

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Zynteglo  $1,2-20 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifna.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1. Almenn lýsing

Erfðabreyttur samgena  $CD34^+$  frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur (haematopoietic stem cells [HSC]) sem gengist hafa undir veiruleiðslu (transduced) með lentiveirugenaferju (lentiviral vector [LVV]), sem kóðar fyrir  $\beta^{A-T87Q}$ -glóbín geninu.

### 2.2. Innihaldslýsing

Tilbúið lyf er í einum eða fleiri innrennslispokum sem innihalda ördreifna af  $1,2-20 \times 10^6$  frumum/ml dreifðum í verndandi frystilausn (cryopreservative solution). Hver innrennslispoki inniheldur um það bil 20 ml af Zynteglo.

Magnbundnar upplýsingar varðandi styrkleika,  $CD34^+$  frumur og skammt af lyfinu eru á upplýsingablaðinu um lotuna. Upplýsingablaðið um lotuna er innan á loki frystilátsins (cryoshipper) sem notað er til að flytja Zynteglo.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur inniheldur 391-1564 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifna.

Tær eða örlítið skýjuð, litlaus eða gul- eða bleikleit ördreifna.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1. Ábendingar

Zynteglo er ætlað til meðferðar fyrir sjúklinga 12 ára og eldri með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf (Transfusion-Dependent Thalassaemia [TDT]) sem ekki eru með  $\beta^0/\beta^0$  arfgerð og ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma á við en ættingi sem er paraður m.t.t. HLA (human leucocyte antigen), sem gæti verið gjafi blóðmyndandi stofnfruma er ekki til staðar (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### 4.2. Skammtar og lyfjagjöf

Læknir/læknar með reynslu af ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma og meðferð sjúklinga með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf eiga að hefja meðferð með Zynteglo á fullgildum meðferðarstað.

Sjúklingar eiga að innrita sig í skrá og þeim verður fylgt eftir til langs tíma samkvæmt skránni til þess að betri skilningur fái á langtímaöryggi og verkun Zynteglo.

### Skammtar

Ráðlagður lágmarksskammtur af Zynteglo er  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg. Í klínískum rannsóknum hafa skammtar allt að  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg verið gefnir. Ráðlagður lágmarksskammtur er sá sami fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri.

Zynteglo er ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4) og á aðeins að gefa einu sinni.

### *Tilfærsla (mobilisation) og blóðfrumuskiljun (apheresis)*

Sjúklingar þurfa að gangast undir tilfærslu blóðmyndandi stofnfrumna og síðan er framkvæmd blóðfrumuskiljun til að safna CD34<sup>+</sup> stofnfrumum til þess að framleiða lyfið (sjá lýsingu á meðferðaráætluninni fyrir tilfærslumeðferð sem notuð var í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Fjöldi CD34<sup>+</sup> frumna sem á að safna að lágmarki er  $12 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg. Ef lágmarksskammtur Zynteglo sem er  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg hefur ekki náðst við upphaflega framleiðslu lyfsins getur sjúklingurinn gengist undir eina eða fleiri viðbótarlotur af tilfærslu og blóðfrumuskiljun, með að minnsta kosti 14 daga millibili, til þess að ná fleiri frumum til aukinnar framleiðslu.

Þörf er á að eiga varabirgðir af CD34<sup>+</sup> stofnfrumum, að minnsta kosti  $1,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg (ef þeim er safnað með blóðfrumuskiljun) eða  $>1,0 \times 10^8$  TNC (total nucleated cells)/kg (ef þeim er safnað með beinmergstöku). Þessum frumum þarf að safna frá sjúklingnum og geyma í frystingu (cryopreserved) fram að beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð (myeloablative conditioning) og innrennslisgjöf Zynteglo. Varabirgðirnar gæti þurft að nota til úrlausnarmeðferðar ef: 1) Zynteglo verður fyrir skemmdum eftir að beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð hefst og áður en innrennslisgjöf Zynteglo fer fram, 2) frumkominn frumuígræðslubrestur (primary engraftment failure), eða 3) tap frumuígræðslu eftir innrennsli Zynteglo (sjá kafla 4.4).

### *Undirbúningur fyrir meðferð*

Meðferðarlæknir á að staðfesta að ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna henti sjúklingnum áður en beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Veita verður fulla beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð áður en Zynteglo er gefið með innrennsli (sjá lýsingu á beinmergseyðandi meðferðaráætluninni sem notuð var í klínískum rannsóknum í kafla 5.1). Mælt er með því að hemóglóbín (Hb) sjúklinga haldist  $\geq 11$  g/dl í 30 daga fyrir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð. Stöðva skal járnklófestingu að minnsta kosti 7 dögum fyrir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð við bláædateppu-sjúkdómi í lifur (veno-occlusive disease [VOD]). Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð við krömpum með tilliti til þess hvaða lyf er notað til beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar (sjá lýsingu á forvarnaráætluninni sem notuð er í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Ekki á að hefja beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð fyrr en tekið hefur verið á móti innrennslispokanum(-unum) sem innihalda skammtinum af Zynteglo til geymslu á sama stað og lyfjagjöfin fer fram og staðfest hefur verið að varabirgðir séu til.

### *Gjöf Zynteglo*

Sjá nákvæmar leiðbeiningar um gjöf Zynteglo og meðhöndlun í kaflanum Lyfjagjöf hér fyrir neðan og í kafla 6.6.

### *Eftir að Zynteglo hefur verið gefið*

Geisla skal allt blóð/blóðhluta sem þörf er á að gefa á fyrstu 3 mánuðunum eftir Zyntelgo innrennsli.

Nauðsynlegt getur verið að hefja aftur klóbindingu járns eftir innrennslisgjöf Zynteglo og skal gera það samkvæmt klínískum leiðbeiningum (sjá kafla 4.5 og 5.1). Nota má blóðtöku í stað klóbindingar járns þegar það á við.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Zynteglo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum >65 ára. Til að sjúklingur með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf fái meðferð með Zynteglo verður ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna að vera viðeigandi (sjá kafla 4.4). Ekki er þörf á aðlögun skammta.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Zynteglo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Meta skal sjúklinga með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi skilgreindrar sem kreatínínúthreinsun  $\leq 70$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til að tryggja að ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna sé viðeigandi. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Zynteglo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Meta skal sjúklinga með tilliti til skertrar lifrastarfsemi til að tryggja að ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna sé viðeigandi (sjá kafla 4.4). Ekki er þörf á aðlögun skammta.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Zynteglo hjá börnum <12 ára.

#### *Sjúklingar sem eru sermijákvæðir fyrir HIV (human immunodeficiency virus) eða HTLV (human T-lymphotropic virus)*

Zynteglo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með HIV-1, HIV-2, HTLV-1, eða HTLV-2. Nauðsynlegt er að sermispróf fyrir HIV sé neikvætt til þess að tryggja að hægt sé að taka við efni fyrir blóðfrumuskiljun til framleiðslu á Zynteglo. Ekki verður tekið við efni til blóðfrumuskiljunar og framleiðslu Zynteglo frá sjúklingum sem eru jákvæðir á HIV-prófi.

### Lyfjagjöf

Zynteglo er einungis til notkunar í bláæð (sjá nákvæmar upplýsingar um lyfjagjafarferlið í kafla 6.6).

Eftir að 4 daga beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð er lokið verða að líða að lágmarki 48 klukkustundir til útskolunar áður en Zynteglo er gefið með innrennslisgjöf.

Fyrir innrennslisgjöfina verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum upplýsingum um sjúklinginn sem eru á Zynteglo innrennslispokanum/pokunum. Einnig skal staðfesta að heildarfjöldi innrennslispoka sem á að gefa sé réttur samkvæmt upplýsingablaðinu um lotuna (sjá kafla 4.4).

Ljúka skal innrennslisgjöf Zynteglo eins fljótt og auðið er og eigi síðar en 4 klukkustundum eftir að lyfið hefur þiðnað. Gefa skal innihald hvers innrennslispoka á innan við 30 mínútum. Þegar um fleiri en einn innrennslispoka er að ræða verður að gefa innihald allra innrennslispokanna. Gefa skal allt rúmmál hvers innrennslispoka.

Fylgja skal venjubundnum leiðbeiningum um meðferð sjúklinga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eftir innrennslisgjöf Zynteglo.

### **4.3. Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efni / virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).

Fyrri genameðferð með blóðmyndandi stofnfrumum.

Íhuga verður frábendingar við tilfærslulyf og lyf til beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar.

#### **4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Rekjanleiki

Fylgja skal kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem eru að stofni til úr frumum.

##### Almennt

Hafa verður varnaðarorð og varúðarreglur við notkun tilfærslulyfjanna og lyfja til beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar í huga.

Sjúklingar sem fá meðferð með Zynteglo mega ekki að gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu nokkurn tíma í framtíðinni. Þessar upplýsingar koma fram á öryggiskorti fyrir sjúkling sem á að afhenda sjúklingnum eftir meðferð.

##### Áhætta í tengslum við ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf og ofhleðsla á járn.

Sjúklingar með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf fá ofhleðslu járn vegna síendurtekinnna gjafa rauðra blóðkorna sem getur leitt til skemmda í marklíffærum. Ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna með beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð á ekki við hjá sjúklingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem sýnt er að hafa verulega aukið magn járn í hjarta, þ.e. sjúklingar með T2\* hjarta <10 msek. samkvæmt segulómun (MRI). Framkvæma skal segulómun af lifur hjá öllum sjúklingum fyrir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð. Mælt er með því að hjá sjúklingum þar sem segulómun sýnir að járninnihald lifrar er  $\geq 15$  mg/g sé tekið vefjasýni úr lifur til nánara mats. Ef vefjasýni úr lifur sýnir bandvefsaukingu (bridging fibrosis), skorpulifur eða virka lifrabólgu er ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna með beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð ekki viðeigandi.

##### Hætta á æxlismyndun vegna innsetningar (insertional oncogenesis)

Í klínískum rannsóknum á Zynteglo hjá sjúklingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf hefur ekki verið tilkynnt um nein tilvik hvítblæðis eða mergæxlis. Ekki hefur verið tilkynnt um nein lentiveirugenaferju-miðlaðar stökkbreytingar vegna innsetningar (insertional mutagenesis) sem hafa leitt til æxlismyndunar. Engu að síður er fræðileg hættu á hvítblæði og mergæxli eftir meðferð með Zynteglo.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum árlega með tilliti til hvítblæðis og mergæxlis (þ.m.t. er heildartalning blóðkorna) í 15 ár eftir meðferð með Zynteglo. Ef hvítblæði eða mergæxli greinist hjá sjúklingi sem hefur fengið Zynteglo skal taka blóðsýni til greiningar á innlimunarstaðnum (integration site analysis [ISA]).

##### Sermifræðilegar prófanir

Alla sjúklinga skal prófa með tilliti til HIV-1/2 og HTLV-1/2 áður en tilfærsla og blóðfrumuskiljun hefst til þess að tryggja að blóðfrumuskiljunarefnið verði samþykkt til framleiðslu Zynteglo (sjá kafla 4.2).

##### Truflanir á HIV prófum

Mikilvægt er að taka fram að sjúklingar sem hafa fengið Zynteglo eru líklegir til að sýna jákvæða svörin á PCR-prófum fyrir HIV vegna lentiveirugenaferju forveiru innsetningar (LVV provirus

insertion), sem er fær um eftirmyndun sem leiðir til falskt jákvæðrar svörunar á prófi fyrir HIV. Því skal ekki skima fyrir HIV-sýkingu með PCR-prófi hjá sjúklingum sem hafa fengið Zynteglo.

#### Frumúgræðslubrestur samkvæmt mælingum á frumuúgræðslu daufkyrninga

Meðferð með Zynteglo felur í sér innrennslisgjöf og rótun CD34<sup>+</sup> blóðmyndandi stofnfrumna sem hefur verið erfðabreytt *utan líkamans* með lentiveirugenaferju. Í klínískum rannsóknum brást rótun í beinmerg ekki hjá neinum sjúklingum, samkvæmt mælingum á rótun daufkyrninga (N=42). Rótun daufkyrninga varð að miðgildi (lág., há.) á degi 19,5 (13, 38) eftir innrennslisgjöf lyfsins. Brestur á rótun daufkyrninga er áhætta til skamms tíma en getur mögulega orðið veruleg áhætta. Skilgreiningin er brestur á að ná heildarfjölda daufkyrninga  $\geq 500$  frumur/ $\mu$ l í 3 mælingum í röð, fengnum á mismunandi dögum fyrir 43. dag eftir Zynteglo innrennslisgjöf. Sjúklingum sem verða fyrir bresti á rótun daufkyrninga skal veita úrlausnarmeðferð með varabirgðunum (sjá kafla 4.2).

#### Seinkuð frumuúgræðsla blóðflagna

Frumuúgræðsla blóðflagna er skilgreind sem blóðflagnagildi  $\geq 20 \times 10^9/l$  í 3 mælingum í röð fengnum á mismunandi dögum eftir innrennslisgjöf Zynteglo, án blóðflagnagjafa síðustu 7 dagana fyrir matstímabilið og meðan á því stóð. Hjá sjúklingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem fengu meðferð með Zynteglo og náðu rótun blóðflagna náðist miðgildi (lág., há.) rötunar blóðflagna á degi 41,0 (19; 191) í klínískum rannsóknum (N=39). Engin fylgni kom fram milli tíðni blæðinga og seinkaðrar rötunar blóðflagna. Gera skal sjúklingum grein fyrir hættunni á blæðingum þar til blóðflagnabata hefur verið náð. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðflagnafæðar og blæðinga samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum. Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda samkvæmt lækisfræðilegu mati þar til rótun blóðflagna og blóðflagnabata hefur verið náð. Íhuga skal blóðkornatalningu og aðrar viðeigandi rannsóknir tafarlaust í hvert sinn sem klínísk einkenni sem benda til blæðingar koma fram.

#### Notkun lyfja gegn retróveirum og hýdroxýúrea

Sjúklingar eiga ekki að taka lyf gegn retróveirum eða hýdroxýúrea frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir tilfærslu þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennslisgjöf Zynteglo (sjá kafla 4.5). Ef sjúklingur þarf lyf gegn retróveirum eftir útsetningu fyrir HIV/HTLV, skal fresta því að hefja meðferð með Zynteglo þar til HIV Western blot og veirufjöldapróf hafa verið framkvæmd 6 mánuðum eftir útsetningu.

#### Natríum innihald

Lyfið inniheldur 391-1564 mg af natríum í hverjum skammti, sem samsvarar 20 til 78% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnuninni (WHO).

#### **4.5. Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Sjúklingar eiga ekki að taka lyf gegn retróveirum eða hýdroxýúrea frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir tilfærslu þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennslisgjöf Zynteglo (sjá kafla 4.4).

Lyfjamilliverkanir milli lyfja sem klóbinda járn og beinmergseyðandi lyfsins til undirbúningsmeðferðarinnar verður að hafa í huga. Hætta skal notkun lyfja sem klóbinda járn 7 dögum áður en undirbúningsmeðferð er hafin. Hafa verður samantektir á eiginleikum lyfs fyrir járnklóbindingarlyfið og lyfið fyrir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðina til hliðsjónar m.t.t. ráðlegginga varðandi samhliða gjöf CYP3A hvarfefna.

Sum lyf sem klóbinda járn eru mergbælandi. Eftir innrennslisgjöf Zynteglo skal forðast notkun lyfja sem klóbinda járn, í 6 mánuði. Ef þörf er á klóbindingu járn skal íhuga gjöf lyfja sem klóbinda járn en eru ekki mergbælandi (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er búist við að Zynteglo hafi milliverkanir við P-450 cýtókróm lifrarensíma eða lyfjaferjur.

Engin klínísk reynsla er fyrir hendi af notkun lyfja sem örva myndun rauðra blóðkorna hjá sjúklingum sem fá meðferð með Zynteglo.

Öryggi ónæmingar með lifandi bóluefnum á meðan á meðferð með Zynteglo stendur og eftir meðferð hefur ekki verið rannsakað.

#### **4.6. Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur sem geta átt börn/Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Upplýsingar um útsetningu fyrir lyfinu eru ófullnægjandi til að hægt sé að gefa nákvæmar ráðleggingar um tímalengd getnaðarvarnar eftir meðferð með Zynteglo. Konur á barneignaraldri og karlar sem eru færir um að geta barn verða að nota örugga getnaðarvörn (lykkju eða samsetningu hormónagetnaðarvarnar og sæðishindrandi getnaðarvarnar) frá upphafi tilfærslu og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir gjöf Zynteglo. Takið mið af samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem notað er til beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar varðandi þörf á að nota örugga getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá undirbúningsmeðferð.

##### Meðganga

Staðfesta verður að þungunarpróf á sermi sé neikvætt áður en tilfærsla er hafin og endurstaðfesta það fyrir upphaf undirbúningsmeðferðar og áður en lyfið er gefið.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um útsetningu á meðgöngu.

Rannsóknir á eiturverkunum Zynteglo á æxlun og þroska voru ekki gerðar. Ekki má nota Zynteglo á meðgöngu vegna beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar (sjá kafla 4.3). Ekki er þekkt hvort frumur í Zynteglo, sem hafa gengist undir veiruleiðslu, geti farið yfir til fösturs í leginu.

Ekkert tækifæri er til staðar fyrir dreifingu  $\beta^{A-T87Q}$ -globín gensins í kímlínufrumur eftir meðferð með Zynteglo. Því eru líkurnar á því að afkvæmi myndi hafa almenna tjáningu  $\beta^{A-T87Q}$ -globín gensins í líkamanum taldar hverfandi.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Zynteglo skilst út í brjóstamjólk. Áhrif Zynteglo á börn sem eru á brjósti mæðra sem fá lyfið hafa ekki verið rannsökuð.

Zynteglo má ekki gefa konum sem hafa barn á brjósti.

##### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Zynteglo á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

Upplýsingar um hættu á ófrjósemi eftir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð liggja fyrir. Því er ráðlagt að frysta sæði eða egg til varðveislu fyrir meðferð ef mögulegt er.

#### **4.7. Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Zynteglo hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8. Aukaverkanir

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi notkunar Zynteglo var metið hjá 42 sjúklingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf. Alvarlegasta aukaverkunin af völdum Zynteglo var blóðflagnafæð (2,4%). Vegna þess hve sjúklingahópurinn er fámennur og rannsóknarhóparnir litlir gefa aukaverkanirnar í töflunni hér fyrir neðan ekki fulla yfirsýn yfir gerð og tíðni aukaverkana.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), og algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

Í töflum 1, 2 og 3 eru listar yfir aukaverkanir af völdum tilfærslu/blóðfrumuskiljunar, beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar og Zynteglo, talið upp í sömu röð, sem komu fyrir í klínískum rannsóknum á Zynteglo hjá sjúklingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf.

**Tafla 1 Aukaverkanir af völdum tilfærslu/blóðfrumuskiljunar**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ( $\geq 10\%$ )	Algengar ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð	Miltisstækkun, hvítkornafjölgun
Efnaskipti og næring	Blóðkalsíumlækkun	Blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun
Geðræn vandamál		Geðshræring
Taugakerfi	Höfuðverkur, úttaugakvilli í skyntaugum	Sundl, óþægindi í höfði, húðskynstruflanir
Hjarta		Hjartaflökt
Æðar		Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Súrefnisskortur, blóðnasir
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst, þroti í vörum, kviðverkir, kviðverkir í efri hluta kviðar, dofi í munn,ni,
Húð og undirhúð		Útbrot, ofsvitnun
Stoðkerfi og bandvefur	Beinverkir	Bakverkur, óþægindi í stoðkerfi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Sótthiti, influensulík veikindi, óþægindi fyrir brjósti, brjóstverkur, viðbrögð á inndælingarstað, blæðing á holleggsstað, mar á holleggsstað, mar á inndælingarstað, þreyta, verkur fyrir brjósti ótengdur hjarta, verkur á holleggsstað, verkur á inndælingarstað, verkur á stungustað, verkir
Rannsóknaniðurstöður		Blóðmagnesiumlækkun
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Sítrateitrun, mar, verkir vegna aðgerðar



**Tafla 2 Aukaverkanir af völdum beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar**

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Mjög algengar (<math>\geq 10\%</math>)</b>	<b>Algengar (<math>\geq 1\%</math> - <math>&lt; 10\%</math>)</b>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt með daufkyrningafæð, altæk sýking, stafylókokkasýking, lungnabólga, sýking í neðri öndunarvegi, þvagfærasýking, slímhúðarsýking, húðbólga, sýking í leggöngum, graftarbólútbrot, hársliðursbólga, tannholdsbólga
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, blóðleysi	Eitilfrumnafæð, hvítkornafjölgun, stórkirningafækkun, daufkyrningafjölgun, hækkun á meðalþéttni hemóglóbíns í frumum
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, efnaskiptasýring, ofdreyri, þjúgur, blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðfosfatlækkun
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl, sinnuleysi, bragðskynstruflanir
Augu		Blæðing í augnslímhúð
Eyru og völundarhús		Svimi
Hjarta		Gáttatif
Æðar		Lágþrýstingur, margúll
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir, kokbólga	Súrefnisskortur, mæði, vökvi í fleiðruholi, hrygla, heilkenni hósta í efri öndunarvegi, hósti, verkur í barkakýli, hiksti
Meltingarfæri	Munnbólga, uppköst, ógleði, niðurgangur, blæðing úr tannholdi, hægðatregða, kviðverkir, bólga við endaparmsop	Endaparmsblæðing, magabólga, bólga í meltingarvegi, þaninn kviður, verkir í efri hluta kviðar, endaparmssprungu, meltingartruflanir, kyngingartregða, vélindabólga, gyllinæð, endaparmsverkur, varaþurrkur
Lifur og gall	Bláæðateppusjúkdómur í lifur, Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun bílirúbíns í blóði	Gallblöðrubólga, gallsteinar, lifrarstækkun, gula, hækkun transamínasa, hækkun gamma-glútamýltransferasa
Húð og undirhúð	Hármíssir, kláði, oflitun húðar	Depilblæðingar, flekkblæðing, verkur í húð, áþreifanlegur purpuri, depilblæðingar, útbreiddur kláði, purpuri, röskun á starfsemi svitakirtla, ofsakláði, húðþurrkur

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ( $\geq 10\%$ )	Algengar ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Stoðkerfi og bandvefur		Beinverkir, vöðvaverkir, verkur í útlím, bakverkur
Nýru og þvaggfæri		Blóð í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	Blæðing frá leggöngum	Eggjastokkabilun, óreglulegar tíðablæðingar, snemmbær tíðahvörf, hækkun á eggbússtýrihormóni (follicle stimulating hormone [FSH]) í blóði, testósterónlækkun í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti, þreyta	Slímhúðarbólga, bjúgur í andliti, lágur líkamshiti, kuldatilfinning, verkur, vefjapurrkur
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun CRP (C-reactive protein), jákvætt Aspergillus próf, blóðkalíumlækkun, þyngdartap, lækkun alkalísks fosfátasa í blóði, blóðmagnesiumlækkun, minnkuð útöndun (forced expiratory flow [FEF]), heildarprótein minnkað, lækkun albúmíns í blóði, netfrumnafækkun, lækkað prósentuhlutfall netfrumna
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf, húðfleiður

**Tafla 3 Aukaverkanir af völdum Zynteglo**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ( $\geq 10\%$ )	Algengar ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð
Æðar		Hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði
Meltingarfæri		Kviðverkir
Stoðkerfi og bandvefur		Verkur í útlím
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Verkur fyrir brjósti ótengdur hjarta

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Blæðingar*

Blæðingar eru mögulegur fylgikvilli blóðflagnafæðar í kjölfar mergeyðandi undirbúningsmeðferðar og meðferðar með Zynteglo. Eitt alvarlegt tilvik láprýstings kom fyrir vegna blóðnasa sem byrjuðu hjá sjúklingi 11 dögum eftir meðferð með Zynteglo. Engar aðrar alvarlegar blæðingar komu fyrir. Hætta er á blæðingum fram að rótun blóðflagna og hætta getur verið áfram til staðar eftir rótun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa áframhaldandi blóðflagnafæð.

Eftir rótun blóðflagna hélst blóðflagnafjöldi  $\geq 20 \times 10^9/l$  hjá öllum sjúklingum án blóðflagnagjafa. Miðgildi (lág., há.) tímalengdar blóðflagnafjölda  $\geq 50 \times 10^9/l$  án stuðnings var 52 (20, 268) dagar og  $\geq 100 \times 10^9/l$  var 63 (20, 1231) dagar. (Sjá leiðbeiningar um eftirlit með blóðflögum og meðhöndlun í kafla 4.4.)

## Bláæðateppusjúkdómur í lifur

Alvarleg tilvik bláæðateppusjúkdóms í lifur komu fyrir hjá 11,9% sjúklinga eftir mergeyðandi undirbúningsmeðferð, en 80% þessara sjúklinga fengu ekki forvarnarmeðferð gegn bláæðateppusjúkdómi. Allir sjúklingar sem fengu bláæðateppusjúkdóm fengu meðferð með defibrótíði og náðu bata. Sjúklingar sem fengu ekki forvarnarmeðferð gegn bláæðateppusjúkdómi virtust vera í aukinni hættu á að fá bláæðateppusjúkdóm. Sjúklingar með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf gætu verið í aukinni hættu á bláæðateppusjúkdómi eftir mergeyðandi undirbúningsmeðferð samanborið við aðra sjúklingahópa.

## Viðbrögð við innrennslisgjöf Zynteglo

Forlyfjagjöf gegn viðbrögðum við innrennslisgjöf var ákveðin af lækni. Viðbrögð sem tengdust innrennslisgjöf Zynteglo komu fyrir hjá 11,9% sjúklinga og komu fram á deginum sem Zynteglo var gefið með innrennslisgjöf. Í öllum tilvikum gengu viðbrögðin til baka. Aukaverkanirnar voru vægar og voru m.a. kviðverkir, hitakóf, mæði og brjóstverkur sem tengdist ekki hjarta og komu fram hjá 9,5%, 2,4%, 2,4%, og 2,4% sjúklinga, talið upp í sömu röð.

## Börn

Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum er tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana hjá unglíngum 12-17 ára svipuð og hjá fullorðnum að undanteknum bláæðateppusjúkdómi og sótthita sem voru algengari hjá unglíngum.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt **fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#).

## 4.9. Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum um ofskömmun Zynteglo.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1. Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

### Verkunarháttur

Zynteglo setur starfhæf eintök af breyttu  $\beta$ -glóbín geni inn í blóðmyndandi stofnfrumur sjúklingsins með veiruleiðslu samgena CD34<sup>+</sup> frumna með BB305 lentiveirugenaferju (BB305 LVV) og vinnur þannig á undirliggjandi erfðafræðilegri orsök sjúkdómsins. Eftir innrennslisgjöf Zynteglo munu CD34<sup>+</sup> blóðmyndandi stofnfrumur sem genið hefur verið ferjað inn í, róta sig í beinmergnum. Þær sérhæfast svo til þess að mynda rauð blóðkorn sem innihalda líffræðilega virkt  $\beta^{A-T87Q}$ -glóbín (umbreytt  $\beta$ -glóbín prótein) sem sameinast  $\alpha$ -glóbíni og myndar virkt  $\beta^{A-T87Q}$ -glóbín sem inniheldur hemóglóbín (HbA<sup>T87Q</sup>). Hægt er að mæla magn  $\beta^{A-T87Q}$ -glóbíns miðað við aðrar gerðir glóbína í blóðrásinni með háþrýstivökvaþblóðfrumuskiljun (high performance liquid chromatography).  $\beta^{A-T87Q}$ -glóbín tjáning er hönnuð til að leiðrétta  $\beta/\alpha$ -glóbín ójafnvægi í rauðkornaforverum (erythroid) sjúklinga með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf og getur mögulega aukið heildarhemóglóbín í eðlileg gildi þannig að sjúklingurinn verði ekki lengur háður blóðgjöfum. Eftir árangursríka rótun og þegar sjúklingurinn hefur náð því að verða óháður blóðgjöfum, er búist við að áhrif lyfsins séu ævilöng.

## Lyfhrif

Allir sjúklingar með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem voru með arfgerð non- $\beta^0/\beta^0$  og fengu Zynteglo og eftirfylgni í að minnsta kosti 3 mánaði mynduðu HbA<sup>T87Q</sup> (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=14, HGB-207; N=1, HGB-212). Hjá sjúklingum sem fengu eftirfylgni í að minnsta kosti 6 mánuði, jókst HbA<sup>T87Q</sup> yfirleitt jafnt og þétt eftir innrennslisgjöf Zynteglo og náði stöðugleika eftir um það bil 6 til 9 mánuði eftir innrennslisgjöf. Eftir 6 mánuði var miðgildi (lág., há.) HbA<sup>T87Q</sup> 4,90 (1,0; 9,6) g/dl í 1. og 2. stigs rannsóknunum (N=14, HGB-204 og HGB-205) og 9,49 (3,4; 10,6) g/dl í yfirstandandi 3. stigs rannsókninni (N=11, HGB-207).

HbA<sup>T87Q</sup> hélt almennt stöðugt í 24. mánuði og var miðgildi (lág., há.) 6,44 (1,1; 10,1) g/dl (N=14, HGB-204 og HGB-205), sem og við langtímaeftirfylgni í LTF-303, en það sýnir varanlega innlimun  $\beta^A$ -T87Q-glóbín gensins í blóðmyndandi stofnfrumur til langs tíma og stöðuga tjáningu  $\beta^A$ -T87Q-glóbín gensins í frumum í frumulínu rauðkornaforvera.

## Verkun

Verkun var byggð á 32 sjúklingum, fullorðnum og unglingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf og non- $\beta^0/\beta^0$  arfgerð sem fengu meðferð með Zynteglo (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) (sjá töflu 4). Aðeins fáir sjúklingar hafa verið teknir inn í klínísku rannsóknirnar sem eru með arfgerðir sem einkennast af lítilli eigin  $\beta$ -glóbín myndun sem er líkt svipgerð sjúklinga með  $\beta^0/\beta^0$  arfgerð, svo sem sjúklingar sem eru arfhreinir m.t.t. IVS-I-110 eða IVS-I-5.

**Tafla 4 Breytur við upphaf rannsóknar hjá non- $\beta^0/\beta^0$  sjúklingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem voru  $\geq 12$  ára og fengu meðferð með Zynteglo (rannsóknir HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212 og LTF-303)**

Rannsókn	Non- $\beta^0/\beta^0$ sjúklingar			
	Heildarfjöldi (unglingar)	Aldur miðgildi (lág., há.)	Rúmmál blóðgjafa fyrir meðferð (ml/kg/ár) miðgildi (lág., há.)	Fjöldi blóðgjafa á ári fyrir meðferð miðgildi (lág., há.)
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)

### Ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf

Sjúklingar voru skilgreindir sem blóðgjafa-háðir ef þeir höfðu sögu um blóðgjafir sem voru að minnsta kosti 100 ml/kg/ári af rauðum blóðkornum eða höfðu fengið  $\geq 8$  gjafir af rauðum blóðkornum á ári á síðastliðnum 2 árum fyrir inntöku í rannsóknina. Í klínísku rannsóknunum fengu sjúklingarnir að miðgildi (lág., há.) rúmmál rauðra blóðkorna sem var 175,7 (139, 251) ml/kg/ári og miðgildi (lág., há.) fjölda blóðgjafa 14,8 (10, 40) á ári.

Unglingar voru útilokaðir frá 3. stigs rannsóknunum ef þeir höfðu þekktan og aðgengilegan HLA-paraðan ættingja til gjafar blóðmyndandi stofnfrumna. Miðgildi (lág., há.) aldurs í rannsóknunum var 19,0 (12, 34) ár, 56,3% voru kvenkyns, 59,4% voru asísk og 40,6% hvít. Allir sjúklingarnir voru með Karnofsky frammistöðugildi  $\geq 80$  og flestir voru með frammistöðugildi 100 við upphaf rannsóknar. Hjarta T2\* í upphafi var  $>20$  msek. Miðgildi (lág., há.) ferritíns í sermi í

upphafi var 3778,7 (784, 22517) pmól/l og miðgildi (lág., há.) járnþéttni í lifur var 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

### *Tilfærsla og blóðfrumuskiljun*

Allir sjúklingarnir fengu G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) og plerixafór til að örva tilfærslu stofnfruma fyrir blóðfrumuskiljunaraðgerðina. Skipulagður skammtur af G-CSF var 10 µg/kg/dag hjá sjúklingum með milta og 5 µg/kg/dag hjá sjúklingum án milta. Skammtarnir voru gefnir á tilfærsludögum 1-5, að morgni. Skipulagður skammtur af plerixafóri var 0,24 mg/kg/dag á tilfærsludögum 4 og 5, að kvöldi. Ef þörf var á þriðja söfnunardegi, var gjöf plerixafórs og G-CSF framlengd yfir á dag 6. Skammtinn af G-CSF ætti að minnka um helming ef fjöldi hvíttra blóðkorna er  $>100 \times 10^9/l$  fyrir blóðfrumuskiljunardaginn. Hjá flestum sjúklingum var lágmarksfjöldi CD34<sup>+</sup> frumna til að framleiða Zynteglo safnað með 1 lotu af tilfærslu og blóðfrumuskiljun.

### *Undirbúningsmeðferð fyrir meðferðina*

Allir sjúklingar fengu fulla beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð með búsúlfani fyrir meðferð með Zynteglo. Skipulagður skammtur af búsúlfani var 3,2 mg/kg/dag hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára sem var gefinn með innrennsli í bláæð á 3 klukkustundum í 4 daga. Ráðlagt takmark AUC<sub>0-24 klst.</sub> var 3800-4500 µM\*min. Hjá sjúklingum 12-17 ára var skipulagður skammtur af búsúlfani 0,8 mg/kg og var hann gefinn með innrennsli í bláæð á 2 klukkustundum á 6 klukkustunda fresti, alls 16 skammtar. Ráðlagt takmark AUC<sub>0-6 klst.</sub> var 950-1125 µM\*min. Upplýsingar um viðeigandi aðferð til að ákvarða skammta á grundvelli líkamsþyngdar sjúklings voru fengnar úr samantekt á eiginleikum lyfs fyrir búsúlfan. Skammtar af búsúlfani voru aðlagðir eftir þörfum samkvæmt lyfjahvarfafræðilegu eftirliti.

Miðgildi (lág., há.) búsúlfan skammts var 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/dag (N=32). AUC<sub>0-24 klst.</sub> var mælt á 1. degi og upplýsingarnar nýttar fyrir skammtinn á 3. degi; miðgildi (lág., há.) áætlaðs daglegs AUC var 4417,0 (3030, 9087) µM\*min. (N=31). Allir sjúklingar með non-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> arfgerð fengu forvarnarmeðferð með fyrirbyggjandi krampastillandi lyfjum öðrum en fenýtóíni áður en búsúlfanmeðferð hófst. Fenýtóin var ekki notað til fyrirbyggjandi krampastillandi meðferðar vegna vel skilgreindrar örvunar þess á glútaþíon-S-transferasa og cýtókrómi P450 og meðfylgjandi aukinnar úthreinsunar búsúlfans sem og vegna viðtæks aðgengis að virkum krampastillandi lyfjum sem hafa ekki áhrif á umbrot búsúlfans.

Í HGB-207 og HGB-212 var samkvæmt viðurkenndum starfsaðferðum gefin forvarnarmeðferð gegn bláæðateppusjúkdómi í lifur (hepatic veno-occlusive disease [VOD])/hepatic sinusoidal obstruction syndrome [SOS]) með úrsódeoxýcholic sýru eða defibrótíð.

### *Gjöf Zynteglo*

Allir sjúklingar fengu skammt af Zynteglo sem var að miðgildi (lág., há.)  $7,80 \times 10^6$  (5,0; 19,4) CD34<sup>+</sup> frumur/kg með innrennslisgjöf í bláæð (N=32).

### *Eftir gjöf Zynteglo*

Alls fengu 28,6% sjúklinga (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207 og HGB-212) G-CSF innan 21. dags eftir innrennslisgjöf Zynteglo. Hins vegar var ekki mælt með notkun G-CSF í 21 dag eftir innrennslisgjöf Zynteglo í 3. stigs rannsóknunum.

### Rannsóknir HGB-204 og HGB-205

HGB-204 og HGB-205 voru 1. og 2. stigs opnar, eins arms, 24 mánaða rannsóknir sem tóku til 22 sjúklinga með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem fengu meðferð með Zynteglo (N=18, HGB-204; N=4, HGB-205). Þar af voru 14 sem höfðu non-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> arfgerð (N=10, HGB-204; N=4, HGB-205) og 8 höfðu β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> arfgerð í HGB-204. Allir sjúklingar luku HGB-204 og HGB-205 og skráðu sig í langtímaeftirfylgni í LTF-303 rannsókninni. Miðgildi (lág., há.) tímalengdar eftirfylgni var 40,48 (29,3; 58,6) mánuðir. Allir sjúklingarnir voru á lífi við síðustu eftirfylgni.

Aðalendapunkturinn var að ná því að verða óháður blóðgjöfum (transfusion independence [TI]) innan 24 mánaða, sem var skilgreint sem meðalþyngd Hb  $\geq 9$  g/dl án gjafar rauðra blóðkorna í  $\geq 12$  mánuði samfellt á einhverjum tíma meðan á rannsókninni stóð, eftir innrennslisgjöf Zynteglo. Af sjúklingunum sem voru með non- $\beta^0/\beta^0$  arfgerð, náðu 11/14 (78,6%; 95% CI 49,2%-95,3%) því að verða óháðir blóðgjöfum innan 24 mánaða (tafla 5). Meðal þessara 11 sjúklinga var miðgildi (lág., há.) þyngdar hemóglóbíns meðan þeir voru óháðir blóðgjöfum að meðaltali 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (tafla 5).

Allir sjúklingar sem hafa náð að verða óháðir blóðgjöfum á einhverjum tíma eru enn óháðir blóðgjöfum eftir 30 mánuði og var lág., há. tímalengdar þess að vera óháður blóðgjöfum 21,2+; 56,3+ mánuðir (N=11). Eftir innrennslisgjöf Zynteglo var miðgildi (lág., há.) tímans frá síðustu gjöf rauðra blóðkorna 0,46 (0,2; 5,8) mánuðir.

Hjá þeim 3 sjúklingum sem ekki náðu að verða óháðir blóðgjöfum minnkaði rúmmál blóðgjafa sem þörf var á um 100%, 86,9% og 26,8% og tíðni blóðgjafa lækkaði um 100%, 85,3% og 20,7% frá komu þeirra í 6. mánuði fram til komu í 24. mánuði samanborið við gjafir rauðra blóðkorna sem þeir fengu fyrir rannsóknina.

Miðgildi (lág., há.) heildarhemóglóbíns í 6. mánuði hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið blóðgjöf undangengna 60 daga var 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N=11). Heildarhemóglóbín hélst stöðugt í 24. mánuði með miðgildi (lág., há.) 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N=12) og í 36. mánuði með miðgildi (lág., há.) 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (N=11).

Eftir innrennslisgjöf Zynteglo var það læknisins að taka ákvarðanir varðandi meðhöndlun járngrilda sjúklingsins. Allir sjúklingar í HGB-204 hófu aftur klóbindingu járn og halda áfram að nota lyf til að klóbinda járn. Einn sjúklingur í HGB-205 hóf aftur klóbindingu járn og heldur áfram að nota lyf til að klóbinda járn. Þrír sjúklingar í HGB-205 hófu blóðtökur.

Hjá sjúklingum sem náðu að verða óháðir blóðgjöfum 48 mánuðum eftir innrennslisgjöf Zynteglo var lækkun miðgildis (lám., há.) ferrítíngilda í sermi frá upphafsgildi 75,02% (39,2; 84,8) (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205). Miðgildi minnkunar á járninnihaldi lifrar frá upphafsgildi var 67,14%, á bilinu 83,3% lækkun til 269,2% hækkun (N=3, HGB-204; N=2, HGB-205).

### Rannsóknir HGB-207 og HGB-212

HGB-207 og HGB-212 eru yfirstandandi 3. stigs, opnar, eins arms, 24 mánaða rannsóknir sem ætlunin er að taki til um það bil 39 fullorðinna einstaklinga, unglunga og barna með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf (N=23, HGB-207; N=16, HGB-212), og þar af eru 29 með non- $\beta^0/\beta^0$  arfgerð (N=23, HGB-207; N=6, HGB-212) og 10 með  $\beta^0/\beta^0$  arfgerð í HGB-212. Þessar rannsóknir eru framkvæmdar með endurbættri veiruleiðslu samanborið við 1. og 2. stigs rannsóknir, sem leiðir til aukins meðalfjölda virkra eintaka af aðflutta geninu ( $\beta^A\text{-T87Q}$ -glóbíni) sem er innlimað í samgena CD34<sup>+</sup> frumurnar. Átján fullorðnir einstaklingar og unglingar með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf með non- $\beta^0/\beta^0$  arfgerð hafa fengið meðferð með Zynteglo í 3. stigs rannsóknnum (N=15, HGB-207; N=3, HGB-212) og miðgildi (lág., há.) tímalengdar eftirfylgni með þeim var 10,0 (1,3; 22,2) mánuðir. Allir sjúklingarnir voru á lífi við síðustu eftirfylgni.

Aðalendapunkturinn var að ná því að verða óháður blóðgjöfum innan 24 mánaða, sem var skilgreint sem meðalþyngd Hb  $\geq 9$  g/dl án gjafar rauðra blóðkorna í  $\geq 12$  mánuði samfellt á einhverjum tíma meðan á rannsókninni stóð, eftir innrennslisgjöf Zynteglo. Fimm sjúklingar eru hæfir til mats á því hvort þeir séu orðnir óháðir blóðgjöfum. Af þeim voru 4/5 (80,0%, 95% CI 28,4-99,5%) óháðir blóðgjöfum við síðustu eftirfylgni. Hjá þessum 4 sjúklingum var miðgildi (lág., há.) meðalþyngdar hemóglóbíns þegar þeir voru óháðir blóðgjöfum 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (tafla 5).

Allir sjúklingar sem náðu að verða óháðir blóðgjöfum hafa haldist óháðir blóðgjöfum með lág., há. tímalengd þess að vera óháður blóðgjöfum 12,0+; 18,2+ mánuðir (N=4). Miðgildi (lág., há.) tímans frá síðustu gjöf rauðra blóðkorna var 0,95 (0,5; 1,1) mánuðir eftir innrennslisgjöf Zynteglo.

Hjá eina sjúklingnum sem náði ekki að verða óháður blóðgjöfum, sást 75,8% minnkun á rúmmáli blóðgjafa sem þörf var á og 74,9% lækkun á tíðni blóðgjafa frá útskrift af sjúkrahúsi fram að síðustu komu í rannsókn samanborið við gjafir rauðra blóðkorna fyrir rannsókn.

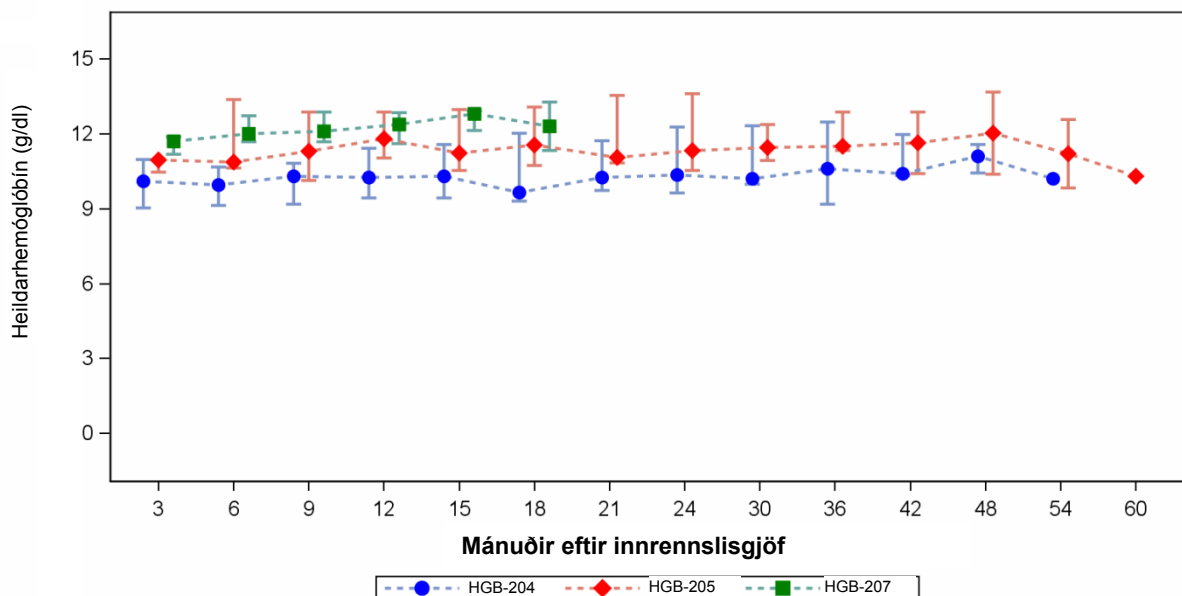
Miðgildi (lág., há.) heildarhemóglóbíns eftir 6 mánuði hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið blóðgjöf í 60 daga þar á undan var 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (N=11).

Eftir innrennslisgjöf Zynteglo var það læknisins að taka ákvarðanir varðandi klóbindingu járns hjá sjúklingum. Af þeim 11 sjúklingum sem fylgt var eftir í að minnsta kosti 6 mánuði eftir innrennslisgjöf Zynteglo voru 6 sjúklingar sem hófu ekki klóbindingu járns aftur og ekki var tekið blóð hjá, 3 sjúklingar hófu aftur klóbindingu járns og hjá 2 sjúklingum var tekið blóð til að lækka járnildi.

Könnunargreining var gerð á beinmerg til að staðfesta bata rauðkornarangmyndunar (dyserythropoiesis), sem er lífeðlisfræðilega sérkennandi grundvallareinkenni ættgens beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf. Vefjasýni úr beinmerg sem tekin voru fyrir meðferð voru í samræmi við greiningu á ættgengu beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf, þ.m.t. lágt hlutfall mergfrumna/rauðkorna (N=15, HGB-207), sem endurspeglar offjölgun rauðkorna. Hjá 8 sjúklingum sem fengu nægilega langa eftirfylgni meðan þeir voru í rannsókninni til þess að ná 12 mánaða eftirfylgni með mati á beinmerg jókst hlutfall mergfrumna/rauðkorna hjá 7 sjúklingum frá því að vera á bilinu 0,1 til 0,5 í upphafi í að vera á bilinu 0,6 til 1,9 um það bil 12 mánuðum eftir innrennslisgjöf Zynteglo, sem bendir til þess að Zynteglo bæti rauðkornamyndun hjá sjúklingum með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf.

### Heildarniðurstöður

**Mynd 1** Miðgildi heildarhemóglóbíns yfir tíma hjá sjúklingum með non- $\beta^0/\beta^0$  ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem fengu meðferð með Zynteglo og hafa orðið óháðir blóðgjöfum (rannsóknir HGB-204, HGB-205, HGB-207 og LTF-303)



	Fjöldi sjúklinga													
	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								

Stikurnar sýna fjórðungaspannir.

**Tafla 5 Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með non-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup> ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem fengu meðferð með Zynteglo (rannsóknir HGB-204, HGB-205, HGB-207 og LTF-303)**

HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) eftir 6 mánuði n miðgildi (lág., há.)	HbA <sup>T87Q</sup> (g/dl) eftir 24 mánn. n miðgildi (lág., há.)	Hb (g/dl) eftir 6 mánn.* n miðgildi (lág., há.)	Hb (g/dl) eftir 24 mánn.* n miðgildi (lág., há.)	TI** n/N <sup>^</sup> (%) [95% CI]	WA Hb meðan á TI stóð (g/dL) n miðgildi (lág., há.)	Tímalengd TI (mánn.) n miðgildi (lág., há.)
<b>Rannsókn HGB-205</b>						
4 7,543 (4,94; 9,59)	4 8,147 (6,72; 10,13)	4 10,73 (7,6; 13,4)	4 10,91 (8,8; 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4; 99,4]	3 11,30 (10,5; 13,0)	3 NR (34,9+; 56,3+)
<b>Rannsókn HGB-204</b>						
10 4,153 (1,03; 8,52)	10 5,418 (1,10; 9,60)	7 9,20 (7,7; 13,3)	8 10,35 (9,1; 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4; 97,5]	8 10,27 (9,3; 13,2)	8 NR (21,2+; 45,3+)
<b>Rannsókn HGB-207</b>						
11 9,494 (3,35; 10,60)	NA***	11 11,90 (8,4; 13,3)	NA***	4/5 (80,0%) [28,4; 99,5]	4 12,42 (11,5; 12,6)	4 NR (12,0+; 18,2+)

\*Sjúklingar sem hafa ekki fengið blóðgjöf á undangengnum 60 dögum.

\*\*Hlutfall þeirra sem urðu óháðir blóðgjöfum (transfusion independence [TI]): meðalþyngd

Hb ≥9 g/dl án gjafar rauðra blóðkorna í ≥12 mánuði samfellt á einhverjum tíma meðan á rannsókninni stóð, eftir innrennslisgjöf lyfsins.

\*\*\*Engir sjúklingar eru matshæfir eins og er fyrir þessa endapunkta.

<sup>^</sup>N merkir heildarfjöldi sjúklinga sem eru hæfir til mats á því hvort þeir séu óháðir blóðgjöfum, skilgreindum sem sjúklingum sem hafa lokið sinni frumrannsókn (parent study) (þ.e. 24 mánaða eftirfylgni) eða eru orðnir óháðir blóðgjöfum, eða munu ekki ná því að verða óháðir blóðgjöfum í sinni frumrannsókn.

NR = Náðist ekki (not reached). NA = Á ekki við. Hb = heildarhemóglóbín. WA Hb = meðalþyngd hemóglóbíns (weighted average Hb).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zynteglo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við ættgengu beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2. Lyfjahvörf

Zynteglo er lyf sem felur í sér samgena genameðferð og inniheldur samgena frumur sem hefur verið erfðabreytt *utan líkamans*. Eðli Zynteglo er þannig að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum, frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi eiga ekki við.

## 5.3. Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á stökkbreytingarvaldandi áhrifum, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.



Lyfjafræðileg og eiturefnafræðileg áhrif sem og eiturverkanir á erfðaeefni af völdum BB305 lentiveirugenaferjunnar sem notuð var til veiruleiðslu við framleiðslu Zynteglo voru metnar *in vitro* og *in vivo*. Próf á ódauðleika (*in vitro* immortalisation [IVIM]) sem var framkvæmt *in vitro* á beinmergsfrumum úr músum sem gengust undir veiruleiðslu með BB305 lentiveirugenaferju sýndi að möguleg stökkbreytingarvaldandi áhrif voru í lágmarki (Hæfigildi [Fitness Score]  $\approx 0,1 \times 10^{-4}$ ). Greining á innsetningarstað á beinmergsfrumum úr músum og CD34<sup>+</sup> blóðmyndandi stofnfrumum úr mönnum sem höfðu gengist undir veiruleiðslu fyrir ígræðslu sýndi enga eflingu innsetningar í eða nálægt krabbameins-tengdum genum. Rannsókn á lyfjafræði, lífdreifingu, eiturverkunum og eiturverkunum á erfðaeefni var gerð með músalíkani fyrir ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf. Í þessari rannsókn kom ekkert fram sem benti til eiturverkana, eiturverkana á erfðaeefni eða æxlisvaldandi áhrifa í tengslum við innlimun BB305 lentiveirugenaferjunnar og engar eiturverkanir komu fram í tengslum við myndun  $\beta^{A-T87Q}$ -glóbíns. Greining á innlimunarstað í beinmergsfrumum eftir ígræðslu sýndi enga tilhneigingu til innlimunar fremur (preferred integration) í nálægð við eða innan gena sem klínískt tengjast (á við um gamma gamma retróveirufurju) annaðhvort ríkjandi klóni eða hvítblæði og ekkert kom fram sem bendi til ríkjandi klóns. Viðbótarrannsóknir með CD34<sup>+</sup> blóðmyndandi stofnfrumum úr mönnum sem gefnar voru ónæmisskertum músum sem höfðu gengist undir mergeyðingu sýndu engar eiturverkanir, æxlismyndandi áhrif eða eiturverkanir á erfðaeefni.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1. Hjálparefni

Cryostor CS5  
Natríumklóríð

### 6.2. Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3. Geymsluþol

Frosið: 1 ár við  $\leq -140^{\circ}\text{C}$ .

Eftir að lyfið hefur þiðnað: Að hámarki 4 klukkustundir við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ).

### 6.4. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  þar til komið er að því að þíða lyfið upp og gefa það.

Geymið innrennslispokann/pokana í málmhulstrinu/hulstrunum.

Má ekki frýsta aftur eftir að lyfið hefur þiðnað.

### 6.5. Gerð fláts og innihald

20 ml innrennslispoki/pokar úr flúor-etýlenprópýleni sem hverjum er pakkað í gegnsæjan posa innan í málmhulstri.

Zynteglo er flutt frá framleiðslustaðnum til geymslu á staðnum þar sem það verður gefið með innrennslisgjöf, í frystiiláti til flutnings, sem getur innihaldið mörg málmhulstur sem ætluð eru einum sjúklingi. Hvert málmhulstur inniheldur einn innrennslispoka af Zynteglo. Sjúklingur getur átt marga innrennslispoka.

### 6.6. Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Geislun gæti valdið óvirkjun lyfsins.

*Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

- Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Zynteglo eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífðarfatnað og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.

*Undirbúningur fyrir innrennslisgjöfina*

- Takið hvert málmhulstur úr fljótandi köfnunarefninu sem þau eru geymd í og takið hvern innrennslispoka úr málmhulstrinu.
- Staðfestið að Zynteglo sé prentað á innrennslispokann/innrennslispokana.
- Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum auðkennisupplýsingum sjúklings sem fram koma á Zynteglo innrennslispokanum/innrennslispokunum. Ekki gefa Zynteglo innrennslisgjöfina ef upplýsingarnar á sérstaka sjúklinga-merkimiðanum sem er á innrennslispokanum passa ekki við sjúklinginn sem á að fá lyfið.
- Gangið úr skugga um að allir innrennslispokarnir séu til staðar og staðfestið að hver og einn innrennslispoki sé ekki útrunninn samkvæmt fyrningardagsetningunni með því að nota meðfylgjandi upplýsingablað um lotuna.
- Skoða skal hvern og einn innrennslispoka með tilliti til skemmda, áður en lyfið er þítt upp og gefið með innrennslí. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skaða skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum og hafa samband við bluebird bio án tafar.

*Lyfið látið þiðna og lyfjagjöf*

- Zynteglo er látið þiðna við 37°C í vatnsbaði eða þurrbaði. Hver innrennslispoki þiðnar á um það bil 2 til 4 mínútur. Ekki má ofþiða (overthaw) lyfið. Ekki skilja lyfið eftir án eftirlits og ekki sökkva innrennslisgjöfunum í vatn ef lyfið er látið þiðna í vatnsbaði.
- Eftir að lyfið hefur þiðnað á að blanda lyfið varlega með því að nudda innrennslispokann þar til allt innihaldið er einsleitt. Rífið hlífðarfilmuna sem hylur innrennslisgjöfið á innrennslispokanum af og þá kemur dauðhreinsað tengið í ljós.
- Tengið innrennslispokann með lyfinu og gefið með innrennslí samkvæmt venjubundnu verklagi viðkomandi staðar fyrir gjöf lyfja til frumumeðferðar. Notið hvorki slöngusíu fyrir blóð né innrennslisdælu.
- Ekki taka sýni úr, breyta eða geisla lyfið.
- Gefið hvern innrennslispoka af Zynteglo með innrennslisgjöf í bláæð á innan við 30 mínútum. Ef um er að ræða fleiri en einn innrennslispoka skal ljúka gjöf hvers innrennslispoka fullkomlega áður en farið er að þiða upp og gefa næsta poka með innrennslisgjöf.
- Gefið Zynteglo með innrennslisgjöf eins fljótt og auðið er og eigi síðar en 4 klukkustundum eftir að lyfið hefur þiðnað. Skolið allt það Zynteglo sem eftir er í innrennslispokanum og öllum slöngum í tengslum við hann með að minnsta kosti 50 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og mögulegt er.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera við förgun lyfsins

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi varðandi lyfjaleifar og úrgang. Allt sem komist hefur í snertingu við Zynteglo (föst efni og vökva) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um líföryggi.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

Holland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/19/1367/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> <og á vef {heiti lyfjastofnunar aðildarlands (vefslóð)}>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
ÞÝSKALAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
ÞÝSKALAND

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Zynteglo fer á markað í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi við þar til bær yfirvöld um innihald og uppsetningu fræðsluefnis, áætlun um framkvæmd dreifingar, þ.m.t. samskiptaleiðir, fyrirkomulag dreifingar og allt annað sem lítur að dreifingaráætluninni.

Markmið áætlunar um fræðslu og fyrirkomulag dreifingar er að veita upplýsingar um örugga notkun Zynteglo.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Zynteglo er markaðssett, hafi allt heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi, dreifi og/eða noti Zynteglo hafið aðgang að/fái afhentar eftirfarandi fræðslupakka sem dreifa á eftri faglegum leiðum:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga
- **Fræðsluefnið fyrir lækna** skal innihalda:
  - Samantekt á eiginleikum lyfs
  - Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
  - Leiðbeiningar um meðhöndlun og aðferð við lyfjagjöf
- **Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:
  - Varnaðarorð og varúðarreglur fyrir tilfærslulyfið og mergeyðandi undirbúningslyfið verður að hafa í huga.
  - Meðferð með Zynteglo í klínískum rannsóknum tengdist seinkaðri rótun (engraftment) blóðflagna. Engin fylgni kom fram milli tíðni blæðinga sem aukaverkunar og tímans fram að rótun blóðflagna. Gera verður varúðarráðstafanir varðandi blæðingar sem afleiðingar af blóðflagnafæð. Gera verður sjúklingum grein fyrir hættunni á blæðingum sem ekki er auðvelt að greina, svo sem innvortis blæðingum.
  - Meðferð með Zynteglo er fræðilega tengd hættu á stökkbreytingum vegna innsetninga í erfðaeefni, sem mögulega geta leitt til myndunar illkynja sjúkóma. Greina verður öllum sjúklingum frá einkennum hvítblæðis og að þeir verði að leita til læknis án tafar ef slík einkenni eru til staðar.
  - Nauðsynlegt er að sermispróf fyrir HIV sé neikvætt til þess að tryggja að tekið verði á móti afurð til blóðfrumuskilunar fyrir framleiðslu Zynteglo.
  - Möguleg hættu á tapi á svörun við genameðferð getur leitt til þess að sjúklingurinn verði aftur háður blóðgjöfum eða að sjúklingur sem enn var háður blóðgjöfum þurfi auknar blóðgjafir.
  - Allir sjúklingar eiga að vera undir árlegu eftirliti með heildartalningu blóðkorna til að greina hvítblæði/mergæxli og með heildarhemóglóbíni til að fylgjast með því að verkun viðhaldist.
  - Möguleg skammtímaáhætta af meðferð með Zynteglo felur í sér frumuígræðslubrest sem meðhöndla skal með því að gefa varabirgðir af frumum.
  - Þörfina á því að útskýra og tryggja að sjúklingarnir skilji:
    - mögulega áhættu af meðferð með Zynteglo
    - einkenni hvítblæðis/mergæxlis og hvað þeim ber að gera
    - innihald leiðbeininga fyrir sjúklinga
    - þörfina á að hafa öryggiskort fyrir sjúklinga ávallt meðferðis og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum
    - þátttökuna í skrá fyrir lyfið (drug product Registry)
  - Umfang skráarinnar og hvernig á að skrá sjúklinga
- **Leiðbeiningarnar um meðhöndlun og aðferð við lyfjagjöf fyrir heilbrigðisstarfsmenn** eiga að innihalda eftirfarandi:
  - Fyriræmi um hvernig á að taka á móti og geyma Zynteglo og hvernig á að sannprófa Zynteglo fyrir innrennslisgjöf
  - Fyriræmi um hvernig á að þíða upp Zynteglo
  - Fyriræmi um hlífðarbúnað og viðbrögð ef lyfið hellist niður.
- **Upplýsingapakki fyrir sjúklinga á að innihalda:**
  - Fylgiseðil lyfsins
  - Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila
  - Öryggiskort sjúklings

- **Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila** eiga að innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:
  - Meðferð með Zynteglo er tengist fræðilega hættunni á myndun illkynja sjúkdóms. Einkenni hvítblæðis og þörfina fyrir bráða læknishjálp ef þessi einkenni eru til staðar.
  - Öryggiskort fyrir sjúkling of þörfina á að hafa það ávallt meðferðis og láta alla heilbrigðisstarfsmenn sem þeir fá meðferð hjá vita að þeir hafi fengið meðferð með Zynteglo.
  - Mögulega hættu á tapi á svörum við genameðferð og það geti leitt til þess að þeir verði aftur háðir blóðgjöfum eða að þörf fyrir blóðgjafir aukist hjá sjúklingum sem voru enn háðir blóðgjöfum.
  - Mikilvægi árlegs eftirlits.
  - Hætta getur verið á seinkun rótunar (engraftment) blóðflagna í tengslum við meðferð með Zynteglo sem gæti leitt til aukinnar hættu á blæðingum.
  - Einkenni blæðinga og þörfina fyrir að hafa samband við lækni ef einhver einkenni um óvenjulegar eða langvarandi blæðingar eða einhver önnur mikilvæg einkenni eru til staðar.
  - Þátttöku í skrá fyrir lyfið.
  
- **Öryggiskort sjúklings** á að innihalda eftirfarandi lykilatekni:
  - Upplýsingar um hættuna á seinkun rótunar blóðflagna, sem hugsanlega getur leitt til blæðinga og um fræðilega hættu.
  - Yfirlýsingu um að sjúklingurinn hafi fengið genameðferð og megi ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.
  - Yfirlýsingu um að sjúklingurinn hafi fengið meðferð með Zynteglo, þ.m.t. lotunúmer og meðferðardagsetningu/-ar.
  - Nákvæmar upplýsingar um tilkynningu aukaverkana.
  - Upplýsingar um mögulega falskt jákvæða niðurstöðu á ákveðnum HIV-prófum sem notuð eru, vegna Zynteglo.
  - Upplýsingar um hvar/hvernig hægt er að ná í heilbrigðisstarfsmann sem getur tekið við nánari upplýsingum.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Zynteglo er sett á markað, sé kerfi sem beinist að því að hafa stjórn á dreifingu Zynteglo umfram þá stjórnnum sem tryggð er með hefðbundnum aðgerðum til að lágmarka áhættu. Uppfylla þarf eftirfarandi skilyrði fyrir ávísun, framleiðslu, afgreiðslu og notkun lyfsins:

- Zynteglo verður einungis fáanlegt gegnum fullgilda bluebird bio meðferðarstaði til þess að tryggja rekjanleika frumna sjúklingsins og framleidda lyfsins milli meðferðarsjúkrahúss og framleiðslustaðar. Val meðferðarstaðanna fer fram í samráði við heilbrigðisyfirvöld í viðkomandi aðildarríki eftir því sem við á.
  
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Til þess að staðfesta enn betur að inntökuskilyrði séu viðeigandi skal markaðsleyfishafinn endurmeta inntökuskilyrði varðandi eiginleika sem tengjast prófum á virkni samkvæmt upplýsingum um lokasamþykkt og klínískum rannsóknum eftir 6 mánaða eftirfylgni hjá 20 sjúklingum sem fengið hafa meðferð með lotum sem voru framleiddar eftir útgáfu markaðsleyfis.</p>	<p>Bráðabirgðaniðurstöður: við hverja árlega endurnýjun</p> <p>Þegar 20 sjúklingar hafa fengið meðferð og 6 mánaða eftirfylgni</p>
<p>Rannsókn á öryggi og verkun án inngríps, eftir útgáfu markaðsleyfis: Til að lýsa enn frekar og setja í samhengi öryggi og verkun Zynvelgo til lengri tíma hjá sjúklingum 12 ára og eldri með beta-dvergkornablóðleysi hjá blóðgjöf (TDT), sem ekki eru með <math>\beta^0/\beta^0</math> arfgerð, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og leggja fram niðurstöður rannsóknar sem byggir á upplýsingum fengnum úr skrá fyrir lyfið (REG-501) og nota upplýsingar um sjúklinga sem fengið hafa meðferð með blóðgjöfum og/eða sjúklinga sem fengið hafa HLA-paraða ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna sem fengnar eru úr stofnaðri Evrópuskrá, sem viðmiðunarhóp.</p>	<p>Skil á rannsóknaráætlun: Febrúar 2020</p> <p>Bráðabirgðaniðurstöður: - við hverja árlega endurnýjun - Des. 2024 - Des. 2034</p> <p>Lokaniðurstöður: Síðasti ársfjórðungur 2039</p>

#### E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:



<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Til þess að staðfesta öryggi og verkun Zynteglo hjá sjúklingum 12 ára og eldri með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem ekki eru með $\beta^0/\beta^0$ arfgerð, skal markaðsleyfishafinn leggja fram bráðabirgðagögn og lokagögn fyrir rannsókn HGB-207	Bráðabirgðaniðurstöður: við hverja árlega endurnýjun  Lokaniðurstöður: Desember 2021
Til þess að staðfesta öryggi og verkun Zynteglo hjá sjúklingum 12 ára og eldri með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem ekki eru með $\beta^0/\beta^0$ arfgerð, skal markaðsleyfishafinn leggja fram bráðabirgðagögn og lokagögn frá sjúklingum með alvarlega $\beta^0/\beta^0$ arfgerð svo sem IVS-I-110 sem er tekið með í rannsókn HGB-212.	Bráðabirgðaniðurstöður: við hverja árlega endurnýjun  Lokaniðurstöður: Desember 2021
Til þess að staðfesta öryggi og verkun Zynteglo hjá sjúklingum 12 ára og eldri með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf sem ekki eru með $\beta^0/\beta^0$ arfgerð, skal markaðsleyfishafinn leggja fram bráðabirgðagögn og niðurstöður 5 ára eftirfylgni í rannsókn LTF-303.	Bráðabirgðaniðurstöður: við hverja árlega endurnýjun  Lokaniðurstöður: Desember 2024

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### MÁLMYHLKI

#### 1. HEITI LYFS

Zynteglo  $1,2-20 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

#### 2. VIRK(T) EFNI

Erfðabreyttur samgena CD34<sup>+</sup> frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur veiruleiddar með lentiveirugenaferju, sem kóða fyrir  $\beta^{A-T87Q}$ -glóbín geninu, af styrkleika  $1,2-20 \times 10^6$  frumur/ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig Cryostor CS5 og natríumklóríð.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

20 ml

Sjá upplýsingablað um lotuna varðandi fjölda innrennslispoka og CD34<sup>+</sup> frumna á kg fyrir þennan sjúkling.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  þar til komið er að því að þíða lyfið upp og gefa það. Geymið innrennslispokann/pokana í málmhulstrinu/hulstrunum. Má ekki frysta aftur eftir að lyfið hefur þiðnað.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Farga skal lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um líföryggi.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1367/001

## 13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Auðkenni sjúklings:  
Auðkenni váttryggingarskírteinis (certificate of insurance [COI]):  
Eftirnafn:  
Skírnarnafn:  
Fæðingardagur:  
DIN:  
Lotunr.:  
Auðkenni poka:

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**INNRENNSLISPOKI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Zynteglo  $1,2-20 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifa  
Samgena CD34<sup>+</sup> frumur sem kóða fyrir  $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -glóbín geni.  
Til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMÉR, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Auðkenni sjúklings:  
Auðkenni váttryggingarskírteinis (COI):  
Eftirnafn:  
Skírnarnafn:  
Fæðingardagur:  
DIN:  
Lotunr.:  
Auðkenni poka:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

Sjá upplýsingablað um lotuna varðandi fjölda innrennslispoka og CD34<sup>+</sup> frumur á kg fyrir þennan sjúkling.  
20 ml

**6. ANNAD**

Einungis til samgena notkunar.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐINU UM LOTUNA SEM FYLGIR HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING**

**1. HEITI LYFS**

Zynteglo  $1,2-20 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

**2. VIRK(T) EFNI**

Zynteglo er erfðabreyttur samgena CD34<sup>+</sup> frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur, veiruleiddar með lentiveirugenaferju, sem kóða fyrir  $\beta^A-T87Q$ -glóbín geninu.

**3. AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

UPPLÝSINGAR UM SJÚKLING

Nafn (eftirnafn, skírnarnafn):  
Fæðingardagur (DD/MM/ÁÁÁÁ):  
Þyngd við fyrstu söfnun (kg):  
Auðkenni sjúklings:

**4. LOTUNÚMÉR, INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA, OG FYRNINGARDAGSETNING**

UPPLÝSINGAR UM AFGREIDDA/R LOTU/R

Eftirfarandi lota/lotur voru framleiddar og eru í sendingunni:

Lotunúmer / Auðkenni váttryggingar-skírteinis (COI)	Fjöldi innrennslis-poka	Auðkenni poka (Fyrsti innrennslispoki)	Auðkenni poka (Annar innrennslispoki)	Styrkleiki ( $\times 10^6$ frumur/ml)	CD34 <sup>+</sup> frumur ( $\times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> frumur)	EXP (DD/MM/ÁÁÁÁ)

**5. SKAMMTUR AF LYFINU**

Heildarfjöldi innrennslispoka: \_\_  
Skammtur:  $\{N.N\} \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg

Ráðlagður lágmarksskammtur af Zynteglo er  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg. Í klínískum rannsóknum hafa skammtar allt að  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg verið gefnir.

**6. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

GEYMIÐ ÞETTA SKJAL OG HAFIÐ ÞAÐ TILBÚIÐ TIL NOTKUNAR ÞEGAR GEFA SKAL ZYNTGLO MEÐ INNRENNSLISGJÖF



Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Einungis til samgena notkunar.

## **7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

### FYRIRMÆLI UM GEYMSLU OG NOTKUN

Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  þar til komið er að því að þíða lyfið upp og gefa það. Geymið innrennslispokann/pokana í málhulstrinu/hulstrunum. Má ekki frysta aftur eftir að lyfið hefur þiðnað.

## **8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Farga skal lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um líföryggi.

## **9. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

### MARKAÐSLEYFISHAFI OG NÚMER

bluebird bio (Netherlands) B.V.  
Stadsplateau 7  
WTC Utrecht  
3521AZ Utrecht  
Holland  
Netfang: [medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

## **10. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1367/001

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila Zynteglo 1,2-20 × 10<sup>6</sup> frumur/ml innrennsliðslyf, ördreifla

Samgena CD34<sup>+</sup> frumur sem kóða fyrir β<sup>A-T87Q</sup>-glóbín geninu

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þér verður afhent **öryggiskort fyrir sjúkling** með mikilvægum öryggisupplýsingum sem þú þarft að hafa um meðferðina með Zynteglo. Öryggiskort fyrir sjúkling áttu ávallt að hafa meðferðis og sýna læknum eða hjúkrunarfræðingnum þegar þú hittir þau eða ef þú leggst inn á sjúkrahús.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Lestu öryggiskort fyrir sjúkling vandlega og fylgdu fyrirmælunum á því.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zynteglo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zynteglo
3. Hvernig nota á Zynteglo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zynteglo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Zynteglo og við hverju það er notað

Zynteglo er notað til meðferðar við alvarlegum arfgengum sjúkdómi sem kallast ættgennt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf, sem einnig felur í sér sjúkdóm sem algengt er að sé nefndur meiriháttar beta-dvergekornablóðleysi, hjá einstaklingum 12 ára og eldri. Sjúklingar með þennan sjúkdóm geta ekki myndað nægilegt hemóglóbín, prótein sem flytur súrefni. Nánar tiltekið myndar fólk með ættgennt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf ekki nægilega mikið af þeim hluta hemóglóbínsins sem nefnist beta-glóbín, vegna genagalla. Vegna þessa galla er fólk með ættgennt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf blóðlítið og þarf lífsnauðsynlegar tíðar blóðgjafir.

Zynteglo er tegund af lyfi sem felur í sér genameðferð. Það er útbúið sérstaklega fyrir hvern sjúkling með því að nota stofnfrumur úr eigin blóði sjúklingsins (einnig nefndar samgena stofnfrumur). Zynteglo verkar með því að bæta virkum eintökum af beta-glóbín geninu í þessar frumur, þannig að sjúklingurinn geti myndað nægt beta-glóbín til þess að auka heildarhemóglóbín, draga úr blóðleysi og flytja meira súrefni um líkamann. Þetta dregur úr eða útrýmir þörfinni fyrir blóðgjafir.

## 2. Áður en byrjað er að nota Zynteglo

### Ekki má nota Zynteglo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ert þunguð eða með barn á brjósti
- hefur áður fengið genameðferð á stofnfrumum í blóðinu
- Hefur ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum lyfjanna sem þú munt fá til tilfærslu og krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 3).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zynteglo er notað.

Fyrir meðferð með Zynteglo verða þér gefin lyf sem nefnast tilfærslulyf og krabbameinslyf (sjá nánair upplýsingar um þessi lyf í köflum 3 og 4, þar með talið aukaverkanir).

Fyrir meðferð með Zynteglo mun lækinn gera rannsóknir til þess að ganga úr skugga um að hjartað og lifrin starfi eðlilega svo að þú getir fengið meðferð með Zynteglo á öruggan hátt.

Zynteglo er gert sértaklega fyrir þig með því að nota þínar eigin blóðmyndandi stofnfrumur.

Eftir að þú hefur fengið meðferð með Zynteglo muntu ekki geta gefið blóð, líffæri eða vefi í framtíðinni. Það er vegna þess að Zynteglo er lyf sem felur í sér genomeðferð.

Það að bæta nýju geni inn í erfðaeftirbúnaði (DNA) í stofnfrumunum í blóðinu þínu gæti fræðilega valdið hvítblæði eða mergæxli, þó hafa engir sjúklingar fengið hvítblæði eða mergæxli í klínískum rannsóknum á Zynteglo. Eftir meðferð með Zynteglo verður þess óskað að þú sért á skrá í að minnsta kosti 15 ár til þess að hægt verði að skilja betur langtímaáhrif Zynteglo. Meðan á langtímaeftirfylgninni stendur mun lækinn hafa eftirlit með þér með tilliti til einkenna um hvítblæði eða mergæxli.

Zynteglo er útbúið með því að nota hluta af alnæmisveirunni (HIV) sem hefur verið breytt þannig að þeir geta ekki valdið HIV-sýkingu. Umbreytta veiran er notuð til þess að setja starfhæft beta-glóbín gen inn í stofnfrumurnar í blóðinu þínu. Þó að lyfið valdi ekki HIV-veirusýkingu hjá þér, getur það að hafa Zynteglo í blóðinu valdið falskt jákvæðu HIV-prófi í sumum HIV-prófum sem notuð eru og sem greina þann hluta af HIV-veirunni sem notaður er til að búa til Zynteglo. Vinsamlegast hafðu þá samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú færð jákvæðar niðurstöður á HIV-prófi eftir að þú færð meðferð.

Áður en þú færð Zynteglo munt þú fá krabbameinslyfjameðferð til þess að fjarlægja þann beinmerg sem þú ert með. Ef ekki er hægt að gefa Zynteglo eftir krabbameinslyfjameðferð eða ef umbreyttu stofnfrumurnar ná ekki festu (rótun) í líkamanum, mun lækinn gefa þér þínar eigin upphaflegu blóðmyndandi stofnfrumur sem var safnað og voru varðveittar áður en meðferð hófst (sjá einnig kafla 3, Hvernig nota á Zynteglo).

Eftir að þú færð Zynteglo, gæti verið að þú hafir fáar blóðflögur í blóðinu. Það þýðir að blóðið storknar ef til vill ekki jafn vel og eðlilegt væri og þú getur haft tilhneigingu til blæðinga. Þú verður að leita til læknis ef þú:

- rekur höfuðið í og færð höfuðáverka
- færð einkenni sem gætu verið vegna innvortis blæðingar, svo sem óvenjulegur verkur í kvið eða baki, eða mikill höfuðverkur
- færð óeðlilega marbletti eða blæðingar (svo sem marbletti án áverka, blóð í þvagi, hægðum eða uppköstum, eða þú hóstar upp blóði).

Lækinn mun láta þig vita þegar fjöldi blóðflagna er aftur orðinn eðlilegur.

## Notkun annarra lyfja samhliða Zynteglo

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú átt ekki að taka hýdroxýúra (lyf við blóðsjúkdómum) eða nein lyf við HIV-sýkingu frá því að minnsta kosti einum mánuði áður en þú gengst undir tilfærslu og þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennslisgjöf Zynteglo (sjá einnig kafla 3, Hvernig nota á Zynteglo).

Þú átt að hætta að taka lyf sem fjarlægja járn úr líkamanum (svokölluð klóbindilyf: deferoxamín, deferiprón og/eða deferasírox) 7 dögum áður en þú byrjar á krabbameinslyfjameðferðinni fyrir innrennslisgjöf Zynteglo (sjá kafla 3, Hvernig nota á Zynteglo). Lækinn mun segja þér hvort og hvenær þú átt að byrja að taka þessi lyf eftir innrennslisgjöf Zynteglo.

Ræddu við lækinn ef þú þarft að fá bólusetningu.

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona verður gert þungunarpróf hjá þér áður en tilfærsla hefst, áður en þú færð krabbameinslyfjameðferð og áður en þú færð meðferð með Zynteglo til þess að staðfesta að þú sért ekki þunguð.

Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eru færir um að geta barn verða að byrja að nota örugga getnaðarvörn frá því áður en blóðmyndandi stofnfrumum er safnað hjá þeim og halda því áfram þar til að minnsta kosti 6 mánuðum eftir innrennslisgjöf Zynteglo. Öruggar getnaðarvarnir eru m.a. lykkjan og notkun getnaðarvarnartafna (sem einnig eru kallaðar pillan) samtímis smökkum.

Viðbótargenið sem er í Zynteglo erfist ekki áfram til barna. Börnin eiga þó enn á hættu að erfa upprunalega beta-glóbín genið.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki fá Zynteglo. Ekki er þekkt hvort innihaldsefni Zynteglo geta skilist út í brjóstamjólk.

Hugsanlega verður ekki lengur mögulegt fyrir þig að verða þunguð eða að geta barn eftir krabbameinslyfjameðferðina. Ef þú hefur áhyggjur af barneignum skaltu ræða það við lækinn fyrir meðferðina. Möguleikarnir geta m.a. verið að geyma efni til æxlunar í vefjabanka til að nota síðar. Hjá karlmönnum gæti það verið sæðisfrumur eða vefur úr eistum. Hjá konum geta það verið egg (eggfrumur) eða vefur úr eggjastokkum.

### **Akstur og notkun véla**

Zynteglo hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Natríuminnihald**

Lyfið inniheldur 391-1564 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 20-78% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu sem ráðlögð er fyrir fullorðna.

## **3. Hvernig nota á Zynteglo**

Zynteglo er gefið með dreypi (innrennslisgjöf) í bláæð. Það er eingöngu hægt að gefa á sérhæfðu sjúkrahúsi af læknum sem hafa reynslu af meðferð sjúklunga með ættgengt beta-dvergekornablóðleysi háð blóðgjöf, af ígræðslu beinmergs og af notkun lyfja til genameðferðar.

Zynteglo er bara hægt að búa til ef hægt er að fá nægilegan fjölda af réttri tegund af stofnfrumum úr blóðinu (CD34<sup>+</sup> stofnfrumum í blóði). Um það bil 2 mánuðum fyrir meðferð með Zynteglo færðu tilfærslulyf sem örvar flutning blóðmyndandi stofnfruma úr beinmergnum út í blóðrásina. Þá er hægt að safna stofnfrumunum úr blóðinu með tæki sem aðskilur blóðþætti (blóðfrumuskiljunartæki). Það gæti tekið meira en 1 dag að safna nægilegum fjölda stofnfrumna úr blóðinu til þess að búa til Zynteglo og til þess að geyma sem frumur til að gefa í staðinn ef ekki er hægt að gefa Zynteglo eða verkun þess næst ekki.

<b>Tímasetning</b>	<b>Hvað gerist</b>	<b>Hvers vegna</b>
Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennslisgjöf Zynteglo.	Tilfærslulyf er gefið.	Til þess að flytja blóðmyndandi stofnfrumur úr beinmerg út í blóðrásina.
Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennslisgjöf Zynteglo.	Stofnfrumum safnað úr blóðinu.	Til þess að búa til Zynteglo og til að gefa í staðinn ef þörf er á.
Að minnsta kosti 6 dögum fyrir innrennslisgjöf Zynteglo.	Krabbameinslyf er gefið í 4 daga á sjúkrahúsi.	Til þess að undirbúa beinmergin fyrir meðferð með Zynteglo.
Meðferð með Zynteglo hefst.	Zynteglo er gefið með dreypi (innrennslisgjöf) í bláæð. Það verður gert á sjúkrahúsi og það tekur innan við 30 mínútur að gefa hvern innrennslispoka. Fjöldi innrennslispoka er mismunandi á milli sjúklinga.	Til þess að bæta blóðmyndandi stofnfrumum sem innihalda starfhæf eintök af beta-glóbíni í beinmergin.
Eftir innrennslisgjöf Zynteglo.	Þú verður áfram á sjúkrahúsinu í um það bil 3-6 vikur.	Til þess að ná bata og vera undir eftirliti þangað til læknirinn telur að það sé óhætt fyrir þig að yfirgefa sjúkrahúsið.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir sem sjást í klínískum rannsóknum á Zynteglo tengjast tilfærslu og söfnun blóðmyndandi stofnfrumna eða krabbameinslyfinu sem notað er til þess að undirbúa beinmergin fyrir meðferð með Zynteglo.

Þú ættir að ræða hugsanlegar aukaverkanir vegna tilfærslulyfjanna og krabbameinslyfsins við lækinn. Lestu einnig fylgiseðlana fyrir þessi lyf.

#### **Tilfærsla og söfnun blóðmyndandi stofnfrumna.**

Flestar þessara aukaverkana koma fyrir meðan á meðferð stendur eða innan nokkurra daga eftir tilfærslu og söfnun stofnfrumna úr blóðinu, en þær geta komið síðar. Láttu lækinn vita án tafar ef aukaverkanir verða miklar eða alvarlegar.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fáar blóðflögur, en það getur dregið úr storknunarhæfni blóðs
- beinverkir
- dofi og verkir í höndum og fótum
- ógleði
- höfuðverkur
- lágt kalsíummagn í blóði

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blæðing
- lág súrefnismettun í blóði
- lágur blóðþrýstingur
- kviðverkur
- bakverkur
- bein- eða vöðvaverkir
- óþægindi eða verkur fyrir brjósti

- aðrir verkir
- geðshræring
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna (lækkun magnesíums og kalíums, of mikið sítrat í blóði, eða fjölgun hvítra blóðkorna)
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- mar, blæðing eða verkur á holleggs- eða stungustað
- viðbrögð á stungustað
- mar
- sundl, þreyta
- óþægindi í höfði
- óhóflegur sviti
- flensulík veikindi
- þroti í vörum
- náladofi eða dofi í höndum, fótum eða munni
- hiti
- útbrot
- miltisstækkun sem getur leitt til verkjar vinstra megin í efri hluta kviðar eða í vinsti öxl
- uppköst

### **Krabbameinslyf**

**Láttu lækninn vita án tafar** ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eftir að þú færð krabbameinslyf. Þær koma venjulega fyrir innan nokkurra daga og á fyrstu nokkrum vikunum eftir krabbameinslyfjameðferð, en geta líka komið miklu seinna.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Verkur hægra megin í efri hluta kviðar undir rifbeinunum, gulgungun eða húðar, hröð þyngdaraukning, þroti á handleggjum, fótleggjum eða kvið og öndunarferðleikar. Þetta geta verið einkenni um alvarlegt ástand lifrar sem kallast bláæðateppusjúkdómur.
- Langvarandi blæðing eða blæðing án áverka svo sem blóðnasir, blæðingar frá tannholdi eða blæðing frá leggöngum.

### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir**

Láttu lækninn vita strax ef aukaverkanir verða verulegar eða alvarlegar.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fá rauð og hvít blóðkorn, stundum ásamt hita
- aukið magn ákveðinna ensíma í blóði sem geta bent til lifrarvandamáls
- fáar blóðflögur, en það getur dregið úr storknunarhæfni blóðs
- óvenjulegt hárlós eða hárfynning
- magaverkir, magaóþægindi, hægðatregða, niðurgangur
- ógleði, uppköst
- hiti
- særindi í munni
- bólga í koki
- breytingar á efnasamsetningu blóðs sem geta sýnt lágt kalsíum, lágt kalíum, lágt magnesíum, lágt natríum, lágt fosfat, lækkun á próteini eða lækkun á albúmíni
- dökkir blettir á húð
- særindi á endaparmssvæði
- svefnvandamál
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- þreyta
- kláði í húð

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- lífshættuleg bólguviðbrögð við sýkingu ásamt fáum hvítum blóðkornum
- sýkingar sem geta valdið hitatilfinningu, kuldatilfinningu eða svitnun
- stækkun kviðar
- lifrarstækkun
- erfiðleikar við að anda
- kviðverkur
- blæðingar eða marblettir
- blóð í þvagi
- lítil sprunga í vefnum sem klæðir endaparmsopið
- sundl eða tilfinning um að halda ekki jafnvægi, eða að allt hringsnúist
- kviði
- jákvætt próf fyrir Aspergillus (lungnasjúkdómur af völdum svepps)
- breytingar og óeðlilegur hjartsláttartaktur
- verkir í baki, beinum, húð, útlimum, við endaparmsop eða í vöðvum
- brjóstsviði
- gallblöðrubólga
- gallsteinar
- hósti
- óeðlilegt bragðskyn
- erfiðleikar við að kyngja
- þroti í andliti
- kuldatilfinning
- umframmagn vatns í líkamanum
- bólga eða sýking í háarsekkjum
- minnkaður hraði á loftinu sem þú andar frá þér
- magaóþægindi með ógleði og uppköstum
- bólga í meltingarvegi
- sjúkdómur í tannholdi
- gyllinæð
- híksti
- lágur blóðþrýstingur
- lágur líkamshiti
- lág súrefnismettun í blóði
- gulnun húðar og augna
- verkur í barkakýli
- orkuleysi
- eymsli og þroti í slímhúð meltingarvegarins sem liggur frá munni niður í endaparmsop
- óreglulegar tíðablæðingar
- skert starfsemi eggjastokka
- snemmbær tíðahvörf
- blettir á húð vegna blæðinga undir húð
- húð sem er mislit, blettótt eða dekkri eða ljósari en venjulega.
- vökvi í eða umhverfis lungu
- þurrkur og kláði í húð
- varaþurrkur
- útbrot með sárum, stundum með greftri
- bólga í sárum á húð
- húðrispur/hrufun
- röskun á starfsemi svitakirtla
- viðbrögð við blóðgjöf
- þyngdartap
- óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
- hækkuð þéttni hemóglóbíns í frumum



- minnkað magn magnesíums, kalsíums, kalíums, fosfats, albúmíns og natríums í blóði
- of mikil sýra í líkamanum sem nýrun ná ekki að fjarlægja
- fjölgun eða fækkun hvítra blóðkorna
- fá óþroskuð (ekki fullmynduð) rauð blóðkorn
- aukning eða minnkun á próteinum í blóði
- aukning á kvenhormónum
- minnkun á tesósteróni

### **Zynteglo**

Flestar aukaverkanir koma fyrir meðan á meðferð með Zynteglo stendur eða innan nokkurra daga eftir meðferð, en þær geta komið síðar. Láttu lækninn vita án tafar ef aukaverkanir verða miklar eða alvarlegar.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fáar blóðflögur, en það getur dregið úr storknunarhæfni blóðs
- mæði
- brjóstverkur sem er ekki vegna hjartavandamáls
- kviðverkir
- hitakóf (roði og hiti í húð)
- verkur í fótleggjum.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Zynteglo**

Þessar upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Vegna þess að lyfið er gefið af til þess hæfum lækni ber hann ábyrgð á réttri geymslu lyfsins áður en og á meðan það er notað, sem og fyrir réttri förgun.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða/-miðum ytra íláts og á merkimiða/-miðum innrennslispoka.

Geymið við  $\leq -140^{\circ}\text{C}$  í allt að ár. Ekki má þíða upp lyfið fyrir en það er tilbúið til notkunar. Eftir að lyfið hefur þíðnað skal geyma það við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ ) og nota það innan 4 klukkustunda.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur. Farga skal lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um líföryggi.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Zynteglo inniheldur**

- Virka innihaldsefnið í Zynteglo eru stofnfrumur úr þínu eigin blóði sem innihalda virk eintök af beta-glóbín geninu sem hægt er að mæla í blóðinu hjá þér. Styrkleikinn er  $1,2\text{-}20 \times 10^6 \text{CD}34^+$  frumur (blóðmyndandi stofnfrumur) í hverjum millilítra.
- Önnur innihaldsefni eru lausn sem notuð er til að varðveita frosnar frumur og natríumklóríð. Sjá kafla 2, Natríuminnihald.

### Lýsing á útliti Zynteglo og pakkningastærðir

Zynteglo er tær eða örlítið skýjuð, litlaus eða gul- eða bleikleit ördreifna af frumum sem er afgreidd í einum eða fleiri glærum innrennslispokum, sem hverjum er pakkað í gegnsæjan posa innan í lokuðu málmíláti.

Nafn þitt og fæðingardagur, ásamt kóðuðum upplýsingum sem auðkenna þig sem sjúklinginn, eru prentaðar á hvern innrennslispoka og hvert málmílát.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

bluebird bio (Netherlands) B.V.  
Stadsplateau 7  
WTC Utrecht  
3521AZ Utrecht  
Holland  
[medinfo@bluebirdbio.com](mailto:medinfo@bluebirdbio.com)

### Framleiðandi

apceth Biopharma GmbH  
Haidgraben 5  
85521 Ottobrunn  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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, Magyarorszag, Malta, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige**

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

#### United Kingdom

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

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{mánuður/ÁÁÁÁ}>.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> < og á vef {heiti lyfjastofnunar aðildarlands (vefslóð)}>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

## **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Zynteglo er sent frá framleiðslustaðnum til geymslu á staðnum þar sem innrennslisgjöfin fer fram í frystiílátí til flutnings (cryoshipper) sem getur innihaldið mörg málmílát sem ætluð eru einum sjúklingi. Hvert málmílát inniheldur einn innrennslispoka af Zynteglo. Sjúklingur getur átt marga innrennslispoka. Geyma verður innrennslispokann/pokana í málmílátinu/-ílátunum þar til komið er að því að þíða lyfið og gefa það.

Staðfestið að Zynteglo sé prentað á innrennslispokann/-pokana. Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum auðkennisupplýsingum sjúklingsinn sem fram koma á innrennslispokanum/pokunum og málmílátinu/ílátunum áður en innrennslisgjöfin fer fram. Gangið úr skugga um að allir innrennslispokarnir séu til staðar og staðfestið að hver og einn innrennslispoki af Zynteglo sé ekki útrunninn samkvæmt fyrningardagsetningunni sem gefin er upp á meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna.

Skoðið hvern innrennslispoka með tilliti til skemmda, áður en lyfið er þítt upp og gefið með innrennsli. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skaða skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi og hafa samband við bluebird bio án tafar.

Zynteglo er einungis ætlað til samgena notkunar.

Fjarlægjið ytra málmílátíð varlega og látið hvern innrennslispoka þíðna við 37°C í vatnsbaði eða þurrbaði í um það bil 2-4 mínútur. Ekki má ofþíða (overthaw) lyfið. Ekki skilja lyfið eftir án eftirlits og ekki sökkva innrennslitengjunum í vatn ef lyfið er látið þíðna í vatnsbaði. Eftir að lyfið hefur þíðnað á að blanda lyfið varlega með því að nudda innrennslispokann þar til allt innihaldið er einsleitt. Rífið hlífðarfilmuna sem hylur innrennslitengið á innrennslispokanum af og þá kemur dauðhreinsað tengið í ljós. Tengjið innrennslispokann og gefið með innrennsli samkvæmt venjubundnu verklagi viðkomandi stöðar fyrir gjöf lyfja til frumumeðferðar. Notið hvorki slöngusíu né innrennslisdælu. Ekki taka sýni úr lyfinu, breyta því eða geisla það.

Gefið hvern innrennslispoka með innrennslisgjöf í bláæð á innan við 30 mínútum. Ef um er að ræða fleiri en einn innrennslispoka skal ljúka gjöf hvers innrennslispoka algjörlega áður en farið er að þíða upp og gefa næsta poka með innrennslisgjöf.

Ekki má frysta Zynteglo aftur. Gefið með innrennsli eins fljótt og auðið er og eigi síðar en 4 klukkustundum eftir að lyfið hefur þíðnað.

Skolið allt það Zynteglo sem eftir er í innrennslispokanum og öllum slöngum í tengslum við hann með að minnsta kosti 50 ml af 0,9% natríumklóríðlausn til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og mögulegt er.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum sem eiga við um slík efni.

Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Zynteglo eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífðarfatnað og hlífðargleraugu) til að forðast mögulega útbreiðslu smitsjúkdóma.

Vinnuborð og efni sem hafa mögulega komist í snertingu við Zynteglo verður að afmenga með veirudrepani sótthreinsiefni samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar varðandi líföryggi.

**VIÐAUKI IV**  
**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS**  
**MARKAÐSLEYFIS**

## **Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:**

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).