

Potilaiden ei pidä käyttää antiretroviraalisia lääkkeitä tai hydroksiureaa vähintään yhteen kuukauteen ennen mobilisaatiota eikä siihen saakka, kunnes Zynteglo-infuusiosta on kulunut vähintään 7 vuorokautta (ks. kohta 4.5). Mikäli potilas tarvitsee antiretroviraalisia lääkkeitä HIV:lle/HTLV:lle altistumisen jälkeen, Zynteglo-hoidon aloittamista on viivästettävä siihen saakka, kunnes HIV:n western blot- ja viruskuormamääritykset on tehty 6 kuukauden kohdalla altistumisen jälkeen.

Zynteglo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 391–1564 mg natriumia per annos, joka vastaa 20–78 %:ia WHO:n suositellusta 2 g:n natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Potilaiden ei pidä käyttää antiretroviraalisia lääkevalmisteita tai hydroksiureaa vähintään yhteen kuukauteen ennen mobilisaatiota eikä siihen saakka, kunnes Zynteglo-infuusiosta on kulunut vähintään 7 vuorokautta (ks. kohta 4.4).

Lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset rautakelaattorien ja myeloablatiivisen esihoidon lääkeaineen välillä on huomioitava. Rautakelaattorien käyttö on lopetettava 7 vuorokautta ennen esihoidon aloitusta. Rautakelaattorien ja myeloablatiivisen esihoidon lääkeaineen valmisteyhteenvedosta on tarkistettava suositukset koskien samanaikaista antoa CYP3A-entsyymien substraattien kanssa.

Jotkin rautakelaattorit ovat myelosuppressiivisia. Vältä näiden rautakelaattorien käyttöä 6 kuukauden ajan Zynteglo-infuusion jälkeen. Jos rautakelaatio on tarpeen, harkitse ei-myelosuppressiivisten rautakelaattoreiden antoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Zynteglo-valmisteen ei odoteta aiheuttavan yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450-perheen entsyymien tai lääkekuljettajaproteiinien kanssa.

Erytropoieesia stimuloivien lääkeaineiden käytöstä Zynteglo-hoitoa saaneille potilaille ei ole olemassa kliinistä kokemusta.

Elävien virusrokotteiden turvallisuutta Zynteglo-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

Ei ole olemassa riittävästi altistustietoja, jotta voitaisiin antaa tarkkoja suosituksia raskaudenehkäisyn kestosta Zynteglo-hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, jotka voivat saattaa naisen raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää (kierukkaa tai yhdistelmänä hormonaalista ja este-ehkäisyä) mobilisaation alusta alkaen vähintään siihen saakka, kunnes Zynteglo-valmisteen annosta on kulunut 6 kuukautta. Lue myeloablatiivisen esihoidon lääkeaineen valmisteyhteenvedosta tiedot tarpeesta käyttää tehokasta ehkäisyä potilailla, joilla esihoido on käynnissä.

Raskaus

Negatiivinen seerumista tehtävän raskaustestin tulos on varmistettava ennen mobilisaation aloittamista ja tulos on varmistettava uudelleen ennen esihoitotoimenpiteitä ja ennen lääkevalmisteen antoa.

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja altistuneista raskauksista.

Zynteglo-valmisteesta ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia. Zynteglo-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana myeloablatiivisesta esihoidosta johtuen (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, onko Zynteglo-valmisteen transduoitujen solujen mahdollista siirtyä kohdussa sikiöön.

β^{A-T87Q} -globiini-geeni ei voi siirtyä ituradan kautta Zynteglo-hoidon jälkeen. Näin ollen todennäköisyyden siihen, että jälkikasvulla olisi yleinen somaattinen β^{A-T87Q} -globiini-geenin ekspressio, katsotaan olevan erittäin pieni.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Zynteglo ihmisen rintamaitoon. Zynteglo-valmisteen annon vaikutusta äitien kautta heidän imetettäviin lapsiinsa ei ole tutkittu.

Zynteglo-valmistetta ei saa antaa imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Zynteglo-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Vaikutuksia uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläinkokeissa.

Tietoja on saatavilla myeloablatiiviseen esihoidoon liittyvästä hedelmättömyyden riskistä. Tämän vuoksi ennen hoitoa on suositeltavaa kryosäilöä siemennestettä tai munasoluja, jos mahdollista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zynteglo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Zynteglo-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 42 transfuusiориippuvaista β -talassemiaa sairastavalla potilaalla. Vakavin Zynteglo-valmisteseen liittyvä haittavaikutus oli trombosytopenia (2,4 %). Huomioiden pieni potilasjoukko ja potilasryhmien koot, alla olevassa taulukossa esitetyt haittavaikutukset eivät anna täyttä kuvaa näiden tapahtumien luonteesta ja esiintymistiheydestä.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n mukaisen elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden perusteella jaoteltuina. Esiintymistiheyksien määritelmänä ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$).

Taulukot 1, 2 ja 3 ovat luetteloita haittavaikutuksista, jotka liittyvät mobilisaatioon/afereesiin (taulukko 1), myeloablatiiviseen esihoidon (taulukko 2) ja Zynteglo-valmisteseen (taulukko 3), ja joita on tullut transfuusiориippuvaista β -talassemiaa sairastaville potilaille Zynteglo-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, jotka liittyvät mobilisaatioon/afereesiin

| Elinjärjestelmäluokka (SOC) | Hyvin yleinen ($\geq 10\%$) | Yleinen ($\geq 1\%, < 10\%$) |
|--|---|---|
| Veri ja imukudos | Trombosytopenia | Splenomegalia, leukosytoosi |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hypokalsemia | Hypokalemia, Hypomagnesemia |
| Psykkiset häiriöt | | Kiihtymys |
| Hermosto | Päänsärky, perifeerinen sensorinen neuropatia | Heitehuimaus, epä mukava tunne päässä, parestesia |
| Sydän | | Sydämen tykytys |
| Verisuonisto | | Hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Hypoksia, nenäverenvuoto |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi | Oksentelu, huulten turvotus, vatsakipu, ylävatsan kipu, suun alueen parestesia |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Ihottuma, liihakiloilu |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Luukipu | Selkäkipu, epä mukava tunne luustossa ja lihaksissa |
| Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Kuume, influenssan kaltainen sairaus, epä mukava tunne rinnassa, rintakipu, injektio kohdan reaktio, katetri kohdan verenvuoto, katetri kohdan mustelma, injektio kohdan mustelma, uupumus, sydämeen liittymätön rintakipu, katetri kohdan kipu, injektio kohdan kipu, pistos kohdan kipu, kipu |
| Tutkimukset | | Veren magnesiumpitoisuuden väheneminen |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | | Sitraattitoksisuus, kontuusio, toimenpiteeseen liittyvä kipu |

Taulukko 2 Haittavaikutukset, jotka liittyvät myeloablatiiviseen esihoittoon

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleinen (≥ 10 %) | Yleinen (≥ 1 %, < 10 %) |
|--|---|---|
| Infektiot | | Neutropeeninen sepsis, systeeminen infektio, stafylokokki-infektio, keuhkokuume, alahengitystieinfektio, virtsatieinfektio, limakalvon infektio, selluliitti, emättimen infektio, märkärakkulainen ihottuma, follikuliitti, ientulehdus |
| Veri ja imukudos | Kuumeinen neutropenia, neutropenia, trombosytopenia, leukopenia, anemia | Lymfopenia, leukosytoosi, monosyyttien määrän väheneminen, neutrofilia, keskimääräinen solujen hemoglobiinipitoisuuden suureneminen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahalun heikkeneminen | Hypokalsemia, hypokalemia, metabolinen asidoosi, nesteylikuorma, nesteen kertyminen, hypomagnesemia, hyponatremia, hypofosfatemia |
| Psyykkiset häiriöt | Unettomuus | Ahdistuneisuus |
| Hermosto | Päänsärky | Heitehuimaus, letargia, makuhäiriö |
| Silmät | | Sidekalvon verenvuoto |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus |
| Sydän | | Eteisvärinä |
| Verisuonisto | | Hypotensio, hematooma |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Nenäverenvuoto, kurkunpään tulehdus | Hypoksia, hengenahdistus, pleuraeffuusio, rahinat, ylemmän hengitystien yskäoireyhtymä, yskä, kurkunpään kipu, hikka |
| Ruoansulatuselimistö | Suutulehdus, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, ienverenvuoto, ummetus, vatsakipu, peräaukon tulehdus | Peräaukon verenvuoto, gastriitti, maha-suolikanavan tulehdus, vatsan pingottuminen, ylävatsan kipu, peräaukon fissuura, dyspepsia, nielemisvaikeus, ruokatorvitulehdus, peräpukamat, proktalgia. huulten kuivuminen |
| Maksa ja sappi | Maksan veno-okklusiivinen tauti, alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen | Sappirakkotulehdus, sappikivitauti, hepatomegalia, keltaisuus, transaminaasiarvojen suureneminen, gammaglutamyyli transferaasiarvojen suureneminen |
| Iho ja ihonalainen kudos | Alopesia, kutina, ihon hyperpigmentaatio | Petekiat, mustelma, ihokipu, palpoitavissa oleva purppura, yleistynyt kutina, purppura, hikirauhasen häiriö, urtikaria, ihon kuivuminen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Luukipu, lihaskipu, raajakipu, selkäkipu |
| Munuaiset ja virtsatie | | Haematuria |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Emätinverenvuoto | Munasarjojen toimintahäiriö, epäsäännölliset kuukautiset, ennenaikaiset vaihdevuodet, veren follikkelia stimuloivan hormonin pitoisuuden lisääntyminen, veren |

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleinen (≥ 10 %) | Yleinen (≥ 1 %, < 10 %) |
|---|-------------------------------|--|
| | | testosteronipitoisuuden väheneminen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume, uupumus | Limakalvotulehdus, kasvojen turvotus, hypotermia, kylmyyden tunne, kipu, kseroosi |
| Tutkimukset | | C-reaktiivisen proteiinin lisääntyminen, positiivinen Aspergillus-testin tulos, veren kaliumpitoisuuden väheneminen, painon lasku, veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden väheneminen, veren magnesiumipitoisuuden väheneminen, nopean vitaalikapasiteetin mittauksen uloshengitysnopeuden väheneminen, proteiinin kokonaismäärän väheneminen, veren albumiinipitoisuuden väheneminen, retikulosyyttien määrän väheneminen, retikulosyyttien prosentuaalisen määrän väheneminen |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | | Transfuusioreaktio, ihon abraasio |

Taulukko 3 Haittavaikutukset, jotka liittyvät Zynteglo-valmisteeseen

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleinen (≥ 10 %) | Yleinen (≥ 1 %, < 10 %) |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Veri ja imukudos | | Trombosytopenia |
| Verisuonisto | | Kuumat aallot |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Hengenahdistus |
| Ruoansulatuselimistö | | Vatsakipu |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Raajakipu |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Sydämeen liittymätön rintakipu |

*Mikään Zynteglo-valmisteelle muodostunut reaktio ei ollut esiintymistiheydeltään hyvin yleinen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

Verenvuoto on mahdollinen myeloablatiivisen esihoidon ja Zynteglo hoidon jälkeisen trombosytopenian komplikaatio. Yksi nenäverenvuodosta johtuvan hypotension vakava tapahtuma ilmeni potilaalla 11 vuorokautta Zynteglo hoidon jälkeen. Mitkään muut verenvuototapahtumat eivät olleet vakavia. Verenvuodon riski on olemassa ennen verihiutaleiden tarttumista ja se voi jatkua verihiutaleiden tarttumisen jälkeen potilailla, joilla on pidempiaikaisesti trombosytopeniaa.

Verihiutaleiden tarttumisen jälkeen verihiutaleiden määrä pysyi kaikilla potilailla tasolla $\geq 20 \times 10^9/l$ ilman verihiutalesiirtoja. Mediaaniaika verihiutaleiden määrään, joka oli $\geq 50 \times 10^9/l$, oli 52 vuorokautta (minimi 20, maksimi 268). Mediaaniaika verihiutaleiden määrään, joka oli $\geq 100 \times 10^9/l$, oli 63 vuorokautta (minimi 20, maksimi 1231). (Ks. kohdasta 4.4 ohjeita verihiutaleiden seurannasta ja hallinnasta.)

Maksan veno-okklusiivinen tauti

Maksan veno-okklusiivisen tautiin liittyviä vakavia tapahtumia ilmeni 11,9 %:lla potilaista myeloablatiivisen hoidon jälkeen. 80 % näistä potilaista ei saanut veno-okklusiivisen taudin estohoitoa. Kaikki potilaat, joilla ilmeni veno-okklusiivinen tauti, saivat defibrotidihoitoa ja toipuivat. Potilailla, jotka eivät saaneet veno-okklusiivisen taudin estohoitoa, vaikutti olevan kohonnut riski veno-okklusiivisen taudin kehittymiseen. Potilailla, joilla on transfuusioriippuvainen β talassemia, voi olla kohonnut veno-okklusiivisen taudin riski myeloablatiivisen hoidon jälkeen muihin potilasjoukkoihin verrattuna.

Infuusioon liittyvät reaktiot Zynteglo-valmisteeseen

Infuusioreaktioiden varalta käytettiin esilääkitystä lääkärin harkintaan perustuen. Infuusion liittyviä reaktioita Zynteglo-valmisteeseen havaittiin 11,9 %:lla potilaista ja ne ilmenivät Zynteglo-infuusion antopäivänä. Kaikki reaktiot lievittyivät. Tapahtumat olivat lieviä ja niitä olivat vatsakipu (9,5 %), kuumat aallot (2,4 %), hengenahdistus (2,4 %) ja sydämeen liittymätön rintakipu (2,4 %).

Pediatriset potilaat

Saatavilla olevien tietojen perusteella 12–17 vuoden ikäisillä nuorilla esiintyvien haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat samanlaisia kuin aikuisilla, paitsi veno-okklusiivinen tauti ja kuume, joita ilmeni useammin nuorilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*.

4.9 Yliannostus

Zynteglo-valmisteen yliannostusta koskevia tietoja ei ole saatavilla kliinisistä tutkimuksista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, ATC-koodi: **ei vielä määriteltä**

Vaikutusmekanismi

Zynteglo lisää toimivia muunnellun β -globiini-geenin kopioita potilaan hematopoieettisiin kantasoluihin BB305-lentivirusvektorin avulla toteutettavan autologisten CD34⁺-solujen transduktion kautta, kohdistuen siten sairauden taustalla olevaan geneettiseen syyhyn. Zynteglo-infuusion jälkeen transdusoidut hematopoieettiset CD34⁺-kantasolut tarttuvat luuytimeen ja erilaistuvat veren punasolujen tuottamiseksi, jotka sisältävät biologisesti aktiivista β^{A-T87Q} -globiinia (muunneltua β -globiini-proteiinia), joka yhdistyy α -globiinin kanssa tuottaakseen toimivaa hemoglobiinia, joka sisältää β^{A-T87Q} -globiinia (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globiini voidaan kvantifioida muihin globiinilajeihin nähden perifeerisessä veressä korkean suorituskyvyn nestekromatografiaa käyttämällä. β^{A-T87Q} -globiinin ekspressio on suunniteltu korjaamaan β/α -globiinien epätasapaino transfuusioriippuvaista β -talassemiaa sairastavien potilaiden erytroidisissa soluissa. Se pystyy nostamaan kokonaishemoglobiinin normaaleihin pitoisuuksiin ja poistamaan riippuvuuden toistuvasti annettavista veren punasolusiiirroista. Siirteen tartuttua onnistuneesti ja transfuusioista eroon pääsyn jälkeen valmisteen vaikutusten odotetaan olevan elinikäisiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikki transfuusioriippuvaista β -talassemiaa sairastavat potilaat, joilla oli non- β^0/β^0 -genotyyppi, jotka saivat Zynteglo-valmistetta ja joille tehtiin vähintään 3 kuukauden seuranta, tuottivat HbA^{T87Q}:ta (N=10, tutkimus HGB-204; N=4, tutkimus HGB-205; N=14, tutkimus HGB-207; N=1, tutkimus HGB-212). Potilailla, joita seurattiin vähintään 6 kuukauden ajan, HbA^{T87Q}-pitoisuus lisääntyi yleensä vakaasti Zynteglo-infuusion jälkeen ja vakautui noin 6–9 kuukauden kuluessa infuusion jälkeen. Potilaiden kuukauden 6 HbA^{T87Q}-pitoisuuden mediaani oli 4,90 (minimi 1,0; maksimi 9,6) g/dl vaiheen 1/2 tutkimuksissa (N=14, tutkimukset HGB-204 ja HGB-205) ja 9,49 (3,4; 10,6) g/dl käynnissä olevassa vaiheen 3 tutkimuksessa (N=11, tutkimus HGB-207).

HbA^{T87Q}-pitoisuus pysyi yleensä vakaana 24 kuukauteen saakka mediaanin ollessa 6,44 (minimi 1,1; maksimi 10,1) g/dl (N=14, tutkimukset HGB-204 ja HGB-205), ja pitkäkestoisessa seurantatutkimuksessa LTF-303. Tämä osoitti β^{A-T87Q} -globiini-geenin integroituvan vakaasti hematopoieettisiin kantasoluihin ja β^{A-T87Q} -globiini-geenin ekspressoituvan vakaasti erytroidisessa solulinjassa.

Kliininen teho

Teho perustui tutkimukseen, jossa oli 32 transfuusioriippuvaista, non- β^0/β^0 -genotyypistä β -talassemiaa sairastavaa aikuis- ja nuorisopotilasta, jotka saivat Zynteglo-hoitoa (N=10, tutkimus HGB-204; N=4, tutkimus HGB-205; N=15, tutkimus HGB-207; N=3, tutkimus HGB-212) (ks. taulukko 4). Vain muutama sellainen potilas sisällytettiin mukaan kliinisiin tutkimuksiin, joilla on genotyyppejä, joiden tunnuspiirteenä on vähäinen endogeeninen β -globiinin tuotanto, joka on fenotyypillisesti samanlaista kuin potilailla, joilla on β^0/β^0 -genotyyppi, kuten potilaat, jotka ovat homotsygoottisia IVS-I-110:n tai IVS-I-5:n osalta.

Taulukko 4 Lähtötilanteen ominaisuudet non- β^0/β^0 -genotyypin potilailla, joilla oli transfuusioriippuvainen β -talassemia, jotka olivat vähintään 12-vuotiaita ja jotka saivat Zynteglo-hoitoa (tutkimukset HGB 204, HGB 205, HGB 207, HGB 212 ja LTF 303)

| Tutkimus | Non- β^0/β^0 -genotyypin potilaat | | | |
|----------|---|--------------------------------|--|--|
| | Kokonaismäärä (nuoria) | Ikä mediaani (minimi, maksimi) | Hoitoa edeltävät transfuusioiden tilavuudet (ml/kg/vuosi) mediaani (minimi, maksimi) | Hoitoa edeltäviä transfuusioita vuotta kohden mediaani (minimi, maksimi) |
| 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) |

Transfuusioriippuvainen β -talassemia

Potilaiden katsottiin olevan riippuvaisia transfuusioista, jos heillä oli hoitohistoriassa veren punasolusiirtoja vähintään 100 ml/kg/vuosi tai ≥ 8 transfuusiota vuotta kohden mukaanottoa edeltävien 2 vuoden aikana. Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden saamien veren punasolusiirtojen mediaanitulavuus oli 175,7 (minimi 139, maksimi 251) ml/kg/vuosi ja veren punasolusiirtojen määrän mediaani oli 14,8 (minimi 10, maksimi 40) transfuusiota vuotta kohden.

Nuoret poissuljettiin vaiheen 3 tutkimuksista, jos heillä oli tiedossa ja käytettävissä oleva HLA:n suhteen yhteensopiva hematopoieettisten kantasolujen sukulaisluovuttaja. Mediaani-ikä tutkimuksissa oli 19,0 (minimi 12, maksimi 34) vuotta. 56,3 % potilaista oli naisia, 59,4 % oli aasialaisia ja 40,6 % valkoisia/kaukaasialaisia. Kaikilla potilailla Karnofskyn toimintakyky pistemäärä oli > 80 ja useimpien toimintakyky pistemäärä oli 100 lähtötilanteessa. Sydämen T2* relaksaatio lähtötilanteessa oli > 20 msek. Seerumin ferritiinin mediaani lähtötilanteessa oli 3778,7 (minimi 784, maksimi 22517) pmol/l ja maksan rautapitoisuuden mediaani oli 6,75 (minimi 1,0, maksimi 41,0) mg/g (N=10, tutkimus HGB 204; N=4, tutkimus HGB 205; N=15, tutkimus HGB 207; N=3, tutkimus HGB 212).

Mobilisaatio ja afereesi

Kaikille potilaille annettiin valkosolukasvutekijää (G-CSF) ja pleriksaforia kantasolujen mobilisoimiseksi ennen afereesitoimenpidettä. Suunniteltu G-CSF:n annos oli 10 µg/kg/vrk potilaille, joilla oli perna, ja 5 µg/kg/vrk potilaille, joilla ei ollut pernaa. Annos annettiin mobilisaation päivinä 1–5 aamulla. Suunniteltu pleriksaforin annos oli 0,24 mg/kg/vrk. Annos annettiin mobilisaation päivinä 4 ja 5 aamulla. Jos kolmas keräämispäivä tarvittiin, pleriksaforin ja G-CSF:n annostelua pidennettiin päivään 6. G-CSF:n annosta vähennettiin puoleen, jos veren valkosolujen määrä oli > 100 × 10⁹/l ennen afereesipäivää. Useimmilta potilailta kerättiin minimimäärä CD34⁺-soluja Zynteglon valmistamiseksi yhtä mobilisaatio- ja afereesisykliä käyttäen.

Hoitoa edeltävä esihoido

Kaikki potilaat saivat täyden myeloablatiivisen esihoidon busulfaanilla ennen Zynteglo-hoitoa. Suunniteltu busulfaanin annos oli 3,2 mg/kg/vrk ≥ 18-vuotiaille potilaille 3 tunnin pituisena laskimoinfuusiona päivittäin 4 vuorokauden ajan siten, että suositeltu AUC_{0-24h}-kohdearvo oli 3800–4500 µM*min. Busulfaanin suunniteltu annos oli 0,8 mg/kg 12–17-vuotiaille potilaille 2 tunnin pituisena laskimoinfuusiona 6 tunnin välein, yhteensä 16 annoksen verran. Suositeltu AUC_{0-6h}-kohdearvo oli 950–1125 µM*min. Busulfaanin valmisteyhtenvetoa käytettiin taustatietona asianmukaisen potilaan painoperusteisen annostelun määrittämisessä. Busulfaanin annosta muutettiin tarvittaessa farmakokineettisen seurannan perusteella.

Busulfaanin mediaaniannos oli 3,50 (minimi 2,5; maksimi 5,0) mg/kg/vrk (N=32). AUC_{0-24h}-arvo mitattiin päivänä 1 ja tämä arvo vaikutti päivän 3 annokseen. Arvioidun päivittäisen AUC-arvon mediaani oli 4417,0 (minimi 3030, maksimi 9087) µM*min (N=31). Kaikki potilaat, joilla on non-β⁰/β⁰-genotyyppi, saivat ennaltaehkäisevää hoitoa kouristuskohtausten varalta muilla lääkeaineilla kuin fenytoiinilla ennen busulfaanin hoidon aloittamista.

Fenytoiinia ei käytetty kouristuskohtausten estoon johtuen sen hyvin tunnetusta glutationi-S-transferaasin ja sytokromi P450:n induktiosta sekä tästä seuraavasta busulfaanin puhdistuman lisääntymisestä, sekä sellaisten tehokkaiden kouristuskohtauksia ehkäisevien lääkkeiden laajasta saatavuudesta, jotka eivät vaikuta busulfaanin metaboliaan.

Tutkimuksissa HGB-207 ja HGB-212 maksan veno-okklusiivisen taudin/maksan sinusoidaalisen obstruktio-oireyhtymän estohoito vaadittiin laitoksen hoitokäytännön mukaisesti ursodeoksikoolihapolla tai defibrotidilla toteutettuna.

Zynteglo-valmisteen anto

Kaikille potilaille annettiin Zynteglo-valmistetta. Annoksen mediaani oli 7,80 × 10⁶ (minimi 5,0; 19,4) CD34⁺-solua/kg laskimoinfuusiona (N=32).

Zynteglo-valmisteen annon jälkeen

Yhteensä 28,6 % potilaista (12/42; tutkimus HGB-204, tutkimus HGB-205, tutkimus HGB-207, tutkimus HGB-212) sai G-CSF:ää 21 vuorokauden sisällä Zynteglo-infuusion jälkeen. G-CSF:n käyttöä ei kuitenkaan suositeltu Zynteglo-infuusion jälkeiselle 21 vuorokauden ajalle vaiheen 3 tutkimuksissa.

Tutkimukset HGB-204 ja HGB-205

Tutkimukset HGB-204 ja HGB-205 olivat vaiheen 1/2 avoimia, yksihaaraisia 24 kuukauden pituisia tutkimuksia, jotka sisälsivät 22 transfusioriippuvaista β -talassemiaa sairastavaa potilasta, jotka saivat Zynteglo-hoitoa (N=18, tutkimus HGB-204; N=4, tutkimus HGB-205). Heistä 14:llä oli non- β^0/β^0 -genotyyppi (N=10, tutkimus HGB-204; N=4, tutkimus HGB-205) ja 8:llä oli β^0/β^0 -genotyyppi tutkimuksessa HGB-204. Kaikki potilaat suorittivat tutkimukset HGB-204 ja HGB-205 ja heidät otettiin mukaan tutkimuksessa LTF-303 toteutettavaan pitkäkestoiseen seurantaan. Seurannan mediaanikesto oli 40,48 (minimi 29,3; maksimi 58,6) kuukautta. Kaikki potilaat olivat edelleen elossa viimeisen seurannan kohdalla.

Ensisijaisena päätetapahtumana oli transfusioista eroon pääsy 24 kuukauteen mennessä. Sen määritelmänä oli painotettu hemoglobiinin keskiarvo ≥ 9 g/dl ilman punasolusiirtoja, joka kesti ≥ 12 kuukauden ajan Zynteglo-infuusion jälkeen minä tahansa yhtämittaisena ajanjaksona tutkimuksen aikana. Niistä potilaista, joilla oli non- β^0/β^0 -genotyyppi, 11/14 (78,6 %, 95 %:n luottamusväli 49,2–95,3 %) saavutti transfusioista eroon pääsyn kuukauteen 24 mennessä (taulukko 5). Näillä 11 potilaalla painotetun keskimääräisen hemoglobiinin mediaani transfusioista eroon pääsyn aikana oli 10,51 (minimi 9,3; maksimi 13,2) g/dl (taulukko 5).

Kaikilla potilailla, jotka ovat jossain kohtaa saavuttaneet transfusioista eroon pääsyn, se on säilynyt kuukauden 30 kohdalla. Transfusioista eroon pääsyn keston minimiarvo oli 21,2+ ja maksimiarvo 56,3+ kuukautta (N=11). Edellisestä veren punasolusiirrosta kuluneen ajan mediaani oli 0,46 (minimi 0,2; maksimi 5,8) kuukautta Zynteglo-infuusion jälkeen.

Niillä 3 potilaalla, jotka eivät saavuttaneet transfusioista eroon pääsyä, transfuusion tilavuusvaatimukset vähenivät 100 %, 86,9 % ja 26,8 % ja transfusioiden tiheys väheni 100 %, 85,3 % ja 20,7 % kuukausien 6 ja 24 käyntien välillä, verrattaessa näitä potilaiden tutkimusta edeltäviin veren punasolusiirtojen tasoihin.

Kokonaishemoglobiinin mediaani kuukauden 6 kohdalla niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet transfusioita edeltävien 60 vuorokauden aikana, oli 10,60 (minimi 7,6; maksimi 13,4) g/dl (N=11). Kokonaishemoglobiini pysyi vakaana kuukauden 24 kohdalla siten, että sen mediaani oli 10,60 (minimi 8,8; maksimi 13,7) g/dl (N=12), ja kuukauden 36 kohdalla siten, että sen mediaani oli 11,30 (minimi 7,8; maksimi 13,5) g/dl (N=11).

Zynteglo-infuusion jälkeen potilaan rautapitoisuuksia hoidettiin lääkärin harkinnan mukaan. Kaikki tutkimuksessa HGB-204 mukana olevat potilaat aloittivat uudelleen rautakelaation ja jatkavat rautakelaattoreiden käyttöä. Yksi tutkimuksessa HGB-204 mukana oleva potilas aloitti uudelleen rautakelaation ja jatkaa sen käyttöä. Kolme tutkimuksessa HGB-205 olevaa potilasta aloitti flebotomian.

48 kuukautta Zynteglo infuusion jälkeen niillä potilailla, jotka saavuttivat transfusioista eroon pääsyn, seerumin ferritiinipitoisuuksien mediaanimuutos lähtötilanteesta oli 75,02 % (minimi 39,2; maksimi 84,8 84,8; 39,2). Mediaanimuutos ja maksan rautasisällössä oli 67,14 %, vaihteluvälinä oli (83,3 %:lla vähentyminen – ; 269,2 %:lla lisääntyminen) (N=3, tutkimus HGB 204; N=2, tutkimus HGB 205).

Tutkimukset HGB-207 ja HGB-212

Tutkimukset HGB-207 ja HGB-212 ovat käynnissä olevia vaiheen 3 avoimia, yksihaaraisia 24 kuukauden pituisia tutkimuksia, joiden suunnitellaan käsittävän noin 39 transfusioriippuvaista β -talassemiaa sairastavaa aikuista, nuorta ja lasta, jotka saavat Zynteglo-hoitoa (N=23, tutkimus HGB-207; N=16, tutkimus HGB-212). Heistä 29:llä on non- β^0/β^0 -genotyyppi (N=23, tutkimus HGB-207; N=6, tutkimus HGB-212) ja 10:llä on β^0/β^0 -genotyyppi tutkimuksessa HGB-212. Nämä tutkimukset toteutetaan kehittyneemmällä transduktiolla vaiheen 1/2 tutkimuksiin verrattuna, jolloin transgeenin (β^{A-T87Q} -globiini) CD34+

-soluihin integroituneiden funktionaalisten kopioiden keskimääräinen lukumäärä on suurempi. 18 transfuusiориippuvaista β -talassemiaa sairastavaa aikuista ja nuorta, joilla on non- β^0/β^0 -genotyyppi, on saanut Zynteglo-hoitoa vaiheen 3 tutkimuksissa (N=15, tutkimus HGB-207; N=3, tutkimus HGB-212). Heidän seurantansa mediaanikesto oli 10,0 (minimi 1,3; maksimi 22,2) kuukautta. Kaikki potilaat olivat edelleen elossa viimeisen seurannan kohdalla.

Ensisijaisena päätetapahtumana oli transfuusioista eroon pääsy 24 kuukauteen mennessä. Sen määritelmänä oli painotettu hemoglobiinin keskiarvo ≥ 9 g/dl ilman punasolusiirtoja, joka kesti ≥ 12 kuukauden ajan Zynteglo-infuusion jälkeen minä tahansa yhtämittaisena ajanjaksona tutkimuksen aikana. Viisi potilasta on arvioitavissa transfuusioista eroon pääsyn osalta. Näistä potilaista 4/5 (80,0 %, 95 %:n luottamusväli 28,4–99,5 %) saavutti transfuusioista eroon pääsyn viimeisen seurannan kohdalla. Näillä 4 potilaalla painotetun keskimääräisen hemoglobiinin mediaani transfuusioista eroon pääsyn aikana oli 12,42 (minimi 11,5; maksimi 12,6) g/dl (taulukko 5).

Niillä potilailla, jotka ovat saavuttaneet jossain kohtaa transfuusioista eroon pääsyn, se on säilynyt. Transfuusioista eroon pääsyn keston minimiarvo oli 12,0+, maksimiarvo 18,2+ kuukautta (N=4). Edellisestä veren punasolusiirrosta kuluneen ajan mediaani oli 0,95 (minimi 0,5; maksimi 1,1) kuukautta Zynteglo-infuusion jälkeen.

Yhden potilaan osalta, joka ei saavuttanut transfuusioista eroon pääsyä, transfuusion tilavuusvaatimus väheni 75,8 % ja transfuusioiden tiheys väheni 74,9 % sairaalasta kotiuttamisen ja viimeisen tutkimuskäynnin välillä, verrattaessa näitä potilaan tutkimusta edeltäviin veren punasolusiirtojen tasoihin.

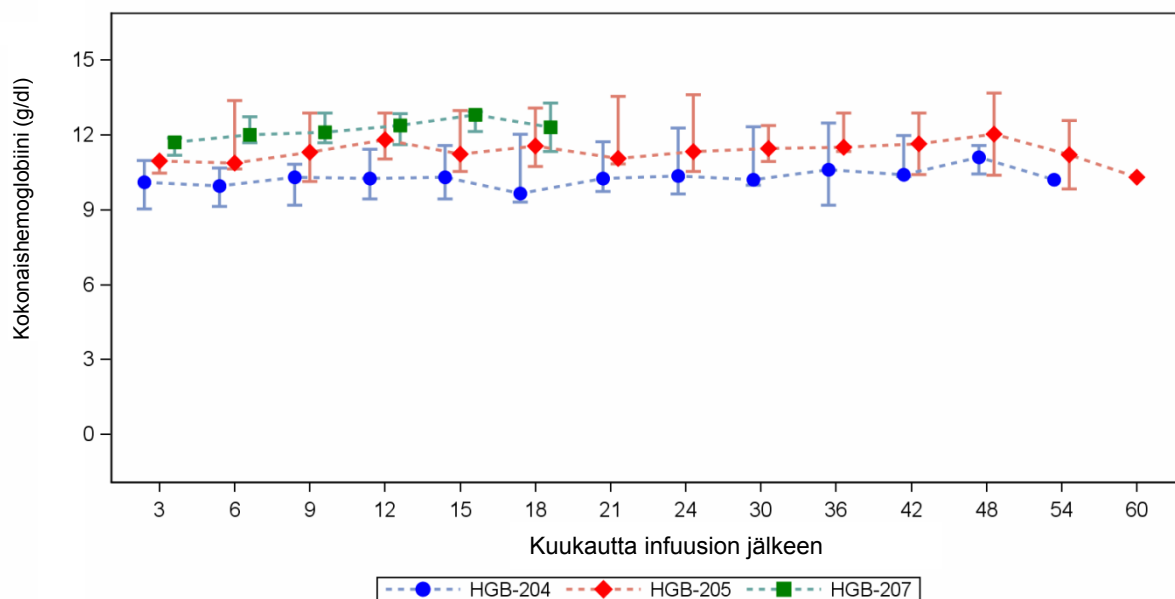
Kokonaishemoglobiinin mediaani kuukauden 6 kohdalla niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet transfuusiota edeltävien 60 vuorokauden aikana, oli 11,90 (minimi 8,4; maksimi 13,3) g/dl (N=11).

Zynteglo-infuusion jälkeen potilaan rautakelaatiota hoidettiin lääkärin harkinnan perusteella. Niistä 11 potilaasta, joita seurattiin vähintään 6 kuukauden ajan Zynteglo-infuusion jälkeen, 6 potilasta ei aloittanut rautakelaatiota uudelleen eikä saanut flebotomiaa, 3 potilasta aloitti rautakelaation uudelleen ja 2 potilasta sai flebotomiaa rautapitoisuuksien vähentämiseksi.

Eksploraatiivisia analyyseja tehtiin dyserytroipoeesin, transfuusiориippuvaisen β -talassemian fysiologisen perusominaisuuden, lievittymisen selvittämiseksi luuytimessä. Luuydinbiopsiat, jotka otettiin ennen hoitoa, olivat transfuusiориippuvaisen β -talassemian diagnoosin mukaisia, mukaan lukien matala myeloidi/erytroidi suhde (N=15, tutkimus HGB 207), viitaten erytroidihyperplasiaan. 8 potilaan osalta, jotka osallistuivat riittävästi tutkimuksen aikaiseen seurantaan, jotta saatiin tehtyä 12 kuukauden seurannan luuydinarviointi, 7 potilaan myeloidi/erytroidi suhteet lisääntyivät vaihteluvälillä 0,1–0,5 vaihteluväliin 0,6–1,9. Tämä viittaa siihen, että Zynteglo parantaa erytroipoeesia transfuusiориippuvaista β -talassemiaa sairastavilla potilailla.

Kokonaistulokset

Kuva 1 Kokonaishemoglobiinin mediaani ajan yli transfuusiориippuvaista β -talassemiaa sairastavilla Zynteglo-hoitoa saaneilla potilailla, joilla on non- β^0/β^0 -genotyyppi ja jotka ovat saavuttaneet transfuusioista eroon pääsyn (tutkimukset HGB-204, HGB-205, HGB-207 ja LTF-303)



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

Palkit esittävät kvartiilivälejä.

Taulukko 5 Tehoon liittyvät hoitotulokset transfuusiориippuvaista β -talassemiaa sairastavilla Zynteglo-hoitoa saaneilla potilailla, joilla on non- β^0/β^0 -genotyyppi (tutkimukset HGB-204, HGB-205, HGB-207 ja LTF-303)

| HbA ^{T87Q} (g/dl) 6 kuukauden kohdalla n mediaani (minimi, maksimi) | HbA ^{T87Q} (g/dl) at 24 kuukauden kohdalla n mediaani (minimi, maksimi) | Hb (g/dL) 6 kuukauden kohdalla* n mediaani (minimi, maksimi) | Hb (g/dL) 24 kuukauden kohdalla* n mediaani (minimi, maksimi) | Transfuusioista eroon pääsy** n/N [^] (%) [95 % :n luottamusväli] | WA Hb-arvo transfuusioista eroon pääsyn aikana (g/dl) n mediaani (minimi, maksimi) | Transfuusioista eroon pääsyn kesto (kuukautta) n mediaani (minimi, maksimi) |
|--|--|--|---|--|--|---|
| Tutkimus 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+) |
| Tutkimus 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+) |

| HbA ^{T87Q} (g/dl) 6 kuukauden kohdalla n mediaani (minimi, maksimi) | HbA ^{T87Q} (g/dl) at 24 kuukauden kohdalla n mediaani (minimi, maksimi) | Hb (g/dL) 6 kuukauden kohdalla* n mediaani (minimi, maksimi) | Hb (g/dL) 24 kuukauden kohdalla* n mediaani (minimi, maksimi) | Transfuusioista eroon pääsy** n/N [^] (%) [95 % :n luottamusväli] | WA Hb-arvo transfuusioista eroon pääsyn aikana (g/dl) n mediaani (minimi, maksimi) | Transfuusi oista eroon pääsyn kesto (kuukautt a) n mediaani (minimi, maksimi) |
|---|---|--|--|--|---|--|
| Tutkimus 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+) |

*Potilaat, jotka eivät ole saaneet transfuusioita edeltävien 60 vuorokauden aikana.

** Transfuusioista eroon pääsy: painotettu hemoglobiinin keskiarvo ≥ 9 g/dl ilman veren punasolusiirtoja ≥ 12 kuukauden pituisen lääkevalmisteen infuusion jälkeisen yhtämittaisen ajanjakson aikana jossain kohtaa tutkimuksen aikana.

***Yhtään potilasta ei ole tällä hetkellä arvioitavissa näiden päätetapahtumien osalta.

[^]N edustaa niiden potilaiden kokonaismäärää, jotka ovat arvioitavissa transfuusioista eroon pääsyn osalta määritelmän ne potilaat, jotka ovat suorittaneet päätutkimuksen (24 kuukauden seurannan) tai saavuttaneet transfuusioista eroon pääsyn, tai eivät saavuta transfuusioista eroon pääsyä, päätutkimuksessa.

NR = Ei saavutettu. NA = Ei oleellinen. Hb = Kokonaishemoglobiini. WA Hb = Painotettu keskimääräinen hemoglobiini

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zynteglo -valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa β -talassemian osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Zynteglo on autologinen geeniterapialääkevalmiste, joka koostuu autologisista soluista, jotka on muunneltu geneettisesti *ex vivo*. Zynteglo-valmiste on luonteeltaan sellaista, että konventionaaliset farmakokinetiikkaa, imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota koskevat tutkimukset eivät sovellu käytettäviksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisia mutageenisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

Zynteglo-valmisteen valmistuksessa transduktioon käytettävän BB305-lentivirusvektorin farmakologiaa, toksisuutta ja genotoksisuutta arvioitiin *in vitro* ja *in vivo*. *In vitro*-immortalisaatiomääritys (IVIM), joka toteutettiin BB305-lentivirusvektorilla transdusoiduille hiiren luuydinsoluille, osoitti mutageenisen potentiaalin olevan minimaalista (Fitness-pistemäärä $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Ennen transplantaatiota olevassa tilassa olevien transdusoitujen hiiren luuydinsolujen ja ihmisen hematopoeettisten CD34⁺-kantasolujen insertiokohdan analyysi (ISA) osoitti, että insertion osalta ei ollut tapahtunut rikastumista syöpään liittyvien geenien sisällä eikä niiden läheisyydessä. β -talassemian hiirimallilla tehtiin farmakologiaa, biojakautumista,

toksisuutta ja genotoksisuutta koskeva tutkimus. Tässä tutkimuksessa ei ollut merkkejä BB305-lentivirusvektorin integraatioon liittyvästä toksisuudesta, genotoksisuudesta tai onkogeneesistä (tumorigeenisuudesta) eikä $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -globiiniin liittyvästä toksisuudesta. Transplantaation jälkeisessä tilanteessa olevien luuydinsolujen ISA-analyysi osoitti, ettei niissä ilmennyt etusijalle asettuvaa integraatiota kliinisesti klonaaliseen dominanssiin ja leukemiaan liittyvien geenien (gammaretrovirusvektoreiden osalta) läheisyydessä eikä niiden sisällä. Analyysissä ei myöskään havaittu merkkejä klonalisesta dominanssista. Ihmisen hematopoieettisilla CD34⁺-kantasoluilla tehdyissä tutkimuksissa, jotka tehtiin immuunivajauksista kärsiville myeloablaatiohoitoa saaneille hiirille, ei havaittu toksisuutta, tumorigeenisuutta tai genotoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cryostor CS5

Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Jäädetyttynä: 1 vuosi $\leq -140^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa.

Sulatettuna: enintään 4 tuntia huoneenlämpötilassa (20°C – 25°C).

6.4 Säilytys

Säilytä nestemäisen tyyden höyryfaasissa $\leq -140^{\circ}\text{C}$:ssa ennen sulattamista ja antoa.

Säilytä infuusiopussit metallikaseteissa.

Älä jäädytä uudelleen sulattamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml:n fluoroetyleenipropyleenistä valmistetut infuusiopussit, joista jokainen on pakattu läpinäkyvään pussiin metallikasetin sisään.

Zynteglo lähetetään valmistuslaitoksesta infuusiokeskuksen varastotiloihin kylmäsäilytyslaatikossa, joka voi sisältää useita metallikasetteja, jotka on tarkoitettu yhdelle potilaalle. Yksi metallikasetti sisältää yhden Zynteglo-infuusiopussin. Potilaalla voi olla useita infuusiopusseja.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säteilytys voi johtaa valmistein inaktivaatioon.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet

- Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muunneltuja ihmisperäisiä verisoluja. Zynteglo-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on ryhdyttävä asianmukaisiin varoimenpiteisiin (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja suojalaseja) tartuntatautien mahdollisen siirtymisen välttämiseksi.

Infuusion valmistaminen

- Ota jokainen metallikasetti pois nestemäistä tyypeä sisältävästä säiliöstä ja ota jokainen infuusiopussi pois metallikasetista.
- Varmista, että infuusiopusseihin on painettu teksti "Zynteglo".
- Varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa Zynteglo-infuusiopusseissa olevia yksilöityjä potilaan tunnistetietoja. Älä infusoi Zynteglo-valmistetta, jos infuusiopussissa olevassa potilaskohtaisessa etiketissä olevat tiedot eivät vastaa tarkoitettua potilasta.
- Pidä kirjaa kaikista infuusiopusseista ja varmista eräselosteen avulla, että minkään infuusiopussin viimeinen käyttöpäivämäärä ei ole mennyt ohi.
- Jokaisen infuusiopussin ehjyys on tarkistettava ennen sulattamista ja infuusiota. Jos infuusiopussi on rikkoutunut, noudata paikallisia ohjeita ja ota välittömästi yhteyttä myyntiluvan haltijaan bluebird bioon.

Valmisteen sulattaminen ja anto

- Sulata Zynteglo 37°C:ssa vesihauteessa tai kuivahauteessa. Yhden infuusiopussin sulattaminen kestää noin 2–4 minuuttia. Älä sulata lääkevalmistetta liikaa. Älä jätä lääkevalmistetta valvomatta äläkä upota infuusiopotteja veteen, jos lääkevalmiste sulatetaan vesihauteessa.
- Sulattamisen jälkeen sekoita lääkevalmiste kevyesti hieromalla infuusiopussia, kunnes kaikki sen sisältö on samanlaista. Paljasta infuusiopussin steriili portti repimällä pois portin peittävän suojakääre.
- Kytke lääkevalmisteen infuusiopussi ja infusoi lääkevalmiste hoitolaitoksen normaalin soluterapiavalmisteita koskevien antotoimenpiteiden mukaisesti. Älä käytä letkunsisäistä verisuodatinta tai infuusiopumppua.
- Älä ota lääkevalmisteesta koenäytteitä, älä muuta äläkä säteilytä lääkevalmistetta.
- Anna jokainen Zynteglo-infuusiopussi laskimoinfuusiona alle 30 minuutin kuluessa. Mikäli useampi kuin yksi infuusiopussi on toimitettu, anna jokainen infuusiopussi kokonaan ennen seuraavan pussin sulattamista ja infusoimista.
- Infusoi Zynteglo mahdollisimman pian ja viimeistään 4 tunnin kuluessa sulattamisesta. Huuhtelee kaikki infuusiopussissa ja siihen yhteydessä olevissa letkuissa jäljellä oleva Zynteglo-valmiste vähintään 50 ml:lla 0,9 % natriumkloridiliuosta sen varmistamiseksi, että mahdollisimman monta solua infusoidaan potilaaseen.

Varoimet lääkevalmisteen hävittämiseen liittyen

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muunneltuja soluja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusvaatimusten mukaisesti. Kaikkea materiaalia, joka on ollut kontaktissa Zynteglo-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä paikallisten bioturvallisuusvaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1367/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>, ja {kansallisen viranomaisen (hyperlinkki)} verkkosivulla>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
SAKSA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
SAKSA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Zynteglo valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutus- ja säädellyn jakelun ohjelmasta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja muut ohjelmaan liittyvät asiat.

Koulutus- ja säädellyn jakelun ohjelman tarkoituksena on antaa tietoa Zynteglo-valmisteen turvallisesta käytöstä.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Zynteglo on markkinoilla, kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/heitä hoitavat henkilöt, joiden odotetaan määräävän, jakelevan ja/tai käyttävän Zynteglo-valmistetta, pääsevät käsiksi seuraavaan koulutuspakettiin, joka toimitetaan ammatillisten tahojen kautta, tai heille annetaan seuraava koulutuspaketti:

- Lääkäreille tarkoitettu koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti
- **Lääkäreille tarkoitettun koulutusmateriaalin** on sisällettävä seuraavat:
 - Valmisteyhteenveto
 - Opas terveydenhuollon ammattilaisille
 - Opas valmisteen käsittelystä ja antotavasta
- **Opas terveydenhuollon ammattilaisille** sisältää seuraavat keskeiset osat:
 - Mobilisaatiolääkeaineiden ja myeloablatiivisen esihoidon lääkeaineen varoitukset ja varotoimet on huomioitava.
 - Zynteglo-hoito oli yhteydessä viivästyneeseen verihitaleiden tarttumiseen kliinisissä tutkimuksissa. Verenvuotoon liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheyden ja verihitaleiden tarttumiseen kuluvan ajan välillä ei havaittu korrelaatiota. Trombosytopenian verenvuotoon liittyviä seurauksia koskevat varotoimenpiteet on toteutettava. Potilaille on kerrottava sellaisten verenvuototapahtumien riskistä, jotka eivät ole helposti todettavissa, kuten sisäinen verenvuoto
 - Zynteglo-hoitoon liittyy teoriassa insertionaalisen mutageneesin riski, joka voi mahdollisesti johtaa maligniteetin kehittymiseen. Kaikille potilaille on kerrottava leukemian merkeistä ja kehoitettava heitä hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos näitä merkkejä esiintyy..
 - Negatiivinen serologisen HIV-testin tulos on tarpeen sen varmistamiseksi, että afereesimateriaali kelpaa Zynteglo-valmisteen valmistamiseen.
 - Riski siihen, että geeniterapialle muodostuvan vasteen mahdollinen menettäminen voi johtaa transfuusioista eroon pääsyn menettämiseen tai transfuusion tarpeen lisääntymiseen potilailla, jotka eivät ole saavuttaneet transfuusioista eroon pääsyä.
 - Kaikkia potilaita on seurattava vuosittain koko veren kuvan osalta leukemian/lymfooman varalta seuraamiseksi ja kokonaishemoglobiinipitoisuuden osalta tehon ylläpitämiseksi.
 - Zynteglo-hoitoon liittyviin mahdollisiin lyhytaikaisiin riskeihin kuuluu tarttumisen epäonnistuminen, jota hoidetaan varasolujen avulla.
 - Seuraavat asiat on kerrottava potilaalle ja on varmistettava, että hän ymmärtää ne:
 - Zynteglo-hoidon mahdolliset riskit
 - leukemian/lymfooman merkit ja niiden ilmetessä toteutettavat toimenpiteet
 - potilasoppaan sisältö
 - tarve pitää potilaan turvallisuustietokortti mukana ja näyttää se kaikille terveydenhuollon ammattilaisille
 - kirjautuminen lääkevalmisteen rekisteritutkimukseen
 - Rekisteritutkimuksen puitteet ja miten siihen otetaan mukaan potilaita
- **Opas valmisteen käsittelystä ja antotavasta terveydenhuollon ammattilaisille** sisältää seuraavat keskeiset osat:
 - Ohjeet Zynteglo-valmisteen vastaanottamisesta ja säilyttämisestä sekä Zynteglo-valmisteen tarkastamisesta ennen antoa

- Ohjeet Zynteglo-valmisteen sulattamisesta
- Ohjeet suojavälineistä ja läikkymisten hoidosta
- **Potilaan tietopaketti sisältää** seuraavat asiat:
 - Pakkausseloste
 - Opas potilaalle/häntä hoitavalle henkilölle
 - Potilaan turvallisuustietokortti
- **Opas potilaalle/häntä hoitavalle henkilölle** sisältää seuraavat keskeiset tiedot:
 - Zynteglo-hoitoon liittyy teoriassa maligniteetin kehittymisen riski. Leukemian merkit ja tarve hakeutua kiireellisesti lääkäriin hoitoon, jos näitä merkkejä esiintyy.
 - Potilaan turvallisuustietokortti ja tarve pitää se omakohtaisesti mukana ja kertoa kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, että häntä on hoidettu Zynteglo-valmisteella.
 - Mahdollinen riski siihen, että geeniterapialle muodostuvan vasteen menettäminen voi johtaa transfuusiosta eroon pääsyn menettämiseen tai transfuusioiden tarpeen lisääntymiseen potilailla, jotka eivät ole saavuttaneet transfuusiosta eroon pääsyä.
 - Vuosittaisten tarkastuskäyntien tärkeys.
 - Zynteglo-hoito on yhteydessä viivästyneeseen verihitaleiden tarttumiseen, mikä voi johtaa verenvuototaipumuksen lisääntymiseen.
 - Verenvuodon merkit ja oireet sekä tarve ottaa yhteyttä lääkäriin, jos epätavallisen tai pitkittyneen verenvuodon merkkejä tai mitä tahansa muita oleellisia merkkejä esiintyy.
 - Kirjautuminen lääkevalmisteen rekisteritutkimukseen.
- **Potilaan turvallisuustietokortti** sisältää seuraavat keskeiset tiedot:
 - Tietoa viivästyneen verihitaleiden tarttumisen riskistä, joka voi mahdollisesti aiheuttaa verenvuotoja, sekä tietoa teoreettisista riskeistä.
 - Toteamus siitä, että potilasta on hoidettu geeniterapialla ja että hänen ei pidä luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eikä soluja..
 - Toteamus siitä, että potilasta on hoidettu Zynteglo-valmisteella, mukaan lukien eränumero ja hoidon päivämäärät.
 - Tiedot haittavaikutusten ilmoittamisesta.
 - Tieto mahdollisesta väärästä positiivisesta tuloksesta tietyissä kaupallisissa HIV-testeissä Zynteglo-valmisteesta johtuen.
 - Yhteystiedot, joiden avulla terveydenhuollon ammattilainen voi saada lisätietoja.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Zynteglo on markkinoilla, käytetään järjestelmää, jolla tähdätään Zynteglo-valmisteen säädelyyn jakeluun. Järjestelmän on ulotuttava rutiininomaisten riskien minimointitoimenpiteiden säätelytasoa pidemmälle. Seuraavien vaatimusten on täyttyvä, ennen kuin valmistetta määrätään, valmistetaan, jaellaan ja käytetään:

- Zynteglo tulee olemaan saatavilla vain bluebird bion pätevien hoitokeskusten kautta potilaan solujen ja valmistetun lääkevalmisteen jäljitettävyyden varmistamiseksi hoitavan sairaalan ja valmistuslaitoksen välillä. Hoitokeskusten valinta toteutetaan tarvittavin osin yhteistyössä kansallisten terveystieteiden kanssa.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

| Kuvaus | Määräaika |
|---|--|
| Hyväksymiskriteerien sopivuuden varmistamiseksi myyntiluvan haltija arvioi hyväksymiskriteerejä uudelleen niiden ominaisuuksien osalta, jotka liittyvät voimakkuuteen liittyviin testeihin käyttämättä erän vapauttamista koskevia tietoja ja kliinisiä tuloksia 20:lle kaupallisilla erillä hoidettavalle potilaalle tehtävän 6 kuukauden pituisen seurannan jälkeen. | Väliraportti: jokaisen vuosittaisen uudistamisen kohdalla Kun 20 potilasta on hoidettu siten, että heille on tehty 6 kuukauden pituinen seuranta |
| Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus: Zynteglo-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon tarkemmaksi selvittämiseksi ja suhteuttamiseksi vähintään 12-vuotiailla transfuusiorippuvaista β -talassemiaa (TDT) sairastavilla potilailla, joilla ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä, myyntiluvan haltija toteuttaa valmisteen rekisteriin perustuvan tutkimuksen (REG-501), toimittaa siitä tulokset ja käyttää vertailuryhmänä perustetusta eurooppalaisesta rekisteristä peräisin olevia tietoja potilaista, joita on hoidettu transfuusioilla ja/tai potilaista, joita on hoidettu HLA:n suhteen vastaavalla allogeenisella hematopoieettisella kantasolusiirrolla. | Tutkimussuunnitelman lähettäminen: helmikuu 2020 Väliaikatulokset: - jokaisen vuosittaisen uudistamisen kohdalla - joulukuussa 2024 - joulukuussa 2034 Lopulliset tulokset: vuoden 2039 neljäs vuosineljännes |

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY)

N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

| Kuvaus | Määräaika |
|--|--|
| Zynteglo-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi vähintään 12-vuotiailla transfuusioriippuvaista β -talassemiaa (TDT) sairastavilla potilailla, joilla ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä, myyntiluvan haltija lähettää väliaika- ja lopulliset tiedot tutkimuksesta HGB-207. | Väliaikatulokset: jokaisen vuosittaisen uudistamisen kohdalla Lopulliset tulokset: joulukuussa 2021 |
| Zynteglo-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi vähintään 12-vuotiailla transfuusioriippuvaista β -talassemiaa (TDT) sairastavilla potilailla, joilla ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä, myyntiluvan haltija lähettää väliaika- ja lopulliset tiedot potilaista, joilla on vaikea-asteinen non- β^0/β^0 -genotyyppi, kuten IVS-I-1 10, ja jotka ovat mukana tutkimuksessa HGB-212. | Väliaikatulokset: jokaisen vuosittaisen uudistamisen kohdalla Lopulliset tulokset: joulukuu 2021 |
| Zynteglo-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi vähintään 12-vuotiailla transfuusioriippuvaista β -talassemiaa (TDT) sairastavilla potilailla, joilla ei ole β^0/β^0 -genotyyppiä, myyntiluvan haltija lähettää väliaika- ja lopulliset tiedot sekä 5 vuoden seurantatulokset tutkimuksesta LTF-303. | Väliaikatulokset: jokaisen vuosittaisen uudistamisen kohdalla Lopulliset tulokset: joulukuu 2024 |

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

METALLIKASETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Geneettisesti muunneltu autologinen CD34⁺ -soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoeettisia kantasoluja, jotka on transdusoitu β^{A-T87Q}-globiini-geeniä koodaavalla lentivirusvektorilla, vahvuus 1,2–20 × 10⁶ solua/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös Cryostor[®] CS5 -ainetta ja natriumkloridia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

20 ml

Katso eräselosteesta tämän potilaan tarvitsema infuusiopussien määrä ja CD34⁺ -solujen määrä per kg.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä nestemäisen tyyppien höyryfaasissa $\leq -140^{\circ}\text{C}$:ssa ennen sulattamista ja antoa. Säilytä infuusiopussit metallikaseteissa. Älä jäädytä uudelleen sulattamisen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geneettisesti muunneltuja soluja. Käyttämätön lääke on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Alankomaat
Puh: +31 (0) 303 100 450
Sähköposti: medinfo@bluebirdbio.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1367/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Potilaan tunniste:
COI-tunniste:
Sukunimi:
Etunimi:
Syntymäaika:
DIN:
Erä:
Pussin tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INFUUSIOPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio

Autologiset β^{A-T87Q}-globiini-geeniä koodaavat CD34⁺ -solut
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Potilaan tunniste:

COI-tunniste:

Sukunimi:

Etunimi:

Syntymäaika:

DIN:

Erä:

Pussin tunniste:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Katso eräselosteesta tämän potilaan tarvitsema infuusiopussien määrä ja CD34⁺ -solujen määrä per kg.
20 ml

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

JOKAISEN YHDELLE POTILAALLE TARKOITETUN LÄHETYKSEN ERÄSELOSTEESTA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Zynteglo on geneettisesti muunneltu autologinen CD34⁺ -soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoeettisia kantasoluja, jotka on transdusoitu β^{A-T87Q}-globiini-geeniä koodaavalla lentivirusvektorilla.

3. LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

POTILAAN TIEDOT

Nimi (sukunimi, etunimi):

Syntymäaika (PP.KK.VVVV):

Paino ensimmäisen keräyksen kohdalla (kg):

Potilaan tunnistetunnus:

4. ERÄNUMERO, SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ, JA VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

TIEDOT TOIMITETUISTA ERISTÄ

Seuraavat erät on valmistettu ja sisällytetty mukaan lähetykseen:

| Eränumero / COI-tunniste | Infuusiopussin lukumäärä | Pussin tunniste (ensimmäinen infuusiopussi) | Pussin tunniste (toinen infuusiopussi) | Vahvuus (× 10 ⁶ solua/ml) | CD34 ⁺ -soluja (× 10 ⁶ CD34 ⁺ -solua) | Viimeinen käyttöpäivämäärä (PP.KK.VVVV) |
|--------------------------|--------------------------|---|--|--------------------------------------|--|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

5. LÄÄKEVALMISTEANNOS

Infuusiopussien kokonaismäärä: ___

Annos: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ -solua/kg

Suosittelun Zynteglo-valmisteen vähimmäisannos on 5,0 × 10⁶ CD34⁺ -solua/kg.

Kliinisisä tutkimuksissa on annettu annoksia, jotka ovat olleet enintään 20 × 10⁶ CD34⁺ -solua/kg.

6. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SÄILYTÄ TÄMÄ ASIAKIRJA JA VALMISTAUDU PITÄMÄÄN SITÄ LÄHETTYVILLÄ ZYNTEGLO-INFUUSION TOTEUTTAMISEN YHTEYDESSÄ.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain autologiseen käyttöön.

7. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

SÄILYTYS- JA KÄYTTÖOHJEET

Säilytä nestemäisen tynen höyryfaasissa $\leq -140^{\circ}\text{C}$:ssa ennen sulattamista ja antoa. Säilytä infuusiopussit metallikasetissa. Älä jäädytä uudelleen sulattamisen jälkeen.

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geneettisesti muunneltuja soluja. Käyttämätön lääke on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

9. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MYYNTILUVAN HALTIJA JA NUMERO

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

10. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1367/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle tai häntä hoitavalle henkilölle
Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio
Autologiset β^{A-T87Q}-globiini-geeniä koodaavat CD34⁺ -solut

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Sinulle annetaan **potilaan turvallisuustietokortti**. Se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun on tiedettävä Zynteglo-hoidostasi. Sinun on pidettävä potilaan turvallisuustietokortti aina mukana ja näytettävä sitä lääkärille tai sairaanhoitajalle heidän vastaanotollaan käydessäsi tai jos joudut sairaalahoitoon.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lue potilaan turvallisuustietokortti huolellisesti ja noudata siinä olevia ohjeita.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zynteglo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zynteglo-valmistetta
3. Miten Zynteglo annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zynteglo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zynteglo on ja mihin sitä käytetään

Zynteglo-valmistetta käytetään vakavan perinnöllisen sairauden, punasolusiirroista riippuvan β-talasseemian hoitamiseen vähintään 12-vuotiailla potilailla. Tämä sisältää myös beeta-talasseemian vaikeimman muodon. Henkilöt, joilla on tämä sairaus, eivät pysty tuottamaan tarpeeksi hemoglobiinia, veressä olevaa happea kuljettavaa proteiinia. Tarkemmin sanoen punasolusiirroista riippuvaa β-talasseemiaa sairastavat henkilöt eivät tuota geenivirheestä johtuen tarpeeksi tiettyä hemoglobiinin osaa, beeta-globiinia. Tästä virheestä johtuen punasolusiirroista riippuvaa β-talasseemiaa sairastavilla henkilöillä on anemia ja he tarvitsevat toistuvasti verensiirtoja pysyäkseen elossa.

Zynteglo-läkettä on kutsutaan geeniterapiaksi. Se valmistetaan jokaiselle potilaalle erikseen potilaan omia (joita kutsutaan myös autologisiksi) veren kantasoluja käyttäen. Zynteglo lisää toimivia kopioita beeta-globiini-geenistä näihin veren kantasoluihin, jotta potilas voi tuottaa riittävästi beeta-globiinia kokonaishemoglobiinin määrän lisäämiseksi, anemian lievittämiseksi ja suuremman happimäärän kuljettamiseksi kehossa. Tämä joko vähentää tai poistaa verensiirtojen tarpeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zynteglo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Zynteglo -valmistetta

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana tai imetät
- jos olet aiemmin saanut geeniterapiana veren kantasoluja- jos olet allerginen jollekin niiden lääkkeiden aineelle, joita sinulle annetaan mobilisaatiota ja solunsalpaajahoitoa varten (ks. kohta 3).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zynteglo-valmistetta.

Ennen Zynteglo-hoitoa sinulle annetaan lääkkeitä, joiden nimi on mobilisaatiolääke ja solunsalpaajahoitolääke (katso kohdista 3 ja 4 lisätietoja näistä lääkkeistä, myös mahdollisista haittavaikutuksista).

Ennen Zynteglo-hoitoa lääkäri tekee testejä sen varmistamiseksi, että sydämesi ja maksasi toimivat oikein, jotta sinua voidaan hoitaa turvallisesti Zynteglo-valmisteella.

Zynteglo on valmistettu erikseen sinulle, omia veren kantasolujasi käyttäen.

Sen jälkeen, kun olet saanut Zynteglo-hoitoa, et voi luovuttaa verta, elimiä tai kudoksia tulevaisuudessa. Tämä johtuu siitä, että Zynteglo on geeniterapialääke.

Uuden geenin lisääminen veresi kantasolujen DNA:han voi teoriassa aiheuttaa leukemian tai lymfooman, vaikka Zynteglo-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa yhdellekään potilaalle ei ole kehittynyt leukemiaa tai lymfoomaa. Zynteglo-hoidon jälkeen sinua pyydetään osallistumaan rekisteritutkimukseen vähintään 15 vuoden ajaksi, jotta Zynteglo-valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia voidaan ymmärtää paremmin. Pitkäkestoisen seurannan aikana lääkäri seuraa sinua leukemian tai lymfooman merkkien varalta.

Zynteglo valmistetaan käyttäen ihmisen immuunikatoviruksen (HIV:n) osia, joita on muutettu siten, että ne eivät voi aiheuttaa HIV-infektiota. Muokattua virusta käytetään asettamaan toimiva beeta-globiini-geeni veresi kantasoluihin. Vaikka tämä lääke ei aiheuta sinulle HIV-infektiota, Zynteglo-valmisteen veressä oleminen voi aiheuttaa väärän positiivisen HIV-testituloksen joissakin kaupallisissa testeissä, jotka tunnistavat HIV:n osan, jota käytetään Zynteglo-valmisteen valmistamiseen. Jos saat positiivisen HIV-testituloksen hoidon jälkeen, ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Ennen Zynteglo-valmisteen saamista sinulle annetaan solunsalpaajahoitoa olemassaolevan luuytimen poistamiseksi. Jos Zynteglo-valmistetta ei voida antaa solunsalpaajahoidon jälkeen tai jos muunnetut kantasolut eivät tartu kehoosi, lääkäri voi antaa sinulle infuusiona alkuperäisiä veren kantasoluja, jotka on kerätty ja säilötty ennen hoidon alkamista (ks. myös kohta 3, Miten Zynteglo-valmiste annetaan).

Zynteglo-valmisteen saamisen jälkeen sinulla voi olla vähäinen määrä verihiutaleita veressä. Tämä tarkoittaa sitä, että veresi ei välttämättä pysty hyytymään yhtä hyvin kuin normaalisti ja sinulla voi esiintyä verenvuototaipumusta. Käänny lääkärin puoleen, jos että sinulle tapahtuu joku seuraavista:

- lyöt pääsi tai sinulle tulee pään vamma
- sinulle tulee oireita, jotka voivat johtua sisäisestä verenvuodosta, kuten epätavallinen maha- tai selkäkipu, tai voimakas päänsärky
- sinulla on epätavallisia mustelmia tai epätavallista verenvuotoa (kuten mustelmat ilman vammaa, virtsassa, ulosteissa tai oksennuksessa oleva veri tai veren yskiminen).

Lääkäri kertoo sinulle, milloin verihiutaleiden määrä on palannut normaalille tasolle.

Muut lääkevalmisteet ja Zynteglo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Sinun ei pidä ottaa hydroksiureaa (verisairauksien hoitoon käytettävää lääkettä) eikä mitään HIV-infektion hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä vähintään yhteen kuukauteen ennen mobilisaatiota ja siihen saakka, kunnes Zynteglo-infuusiosta on kulunut vähintään 7 päivää (ks. myös kohta 3, Miten Zynteglo annetaan).

Sinun on lopetettava lääkkeiden käyttö, joiden avulla kehostasi poistetaan rautaa (ns. kelatoivat lääkeaineet: deferoksamiini, deferiproni ja/tai deferasiroksi) 7 päivää ennen kuin aloitat

solunsalpaajahoidon ennen Zynteglo-infuusiota (ks. kohta 3, Miten Zynteglo annetaan). Lääkäri kertoo sinulle, miten ja milloin sinun on aloitettava näiden lääkkeiden käyttö Zynteglo-infuusion jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset jonkin rokotteen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Jos olet nainen, sinulle tehdään raskaustesti ennen mobilisaation aloittamista, ennen kuin sinulle annetaan solunsalpaajahoitoa ja ennen Zynteglo-hoitoa, sen varmistamiseksi, että et ole raskaana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, jotka voivat saattaa naisen raskaaksi, on aloitettava luotettavan ehkäisymenetelmän käyttö ennen kuin veren kantasolut kerätään ja sitä on jatkettava vähintään siihen saakka, kunnes Zynteglo-valmisteen saamisesta on kulunut 6 kuukautta. Luotettavia ehkäisymenetelmiä ovat mm. kierukka tai suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen (e-pillerin) ja kondomien yhdistelmä.

Zynteglo-valmisteesta peräisin oleva lisätty geeni ei siirry lapsillesi. Lapsillasi on edelleen riski peria alkuperäinen beeta-globiini-geenisi.

Sinulle ei pidä antaa Zynteglo-valmistetta, jos imetät. Ei tiedetä, erittyvätkö Zynteglon ainesosat rintamaitoon.

Et välttämättä enää tule raskaaksi tai pysty saattamaan naista raskaaksi solunsalpaajalääkkeen saamisen jälkeen. Jos olet huolissasi lasten saamiseen liittyen, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen hoitoa. Vaihtoehtoina voivat olla lisääntymismateriaalin antaminen säilytettäväksi kudospankkiin myöhempää käyttöä varten. Miesten kohdalla tämä voi olla siemennestettä tai kiveskudosta. Naisten kohdalla tämä voi olla munasoluja (oosyyttejä) tai munasarjakudosta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zynteglo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Zynteglo sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 391–1564 mg natriumia (pääasiallinen keitto-/ruokasuolan ainesosa) jokaista annosta kohden. Tämä vastaa 20–78 %:ia suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuisella.

3. Miten Zynteglo annetaan

Zynteglo annetaan tiputuksena (infuusiona) verisuoneen. Se voidaan antaa vain erikoistuneessa sairaalassa lääkäreiden toimesta, jotka ovat perehtyneet transfuusioriippuvaista β -talassemiaa sairastavien potilaiden hoitoon, luuydinsiirteiden antoon ja geeniterapialääkkeiden käyttöön.

Zynteglo voidaan valmistaa vain, mikäli verestäsi voidaan kerätä tarpeeksi oikeanlaisia veren kantasoluja (CD34⁺-tyyppisiä veren kantasoluja). Noin 2 kuukautta ennen Zynteglo-hoitoa sinulle annetaan mobilisaatiolääkettä, joka siirtää veresi kantasoluja luuytimestäsi verenkiertoon. Veren kantasoluja voidaan sen jälkeen kerätä laitteella, joka erottelee veren osat (afereesilaitte). Useampi kuin yksi keräämispäivä voi olla tarpeen, jotta veren kantasoluja saadaan tarpeeksi Zynteglo-valmisteen valmistamiseksi ja jotta niitä voidaan säilöä varalle korvaamaan soluja, mikäli Zynteglo-valmistetta ei voida antaa tai jos se ei toimi.

| Ajankohta | Tapahtuva asia | Syy |
|--|--|---|
| Noin 2 kuukautta ennen Zynteglo-infuusiota | Mobilisaatiolääke annetaan. | Veren kantasolujen siirtämiseksi luuytimeistä verenkiertoon. |
| Noin 2 kuukautta ennen Zynteglo-infuusiota | Veren kantasoluja kerätään. | Zynteglo-valmisteen valmistamiseksi sekä tarvittaessa käytettäväksi varasoluiksi. |
| Vähintään 6 päivää ennen Zynteglo-infuusiota | Solunsalpaajalääkettä annetaan 4 päivän ajan sairaalassa. | Luuytimesi valmistelemiseksi Zynteglo-hoitoa varten. |
| Zynteglo-hoidon aloittaminen | Zynteglo annetaan tiputuksena (infusiona) verisuoneen. Tämä tapahtuu sairaalassa ja kestää alle 30 minuuttia kunkin infuusiopussin osalta. | Niiden veren kantasolujen,, jotka sisältävät toimivia kopioita beeta-globiini-geenistä, lisäämiseksi luuytimeesi. |
| Zynteglo-infuusion jälkeen | Jäät sairaalaan noin 3–6 viikoksi. | Toipumaan ja seurattavaksi, kunnes lääkäri on sitä mieltä, että sinun on turvallista lähteä sairaalasta. |

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin Zynteglo-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset liittyvät mobilisaatioon ja veren kantasolujen keräämiseen tai solunsalpaajalääkkeeseen, jota käytetään luuytimesi valmistelemiseen Zynteglo-hoitoa varten.

Keskustele mahdollisista mobilisaatiolääkkeistä ja solunsalpaajalääkkeestä johtuvista haittavaikutuksista lääkärin kanssa. Lue myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet.

Mobilisaatio ja veren kantasolujen kerääminen

Useimmat näistä haittavaikutuksista ilmenevät mobilisaation ja veren kantasolujen keräämisen aikana tai muutaman päivän sisällä sen jälkeen, mutta ne voivat ilmetä myöhemminkin. Kerro lääkärille välittömästi, jos haittavaikutukset muodostuvat vaikeaksi tai vakaviksi.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä)

- vähäinen verihutaleiden pitoisuus, joka voi heikentää veren hyytymiskykyä
- luukipu
- puutuminen ja kipu käsissä ja jaloissa
- pahoinvointi
- päänsärky
- vähäinen veren kalsiumpitoisuus

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yhdellä 10:stä henkilöstä)

- verenvuoto
- vähäinen veren happipitoisuus
- matala verenpaine
- vatsakipu
- selkäkipu
- luu- tai lihaskipu
- rintakipu tai epämukava tunne rinnassa
- muu kipu

- ärtyneisyys
- poikkeavat verikokeen tulokset (veren magnesium- ja kaliumpitoisuuden väheneminen, liian suuri sitraattipitoisuus tai veren valkosolujen määrän lisääntyminen)
- poikkeava sydämen rytmi
- katettrin tai pistoskohdan mustelma, verenvuoto tai kipu
- pistoskohdan reaktio
- mustelmat
- heitehuimaus, väsymys
- epämukava tunne päässä
- liikahikoilu
- flunssan kaltainen sairaus
- huulten turvotus
- kihelmöinti tai tunnottomuus käsissä, jaloissa tai suussa
- kuume
- ihottuma
- pernan suurentuminen, joka voi aiheuttaa kipua vasemman ylävatsan tai oikean olkapään alueella
- oksentelu

Solunsalpaajalääke

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee jokin seuraavista haittavaikutuksista solunsalpaajalääkkeen saamisen jälkeen. Ne ilmenevät yleensä muutamien ensimmäisten päivien ja viikkojen kuluessa solunsalpaajalääkkeen saamisesta, mutta ne voivat myös kehittyä paljon myöhemminkin.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Kipu oikealla ylävatsalla kylkiluiden alapuolella, silmien tai ihon keltaisuus, nopea painonnousu, käsien, jalkojen ja vatsan turvotus, ja hengitysvaikeudet. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta maksasairaudesta, jonka nimi on veno-okklusiivinen tauti.
- Pitkittänyt verenvuoto tai verenvuoto ilman vammaa, kuten nenäverenvuodot, ienverenvuoto tai emätinverenvuoto.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi, jos haittavaikutukset muodostuvat vaikea-asteisiksi tai vakaviksi.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä)

- vähäinen veren puna- ja valkosolujen pitoisuus, joskus yhdessä kuumeen kanssa
- tiettyjen entsyymien määrän lisääntyminen veressä, joka voi olla merkinä maksaongelmasta
- vähäinen verihiutaleiden pitoisuus, joka voi heikentää veren hyytymiskykyä
- epätavallinen karvojen lähtö tai harveneminen
- mahakipu, mahavaivat, ummetus, ripuli
- pahoinvointi, oksentelu
- kuume
- suukipu
- kurkun tulehdus
- veren kemialliset muutokset, jotka voivat olla merkinä matalasta kalsium-, kalium-, magnesium-, natrium- tai fosfaattipitoisuudesta, proteiinin vähenemisestä tai albumiinin vähenemisestä
- tummat läiskät iholla
- peräaukon alueen kipu
- nukkumisvaikeudet
- vähentynyt ruokahalu
- päänsärky

- väsymys
- ihon kutina

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yhdellä 10:stä henkilöstä)

- hengenvaarallinen tulehdusvaste infektiin sekä vähäinen veren valkosolujen määrä
- infektiot, jotka voivat aiheuttaa lämmön, vilun tai hikoilun tuntemuksia
- vatsan laajeneminen
- pernan suureneminen
- hengitysvaikeudet
- vatsakipu
- verenvuoto tai mustelmat
- verta virtsassa
- pieni repeämä peräaukkoa reunustavassa kudoksessa
- heitehuimaus, tai tasapainon puuttumisen tunne tai tunne siitä, että huone pyörii
- ahdistuneisuus
- positiivinen Aspergillus-testin tulos (sienen aiheuttama keuhkosairaus)
- sydämen sykkeen muutokset ja poikkeavuudet
- selkä-, luu-, iho- raaja-, peräaukko- tai lihaskipu
- närästys
- sappirakon tulehdus
- virtsakivet
- yskä
- epänormaali makutunto
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- kylmyyden tunne
- liiallinen veden määrä kehossa
- karvatuppien tulehdus tai infektio
- keuhkoista poistuvan ilman nopeuden väheneminen
- epämiellyttävä tunne vatsassa, johon liittyy pahoinvointia ja oksentelua
- ruoansulatuskanavan tulehdus
- iensairaus
- peräpukamat
- hikat
- matala verenpaine
- matala kehon lämpötila
- vähäinen veren happipitoisuus
- ihon ja silmien keltaisuus
- kurkunpään kipu
- energian puute
- suusta peräaukkoon kulkevan ruoansulatuskanavan limakalvojen kipu ja turvotus
- epäsäännölliset kuukautiset
- munasarjojen toiminnan heikentyminen
- ennenaikaiset vaihdevuodet
- iholla olevat täplät ihonalaisesta verenvuodosta johtuen
- ihon värimuutokset, läiskät, tai normaalista poikkeava tummuus tai vaaleus.
- nesteiden kertyminen keuhkoihin tai niiden ympärille
- ihon kuivuminen ja kutina
- huulten kuivuminen
- ihottuma, johon liittyy ihovaurioita, joskus märkiviä
- tulehtuneet ihovauriot
- ihon hankauma/naarmuuntuminen
- hikirauhasen häiriö
- verensiirtoon liittyvä reaktio

- painon lasku
- poikkeavat maksakokeiden tulokset
- solujen hemoglobiinipitoisuuden suureneminen
- veren magnesium-, kalsium-, kalium-, fosfaatti-, albumiini- tai natriumpitoisuuden väheneminen
- ylimääräinen kehossa oleva happamuus, jota munuaiset eivät poista
- veren valkosolujen määrän lisääntyminen tai väheneminen
- epäkypsien (ei täysin kehittyneiden) punaisten verisolujen vähäinen määrä
- veren proteiinimäärän lisääntyminen tai väheneminen
- naishormonien lisääntyminen
- testosteronipitoisuuden väheneminen

Zynteglo

Useimmat haittavaikutukset ilmenevät Zynteglo-hoidon aikana tai muutaman päivän sisällä hoidon/toimenpiteen jälkeen, mutta ne voivat ilmetä myöhemminkin. Kerro lääkärille välittömästi, jos haittavaikutukset muodostuvat vaikea-asteisiksi tai vakaviksi.

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yhdellä 10:stä henkilöstä)

- vähäinen verihiutaleiden pitoisuus, joka voi heikentää veren hyytymiskykyä
- hengenahdistus
- rintakipu, joka ei johdu sydämeen liittyvästä ongelmasta
- mahakipu
- punastuminen (ihon punoitus ja lämpimyys)
- jalkakipu

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zynteglo-valmisteen säilyttäminen

Nämä tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Koska asiaan perehtynyt lääkäri antaa tämän lääkkeen, hän vastaa lääkkeen oikeasta säilytyksestä sen käyttöä ennen ja käytön aikana, sekä sen asianmukaisesta hävittämisestä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksien etiketeissä ja infuusiopussien etiketeissä mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä $\leq -140^{\circ}\text{C}$:ssa enintään vuoden ajan. Älä sulata valmistetta, ennen kuin olet valmis käyttämään sen. Kun valmiste on sulatettu, säilytä huoneenlämpötilassa (20°C – 25°C) ja käytä 4 tunnin sisällä.

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja verisoluja. Käyttämätön lääke on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zynteglo sisältää

- Zynteglo-valmisteen vaikuttava aine koostuu omista veresi kantasoluista, jotka sisältävät toimivia kopioita beeta-globiini-geenistä, joka voidaan mitata veressäsi. Pitoisuus on $1.2-20 \times 10^6$ CD34⁺ -solua (veren kantasolua) millilitrassa.
- Muut aineet ovat liuos, jota käytetään jäädytettyjen solujen säilytykseen, sekä natriumkloridi. Ks. kohta 2 Zynteglo sisältää natriumia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zynteglo on kirkas tai hieman samea, väritön tai hieman keltainen tai vaaleanpunainen soludispersio, joka toimitetaan yhdessä tai useammassa kirkkaassa infuusiopussissa, joista jokainen on pakattu läpinäkyvään pussiin suljetun metallipakkauksen sisässä.

Nimesi ja syntymäaikasi sekä koodatut tiedot, joista sinut tunnistetaan potilaana, on tulostettu jokaisen infuusiopussin ja metallipakkauksen päälle.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Valmistaja

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Deutschland

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

Italia

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

France

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

Nederland

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

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

United Kingdom

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>, ja {kansallisen viranomaisen (hyperlinkki)} verkkosivulla>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Zynteglo lähetetään valmistuslaitoksesta infuusiokeskuksen säilytystiloihin kylmäsäilytyslaatikossa, joka voi sisältää useita metallikasetteja, jotka on tarkoitettu yhdelle potilaalle. Yksi metallikasetti sisältää yhden Zynteglo-infuusiopussin. Potilaalla voi olla useita infuusiopusseja. Infuusiopussit on säilytettävä metallikasettien sisäpuolella niiden sulatukseen ja käyttöön asti.

Varmista, että infuusiopusseihin on painettu teksti "Zynteglo". Varmista ennen infuusiota, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopusseissa ja metallikaseteissa olevia yksilöityjä potilastietoja. Pidä kirjaa kaikista infuusiopusseista ja varmista eräselosteen avulla, että minkään Zynteglo-infuusiopussin viimeinen käyttöpäivämäärä ei ole mennyt ohi.

Tarkista jokaisen infuusiopussin ehjyys ennen sulattamista ja infuusiota. Jos infuusiopussi on rikkoutunut, noudata paikallisia bioturvallisuusohjeita ja ota välittömästi yhteyttä myyntiluvan haltijaan bluebird bioon.

Zynteglo on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.

Sen jälkeen, kun olet irrottanut varovasti metallisen ulkopakkauksen, sulata jokainen infuusiopussi 37°C:ssa vesihauteessa tai kuivahauteessa noin 2–4 minuutin ajan. Älä sulata lääkevalmistetta liikaa. Älä jätä lääkevalmistetta valvomatta äläkä upota infuusioportteja veteen, jos lääkevalmiste sulatetaan vesihauteessa. Sulattamisen jälkeen sekoita lääkevalmiste kevyesti hieromalla infuusiopussia, kunnes kaikki sen sisältö on samanlaista. Paljasta infuusiopussin steriili portti repimällä pois portin peittävän suojakääre. Kytke infuusiopussi ja infusoi lääkevalmiste hoitolaitoksen normaalien soluterapiavalmisteita koskevien antotoimenpiteiden mukaisesti. Älä käytä letkunsisäistä verisuodatinta tai infuusiopumppua. Älä ota lääkevalmisteesta koenäytteitä, älä muuta äläkä säteilytä lääkevalmistetta.

Anna jokainen infuusiopussi laskimoinfusioneena alle 30 minuutin kuluessa. Mikäli useampi kuin yksi infuusiopussi on toimitettu, anna jokainen infuusiopussi kokonaan ennen seuraavan pussin sulattamista ja infusoimista.

Zynteglo-valmistetta ei saa jäädyttää uudelleen. Infusoi mahdollisimman pian ja viimeistään 4 tunnin kuluessa sulattamisesta.

Huuhtelee kaikki infuusiopussissa ja siihen yhteydessä olevissa letkuissa jäljellä oleva Zynteglo-valmiste vähintään 50 ml:lla 0,9 % natriumkloridiliuosta sen varmistamiseksi, että mahdollisimman monta solua infusoidaan potilaaseen.

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muunneltuja soluja. Paikallisia tämäntyyppisiä valmisteita koskevia bioturvallisuusohjeita on noudatettava.

Zynteglo-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on ryhdyttävä normaaleihin varotoimenpiteisiin (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja suojalaseja) mahdollisen tartuntavaarallisten sairauksien siirtymisen estämiseksi.

Työpinnat ja materiaali, jotka ovat mahdollisesti olleet kontaktissa Zynteglo-valmisteen kanssa, on puhdistettava viruksia tappavalla desinfektioaineella valmistajan ohjeiden mukaisesti. Käyttämättömät lääkevalmisteet tai jäte on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

LIITE IV
EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN
MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISESTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).