

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1. Allmän beskrivning

En genetiskt modifierad autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stamceller (HSC) transducerade med lentiviral vektor (LVV) som kodar för β^{A-T87Q}-globingenen.

2.2. Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Den färdiga produkten består av en eller flera infusionspåsar som innehåller en dispersion av 1,2–20 × 10⁶ celler/ml suspenderade i kryopreservativ lösning. Varje infusionspåse innehåller cirka 20 ml Zynteglo.

Den kvantitativa informationen om styrka, CD34⁺-celler och dos för läkemedlet finns angiven på satsinformationsbladet. Satsinformationsbladet medföljer på insidan av locket till den kryobehållare som används för att transportera Zynteglo.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dos innehåller 391–1 564 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Zynteglo är avsett för behandling av patienter från 12 år och uppåt med transfusionsberoende β-thalassemi (TDT) som inte har en β⁰/β⁰-genotyp för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig men som saknar en human leukocytantigenmatchad (HLA) HSC-donator. (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2. Dosering och administreringsätt

Zynteglo måste ges på en specialklirik under överinseende av läkare med erfarenhet av stamcellstransplantation (HSCT) och behandling av patienter med TDT.

Patienterna förväntas delta i ett register och kommer att följas långsiktigt i detta register för att öka förståelsen för den långsiktiga säkerheten och effekten av Zynteglo.

Dosering

Den lägsta rekommenderade dosen av Zynteglo är $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg. Doser på upp till 20×10^6 CD34⁺-celler/kg har administrerats i kliniska studier. Den lägsta rekommenderade dosen är densamma för både vuxna och ungdomar på 12 år och äldre.

Zynteglo är avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4) och bör endast administreras en gång.

Mobilisering och aferes

Patienter måste genomgå stamcellsmobilisering följt av aferes för att samla in CD34⁺-stamceller för tillverkning av läkemedel (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den mobiliseringsregim som användes i de kliniska studierna).

Minst 12×10^6 CD34⁺-celler/kg behöver skördas. Om den lägsta dosen Zynteglo ($5,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) inte uppnås efter den första tillverkningen av läkemedel kan patienten genomgå en eller flera ytterligare cykler av mobilisering och aferes med minst 14 dagars mellanrum, i syfte att erhålla fler celler för ytterligare läkemedeltillverkning.

En ytterligare stamcellsskörd av åtminstone $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg (om de samlas in med aferes) eller $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (om de samlas in med bennemärgsaspiration) krävs som reserv. Dessa celler måste skördas och frysas före myeloablative konditionering och efterföljande infusion med Zynteglo. Dessa reservceller ("räddningsceller") kan behövas för rescue-behandling: 1) vid skada på produkten efter insättning av myeloablative konditionering och före Zynteglo-infusion, 2) vid uteblivet mörkanslag eller 3) vid förlust av graftet efter infusion med Zynteglo (se avsnitt 4.4).

Förberedande konditionering

Den behandlande läkaren ska bekräfta att HSCT är lämplig för patienten innan myeloablative konditionering inleds (se avsnitt 4.4).

Fullständig myeloablative konditionering måste ges före infusion av Zynteglo (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den myeloablative regimen som användes i kliniska studier). Hemoglobin-värdet (Hb) bör vara ≥ 110 g/L i 30 dagar före myeloablative konditionering. Järnkatering ska sättas ut minst 7 dagar före myeloablative konditionering. Profylax för hepatisk venocklusiv sjukdom (VOD) rekommenderas. Beroende på vilken konditioneringsbehandling som används, bör profylax för krampanfall övervägas (se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den profylaxregim som användes i de kliniska studierna).

Myeloablative konditionering ska inte påbörjas förrän det bekräftats att samtliga infusionspåse/-påsar som utgör Zynteglo-dosen har tagits emot och finns tillgängliga på kliniken och att även "räddningscellerna" finns tillgängliga.

Administrering av Zynteglo

Se Administreringsätt nedan och avsnitt 6.6 för information om administrering och hantering av Zynteglo.

Efter administrering av Zynteglo

Eventuella blodprodukter som behövs under de första 3 månaderna efter Zynteglo-infusion ska vara bestrålade.

Det kan bli nödvändigt att starta om järnkatering efter Zynteglo-infusion. Detta ska grundas på klinisk praxis (se avsnitt 4.5 och 5.1). Flebotomi kan användas i stället för järnkatering, när så är lämpligt.

Särskilda populationer

Äldre

Zynteglo har inte studerats hos patienter över 65 år. Patienten måste vara lämplig för HSCT för att kunna behandlas med Zynteglo (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

Zynteglo har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna bör bedömas avseende nedsatt njurfunktion (definierat som kreatininclearance ≤ 70 ml/min/1,73 m²) för att säkerställa att HSCT är lämplig. Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Zynteglo har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna bör bedömas avseende nedsatt leverfunktion för att säkerställa att HSCT är lämplig (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering krävs.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Zynteglo för barn under 12 år har ännu inte fastställts.

Patienter som är seropositiva för humant immunbristvirus (HIV) eller humant T-lymfotropiskt virus (HTLV)

Zynteglo har inte studerats hos patienter med HIV-1, HIV-2, HTLV-1 eller HTLV-2. Negativ serologi för HIV är nödvändigt för att aferesmaterial ska accepteras för Zynteglo-tillverkning. Aferesmaterial från patienter med ett positivt HIV-test kommer inte att godkännas för Zynteglo-tillverkning..

Administreringssätt

Zynteglo är endast avsett för intravenös användning (se avsnitt 6.6 för fullständig information om administreringsprocessen).

Efter att 4-dagarsbehandlingen med myeloablative konditionering har slutförts krävs en elimineringsperiod på minst 48 timmar före infusion med Zynteglo.

Före infusionen måste det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med den unika patientinformationen på Zynteglo-infusionspåsen/-påsar. Det totala antalet infusionspåsar som ska administreras bör också bekräftas mot batchinformationsbladet (se avsnitt 4.4).

Zynteglo-infusion bör genomföras så snart som möjligt och vara slutförd senast 4 timmar efter upptining. Varje infusionspåse bör administreras på mindre än 30 minuter. Om fler än en infusionspåse tillhandahålls måste alla infusionspåsar administreras. Hela volymen i varje infusionspåse ska infunderas.

Standardförfaranden för patienthantering efter HSCT bör följas efter Zynteglo-infusion.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Tidigare behandling med HSC-genterapi.

Kontraindikationer för läkemedel som används vid stamcellsmobilisering och konditionering måste beaktas.

4.4. Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas.

Allmänt

Varningar och försiktighetsåtgärder för läkemedel som används vid stamcellsmobilisering och myeloablativa konditioneringsmedel måste beaktas.

Patienter som behandlas med Zynteglo bör inte donera blod, organ, vävnader och celler för transplantation vid någon tidpunkt i framtiden. Denna information finns i patientkortet för nödsituationer som bör ges till patienten efter behandlingen.

Risker förknippade med TDT och järnöverskott

Patienter med TDT kan drabbas av järnöverskott på grund av kroniska transfusioner av röda blodkroppar (RBC) vilket kan leda till organskada. HSCT med myeloablativ konditionering är inte lämplig för patienter med TDT som uppvisar tecken på kraftigt förhöjd järnhalt i hjärtat, dvs. patienter som lider av kardiell T2* < 10 ms uppmätt med magnetresonanstomografi (MRT). MRT av levern ska utföras på alla patienter före myeloablativ konditionering. Det rekommenderas att patienter med MRT-resultat som visar en järnhalt ≥ 15 mg/g i levern ska genomgå leverbiopsi för ytterligare utvärdering. Om leverbiopsi visar fibros med bryggbildning, cirros eller aktiv hepatit är HSCT med myeloablativ konditionering inte lämplig.

Risk för insertionsonkogenes

Inga fall av leukemi eller lymfom har rapporterats i kliniska studier av Zynteglo hos patienter med TDT. Det finns inga rapporter om att LVV (lentiviral vektor)-medierad insertionsmutagenes har lett till onkogenes. Trots detta föreligger en teoretisk risk för leukemi eller lymfom efter behandling med Zynteglo.

Patienterna bör övervakas årligen med avseende på leukemi eller lymfom (inklusive fullständigt blodstatus) i 15 år efter behandling med Zynteglo. Om leukemi eller lymfom upptäcks hos någon patient som fått Zynteglo bör blodprover tas för DNA-analys av det retrovirala integrationsstället.

Serologisk testning

Alla patienter ska testas för HIV-1/2 och HTLV-1/2 före mobilisering och aferes för att säkerställa att aferesmaterial accepteras för Zynteglo-tillverkning (se avsnitt 4.2).

Interferens med HIV-testning

Det är viktigt att notera att patienter som fått Zynteglo tenderar att uppvisa positivt testresultat för HIV vid analyser baserade på polymeraskedjereaktioner (PCR) på grund av införande av LVV-provirus vilket leder till falskt positiva tester för HIV. Därför bör patienter som fått Zynteglo inte screenas för HIV-infektion med en PCR-baserad analys.

Neutrofilanslag som mått på graftfunktionen

Behandling med Zynteglo innebär återföring av CD34-positiva-stamceller som har genmodifierats *ex vivo* med en LVV. I kliniska prövningar var det inga patienter som uppvisade uteblivet mäganslag, mätt som återhämtning av neutrofilvärdet (N = 42). Neutrofilanslag sågs dag 19,5 [13, 38] (median [min, max] efterinfusion av Zynteglo. Uteblivet neutrofilanslag är en kortsiktig men potentiellt allvarlig risk, som definieras som oförmåga att uppnå ett absolut neutrofilantal (ANC) ≥ 500 celler/ μ l

vid tre konsekutiva provtagningar olika dagar vid dag 43 efter infusion av Zynteglo. Patienter med uteblivet neutrofilanslag bör få rescue-behandling med ”räddningscellerna” (se avsnitt 4.2).

Fördröjt trombocytanslag

Trombocytanslag definieras som tre på varandra följande trombocytvärden $\geq 20 \times 10^9/l$ som erhållits på olika dagar efter Zynteglo-infusionen utan några trombocyttransfusioner administrerade under 7 dagar omedelbart före och under utvärderingsperioden. För patienter med TDT som behandlats med Zynteglo och som uppnådde trombocytanslag sågs trombocytanslag dag 41,0 [19, 191] (median [min, max]) i kliniska prövningar (N = 39). Ingen korrelation observerades mellan förekomst av blödning och fördröjt trombocytanslag. Patienterna ska uppmärksammas på risken för blödningar tills trombocytvärdet har återställts. Patienterna ska övervakas avseende trombocytopeni och blödning i enlighet med standardriktlinjerna. Trombocytvärden bör övervakas enligt medicinsk bedömning tills trombocytanslag och trombocytåterhämtning uppnås. Bestämning av antalet blodkroppar och andra lämpliga analyser bör omedelbart övervägas när kliniska symtom som tyder på blödning uppstår.

Användning av antiretrovirala läkemedel och hydroxiurea

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel eller hydroxiurea från minst en månad före mobiliseringen tills minst 7 dagar efter Zynteglo-infusionen (se avsnitt 4.5). Om en patient behöver antiretrovirala läkemedel efter exponering för HIV/HTLV bör insättandet av Zynteglo-behandlingen fördröjas tills en HIV western blot och virusbelastningsanalys har utförts vid 6 månader efter exponeringen.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 391–1 564 mg natrium per dos vilket motsvarar 20 till 78 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel eller hydroxiurea från minst en månad före mobiliseringen tills minst 7 dagar efter Zynteglo-infusionen (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsinteraktioner mellan järnkelerare och de läkemedel som används under konditioneringen måste beaktas. Järnkelerare ska sättas ut 7 dagar före konditionering påbörjas. Produktresumén för järnkeleraren och konditioneringsläkemedel måste konsulteras för rekommendationer avseende samtidig administrering av CYP3A-substrat.

Vissa järnkelerare är myelosuppressiva. Efter Zynteglo-infusion ska användning av sådana järnkelerare undvikas i 6 månader. Om järnkelering behövs bör administrering av icke-myelosuppressiva järnkelerare övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Inga formella kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts. Zynteglo förväntas inte interagera med gruppen hepatiska cytokrom P-450-enzymmer eller läkemedelstransportörer.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av erytropoesstimulerande medel hos patienter som behandlats med Zynteglo.

Säkerheten vid vaccinering med levande virusvacciner under eller efter Zynteglo-behandling har inte studerats.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att ge en detaljerad rekommendation om varaktigheten av preventivmedel efter behandling med Zynteglo. Kvinnor i fertil ålder och män som kan bli far till ett barn måste använda tillförlitliga preventivmedel (spiral eller en kombination av hormonella och barriärpreventivmedel) från mobiliseringens start och till minst 6 månader efter administrering av Zynteglo. Se produktresumén för de läkemedel som används under konditioneringen, för information om behovet av effektiva preventivmedel hos patienter som genomgår konditionering.

Graviditet

Ett negativt graviditetstest i serum måste bekräftas före mobiliseringens start och bekräftas på nytt före konditioneringen samt innan läkemedlet administreras.

Inga kliniska data om exponerade graviteter finns tillgängliga.

Inga reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier med Zynteglo har utförts. Zynteglo får inte användas under graviditet på grund av den myeloablative konditioneringen (se avsnitt 4.3). Det är okänt om Zynteglo-transducerade celler kan överföras till ett foster i livmodern.

Det finns ingen möjlighet för överföring av β^{A-T87Q} -globingenen till könscellerna efter behandling med Zynteglo och därför anses sannolikheten för att barnet skulle ha ett generellt uttryck av β^{A-T87Q} -globingenen i somatiska celler som försumbar.

Amning

Det är okänt om Zynteglo utsöndras i bröstmjölkl. Effekten på barn som ammas mödrar som exponerats för Zynteglo har inte studerats.

Zynteglo får inte administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Zynteglo på människors fertilitet. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

Data finns tillgängliga om riskerna för infertilitet vid myeloablative konditionering. Det rekommenderas därför att sperma eller ägg om möjligt kryopreserveras före behandlingen.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zynteglo har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Zynteglo har utvärderats hos 42 patienter med TDT. Den allvarligaste biverkningen som hänfördes till Zynteglo var trombocytopeni (2,4 %). Med tanke på den lilla patientpopulationen och kohorternas storlek ger biverkningarna i tabellen nedan inte någon fullständig bild av typen och frekvensen av dessa händelser.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar listas här enligt MedDRA-databasen för klassificering efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabell 1, 2 och 3 innehåller listor över biverkningar som kan hänföras till mobilisering/aferes, myeloablattiv konditionering respektive Zynteglo som rapporterats hos patienter med TDT i kliniska prövningar av Zynteglo.

Tabell 1 Biverkningar som kan hänföras till mobilisering/aferes

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 10\%$)	Vanliga ($\geq 1\%$ till $< 10\%$)
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Splenomegali, leukocytos
Metabolism och nutrition	Hypokalcemi	Hypokalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar		Agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, perifer sensorisk neuropati	Yrsel, obehagskänsla i huvudet, parestesi
Hjärtat		Förmaksfladder
Blodkärl		Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hypoxi, näsblödning
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar, svullna läppar, buksmärta, smärta i övre delen av buken, oral parestesi
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Skelettsmärta	Ryggsmärta, muskuloskeletalt obehag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, influensaliknande sjukdom, obehag/smärta i bröstet, reaktion vid injektionsstället, blödning vid kateterstället, blåmärken vid kateterstället, blåmärken vid injektionsstället, trötthet, icke-kardiell bröstsmärta, smärta vid kateterstället, smärta vid injektionsstället, smärta vid punktionsstället, smärta
Undersökningar		Minskat blodvärde av magnesium
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Citrattoxicitet, kontusion, smärta i samband med ingreppet

Tabell 2 Biverkningar som kan hänföras till myeloablattiv konditionering

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 10\%$)	Vanliga ($\geq 1\%$ till $< 10\%$)
Infektioner och infestationer		Neutropen sepsis, systemisk infektion, stafylokockinfektion, lunginflammation, infektion i nedre luftvägarna, urinvägsinfektion, slemhinneinfektion, cellulit, vaginal infektion, pustulösa hudutslag, follikulit, gingivit
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, anemi	Lymfopeni, leukocytos, minskat antal monocytter, neutrofili, ökad genomsnittlig koncentration av hemoglobin
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hypokalcemi, hypokalemi, metabol acidosis, vätskeöverbelastning, vätskeretention, hypomagnesemi, hyponatremi, hypofosfatemi
Psykiska störningar	Insomni	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, slöhet, dysgeusi

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 10 %)	Vanliga (≥ 1 % till < 10 %)
Ögon		Konjunktival blödning
Öron och balansorgan		Vertigo
Hjärtat		Förmaksflimmer
Blodkärl		Hypotoni, hematom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Näsblödning, faryngeal inflammation	Hypoxi, dyspné, pleuraeffusion, rassel, syndrom med hosta i övre luftvägarna, hosta, laryngeal smärta, hicka
Magtarmkanalen	Stomatit, kräkningar, illamående, diarré, blödande tandkött, förstoppning, buksmärta, anal inflammation	Anal blödning, gastrit, gastrointestinal inflammation, bukdistension, smärta i övre buken, analfissur, dyspepsi, dysfagi, esofagit, hemorrojder, proktalgi, torra läppar
Lever och gallvägar	Venocklusiv leversjukdom, ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas, ökat bilirubin i blodet	Kolecystit, kolelitis, hepatomegali, gulsot, ökat transaminas, ökat gamma- glutamyltransferas
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, pruritus, hyperpigmentering av hud	Petekier, ekkymos, hudsmärta, palpabel purpura, generaliserad pruritus, purpura, svettkörtelstörning, nässelutslag, torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Bensmärta, myalgi, värk i arm eller ben, ryggvärk
Njurar och urinvägar		Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal blödning	Äggstockssvikt, oregelbunden menstruation, tidig menopaus, ökat follikelstimulerande hormon i blodet, minskat testosteron i blodet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, trötthet	Slemhinneinflammation, ansiktsödem, hypotermi, köldkänsla, smärta, torr hud
Undersökningar		Ökat C-reaktivt protein, positivt aspergillustest, minskat kalium i blodet, viktminskning, minskat alkaliskt fosfatas i blodet, minskat magnesium i blodet, minskat forcerat exspiratoriskt flöde, minskat totalprotein, minskat albumin i blodet, minskat retikulocytvärde, minskad procentandel retikulocyter
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion, avskavning på huden

Tabell 3 Biverkningar som kan hänföras till Zynteglo

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 10\%$)	Vanliga ($\geq 1\%$ till $< 10\%$)
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni
Blodkärl		Värmevallning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné
Magtarmkanalen		Buksmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i arm eller ben
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Icke-kardiell bröstsmärta'

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

Blödning är en potentiell komplikation av trombocytopeni efter myeloablative konditionering och behandling med Zynteglo. En allvarlig händelse med hypotoni p.g.a. näsblödning inträffade hos en patient med debut 11 dagar efter Zynteglo-behandling. Alla andra blödningskomplikationer var icke-allvarliga. Blödningsrisk föreligger innan trombocytanslag och kan fortsätta efter trombocytanslag hos patienter med fortsatt trombocytopeni.

Efter trombocytanslag bibehöll alla patienter trombocytnivåer på $\geq 20 \times 10^9/l$ utan trombocyttransfusioner. Mediantider (min, max) till trombocytantal på $\geq 50 \times 10^9/l$ och $\geq 100 \times 10^9/l$ utan trombocyttransfusion var 52 (20, 268) dagar respektive 63 (20, 1 231) dagar. (Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering av trombocyter.)

Hepatisk venoöklusiv sjukdom

Allvarliga händelser med hepatisk VOD inträffade hos 11,9 % av patienterna efter myeloablative konditionering. 80 % av dessa patienter hade inte fått profylax för VOD. Alla patienter som fick VOD fick behandling med defibrotid och återhämtade sig. Patienter som inte fick profylax för VOD verkade löpa en ökad risk för att utveckla VOD. Patienter med TDT kan löpa en ökad risk för VOD efter myeloablative konditionering jämfört med andra patientgrupper.

Infusionsrelaterade reaktioner mot Zynteglo

Premedicinering för infusionsreaktioner hanterades enligt läkarens bedömning. Infusionsrelaterade reaktioner mot Zynteglo observerades hos 11,9 % av patienterna och inträffade den dag Zynteglo-infusionen skedde. Alla reaktioner försvann. Händelser var lindriga och inkluderade buksmärtor, värmevallning, dyspné och icke-kardiell bröstsmärta hos 9,5 %, 2,4 %, 2,4 % respektive 2,4 % av patienterna.

Pediatrik population

Enligt tillgängliga data är frekvensen, typen av och svårighetsgrad på biverkningar hos barn 12–17 år liknande som hos vuxna med undantag för VOD och pyrexia som inträffade oftare hos ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9. Överdoser

Inga data från kliniska studier finns tillgängliga beträffande överdosering av Zynteglo.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Zynteglo lägger till fungerande kopior av en modifierad β -globingen i patienternas stamceller genom transduktion av autologa CD34⁺-celler med BB305 LVV och korrigerar därmed den genetiska orsaken till sjukdomen. Efter Zynteglo-infusion inympas transducerade CD34⁺ stamceller i benmärgen och differentieras för att producera röda blodkroppar som innehåller biologiskt aktivt β^{A-T87Q} -globin (ett modifierat β -globinprotein) som kommer att kombineras med α -globin vid produktionen av funktionellt Hb som innehåller β^{A-T87Q} -globin (HbA^{T87Q}). β^{A-T87Q} -globin kan kvantifieras i förhållande till andra globinarter i perifert blod med HPLC-teknik (High Performance Liquid Chromatography). Uttrycket av β^{A-T87Q} -globin är utformat för att korrigera β/α -globinbalansen i erytroidcellerna hos patienter med TDT och har potential att öka det totala Hb-värdet till normala nivåer och eliminera beroendet av kroniska transfusioner av röda blodkroppar. Efter lyckad implantation och uppnående av transfusionsoberoende förväntas effekterna av produkten vara livslånga.

Farmakodynamisk effekt

Alla patienter med TDT med en icke- β^0/β^0 -genotyp som fick Zynteglo med minst tre månaders uppföljning producerade HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 14, HGB-207; N = 1, HGB-212). För patienter med minst 6 månaders uppföljning ökade HbA^{T87Q} i allmänhet stadigt efter Zynteglo-infusionen och stabiliserades vid cirka 6 till 9 månader efter infusionen. Patienterna hade vid månad 6 ett medianvärde (min, max) för HbA^{T87Q} på 4,90 (1,0, 9,6) g/dl i fas 1/2-studier (N = 14, HGB-204 och HGB-205) och 9,49 (3,4, 10,6) g/dl i den pågående fas 3-studien (N = 11, HGB-207).

HbA^{T87Q} var överlag stabilt t.o.m. månad 24 med ett medianvärde (min, max) på 6,44 (1,1, 10,1) g/dl (N = 14, HGB-204 och HGB-205) och under hela långtidsuppföljningen av LTF-303 vilket visade stabil integrering av β^{A-T87Q} -globingen i långsiktiga stamceller och stabilt uttryck av β^{A-T87Q} -globingen i celler av erytroid härkomst.

Klinisk effekt

Effekt baserades på 32 vuxna patienter och ungdomspatienter med TDT och en icke- β^0/β^0 -genotyp som behandlats med Zynteglo (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (se tabell 4). Endast ett fåtal patienter har inkluderats i de kliniska studierna med genotyper som kännetecknas av låg produktion av endogent β -globin som fenotypiskt liknar patienter med β^0/β^0 -genotyp, såsom patienter som är homozygota för IVS-I-110 eller IVS-I-5.

Tabell 4 Baslinjeegenskaper för icke- β^0/β^0 -patienter med TDT ≥ 12 år som behandlats med Zynteglo (studier HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studie	Icke- β^0/β^0 -patienter			
	Totalt antal (ungdomar)	Ålder median (min, max)	Förbehandling – transfusionsvolym (ml/kg/år) median (min, max)	Förbehandling – transfusioner per år median (min, max)
HGB-205	4 (2)	17,5 (16, 19)	181,85 (138,8, 197,3)	12,50 (10,5, 13,0)
HGB-204	10 (2)	19,5 (16, 34)	151,28 (140,0, 234,5)	13,75 (10,0, 16,5)
HGB-207	15 (6)	20,0 (12, 34)	192,92 (152,3, 251,3)	17,50 (11,5, 37,0)
HGB-212	3 (1)	21,0 (17, 33)	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,50, 39,5)

Transfusionsberoende β -thalassemia (TDT)

Patienter ansågs vara transfusionsberoende om de hade tidigare genomgått RBC-transfusioner med minst 100 ml/kg/år eller ≥ 8 RBC-transfusioner per år i två år före inskrivningen. I de kliniska studierna fick patienterna med en median-RBC-transfusionsvolym (min, max) på 175,7 (139, 251) ml/kg/år och ett medianantal (min, max) av transfusioner av röda blodkroppar på 14,8 (10, 40) per år.

Ungdomar uteslöts från fas 3-studierna om de hade en känd och tillgänglig, besläktad HLA-matchad HSC-donator. Medianåldern (min, max) i studierna var 19,0 (12, 34) år, 56,3 % var kvinnor, 59,4 % var av asiatisk härkomst och 40,6 % var vita/kaukasier. Alla patienter hade en Karnofsky prestationspoäng på ≥ 80 och majoriteten hade en prestationspoäng på 100 vid baslinjen. Hjärt-T2* vid baslinjen var > 20 msek. Medianvärdet (min, max) av ferritin vid baslinjen var 3 778,7 (784, 22 517) pmol/l och medianvärdet (min, max) av järnkonscentrationen i levern var 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N = 10, HB-204; N = 4, HB-205; N = 15, HB-207; N = 3, HB-212).

Mobilisering och aferes

Alla patienter fick G-CSF och plerixafor för att mobilisera stamceller före aferesproceduren. Den planerade dosen av G-CSF var 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ hos patienter med mjälte och 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ hos patienter utan mjälte vilket gavs på morgonen på mobiliseringsdag 1 t.o.m. 5. Den planerade dosen av plerixafor var 0,24 mg/kg/dag vilket gavs på kvällen på mobiliseringsdag 4 och 5. Om en tredje insamlingsdag behövdes förlängdes plerixafor- och G-CSF-doseringen till och med dag 6. Dosen av G-CSF ska minska med hälften om antalet vita blodkroppar (WBC) är $> 100 \times 10^9/\text{l}$ före aferesdagen. För de flesta patienterna samlades det minsta antalet CD34⁺-celler som krävs in för att tillverka Zynteglo med en cykel av mobilisering och aferes.

Förbehandlingskonditionering

Alla patienter fick fullständig myeloablativ konditionering med busulfan före behandling med Zynteglo. Den planerade dosen av busulfan var 3,2 mg/kg/dag för patienter ≥ 18 år vilket gavs i form av en 3-timmars intravenös infusion dagligen under 4 dagar med en rekommenderad mål-AUC_{0-24 timmar} på 3 800–4 500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Den planerade dosen av busulfan var 0,8 mg/kg för patienter i åldrarna 12–17 år vilket gavs i form av en 2-timmars intravenös infusion var 6:e timme, sammanlagt 16 doser med en rekommenderad mål-AUC_{0-6 timmar} på 950–1 125 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Produktresumén för busulfan användes för information om lämpliga metoder för att fastställa den viktbaserade doseringen för patienterna. Justeringar av busulfandosen utfördes enligt behov baserat på farmakokinetisk övervakning.

Medianbusulfandosen (min, max) var 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/dag (N = 32). AUC_{0-24 timmar} uppmättes på dag 1 och gav information om dosen för dag 3. Det uppskattade dagliga medianvärdet för AUC (min,

max) var 4 417,0 (3 030, 9 087) $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ (N = 31). Samtliga patienter med icke- β^0/β^0 -genotyp fick profylax mot krampanfall med andra läkemedel än fenytoin innan busulfan sattes in.

Fenytoin användes inte för anti-epilepsiprofylax på grund av dess väl förstådda induktion av glutathion-S-transferas och cytokrom P450 och därmed ökad clearance av busulfan och på grund av den utbredda tillgängligheten av effektiva epilepsiläkemedel som inte påverkar busulfanmetabolism.

I HGB-207 och HGB-212 krävdes profylax för VOD /hepatiskt sinusoidalt obstruktionssyndrom enligt institutionens praxis med ursodeoxicholsyra eller defibrotid.

Administrering av Zynteglo

Alla patienter fick Zynteglo med en mediansdos (min, max) på $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) CD34⁺-celler/kg som en intravenös infusion (N = 32).

Efter administrering av Zynteglo

Sammanlagt 28,6 % av patienterna (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207 och HGB-212) fick G-CSF inom 21 dagar efter Zynteglo-infusionen. Användning av G-CSF rekommenderades dock inte under 21 dagar efter Zynteglo-infusionen i fas 3-studierna.

Studierna HGB-204 och HGB-205

HGB-204 och HGB-205 var öppna, enarmade 24 månaders fas 1/2-studier som omfattade 22 patienter med TDT som behandlats med Zynteglo (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), varav 14 hade icke- β^0/β^0 -genotypen (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) och 8 hade β^0/β^0 -genotypen i HGB-204. Samtliga patienter slutförde HGB-204 och HGB-205 och skrevs in för långtidsuppföljning i LTF-303-studien. Medianvaraktigheten (min, max) på uppföljningen var 40,48 (29,3, 58,6) månader. Alla patienter levde vid den sista uppföljningen.

Det primära effektmåttet var transfusionsoberoende (TI) vid månad 24, definierat som ett viktat genomsnittligt Hb-värde på ≥ 9 g/dl utan några RBC-transfusioner under en sammanhängande period på ≥ 12 månader vid någon tidpunkt under studien efter infusion av Zynteglo. Av de patienter som hade icke- β^0/β^0 -genotypen uppnådde 11/14 (78,6 %, 95 % KI 49,2–95,3 %) TI vid månad 24 (tabell 5). Hos dessa 11 patienter var det viktade genomsnittliga medianvärdet för Hb (min, max) under TI 10,51 (9,3, 13,2) g/dl (tabell 5).

Alla patienter som uppnådde TI vid någon tidpunkt har behållit TI vid månad 30 med en min-, maxvaraktighet av TI på 21,2+, 56,3+ månader (N = 11). Mediantiden (min, max) fram till den sista RBC-transfusionen var 0,46 (0,2, 5,8) månader efter Zynteglo-infusion.

Hos de tre patienter som inte uppnådde TI observerades minskat behov av transfusionsvolym med 100 %, 86,9 % och 26,8 % och av transfusionsfrekvens med 100 %, 85,3 % och 20,7 % från månad 6 till och med besöket i månad 24, jämfört med deras nivåer av RBC-transfusioner före studien.

Medianvärdet (min, max) för totalt Hb vid månad 6 för patienter som inte fick någon transfusion under de föregående 60 dagarna var 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N = 11). Det totala Hb-värdet förblev stabilt vid månad 24 med ett medianvärde (min, max) på 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N = 12) och vid månad 36 med ett medianvärde (min, max) på 11,30 (7,8, 13,5) g/dl (N = 11).

Efter Zynteglo-infusionen hanterades patienternas järnnivåer enligt läkarens bedömning. Alla patienter i HGB-204 började på nytt med järnkatering och fortsätter att använda järnkelerare. En patient i HGB-205 började på nytt med järnkatering och fortsätter att använda järnkelerare. Tre patienter i HGB-205 började med flebotomi.

Vid 48 månader efter infusion med Zynteglo för patienter som uppnått TI var medianminskningen (min, max) av ferritinnivåer i serum från baslinjen 75,02 % (39,2, 84,8) (N = 3, HB-204; N = 2,

HB-205). Medianvärdet för minskning av järnhalten i levern från baslinjen var 67,14 %, från en 83,3 % minskning till en 269,2 % ökning (N = 3, HB-204; N = 2, HB-205).

Studierna HGB-207 och HGB-212

HGB-207 och HGB-212 är pågående öppna, enarmade 24 månaders fas 3-studier som är planerade att rekrytera cirka 39 vuxna, ungdomar och barn med TDT (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), varav 29 med en icke- β^0/β^0 -genotyp (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) och 10 med en β^0/β^0 -genotyp i HGB-212. Dessa studier genomförs med förbättrad transduktion jämfört med fas 1/2-studierna vilket resulterar i ett ökat genomsnittligt antal funktionella kopior av transgenen (β^{A-T87Q} -globin) integrerad i autologa CD34⁺-celler. Arton vuxna och ungdomar med TDT med en icke- β^0/β^0 -genotyp har behandlats med Zynteglo i fas 3-studier (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) och deras medianvaraktighet (min, max) på uppföljningen var 10,0 (1,3, 22,2) månader. Alla patienter levde vid den sista uppföljningen.

Det primära effektmåttet var transfusionsoberoende (TI) vid månad 24, definierat som ett viktat genomsnittligt Hb-värde ≥ 9 g/dl utan några RBC-transfusioner under en sammanhängande period på ≥ 12 månader vid någon tidpunkt under studien efter infusion av Zynteglo. Fem patienter är utvärderingsbara för bedömning av TI. Av dessa har 4/5 (80,0 %, 95 % KI 28,4–99,5 %) uppnått TI vid den senaste uppföljningen. Bland dessa 4 patienter var det viktade genomsnittliga median-Hb-värdet (min, max) under TI 12,42 (11,5, 12,6) g/dl (tabell 5).

Samtliga patienter som har uppnått TI har upprätthållit TI med en min-, maxvaraktighet av TI på 12,0+, 18,2+ månader (N = 4). Mediantiden (min, max) fram till den sista RBC-transfusionen var 0,95 (0,5, 1,1) månader efter Zynteglo-infusionen.

För den enda patient som inte uppnådde TI observerades ett minskat behov av transfusionsvolym med 75,8 % och av transfusionsfrekvens med 74,9 % mellan utskrivningen från sjukhuset och fram till och med det sista studiebesöket, jämfört med nivåerna av RBC-transfusioner före studien.

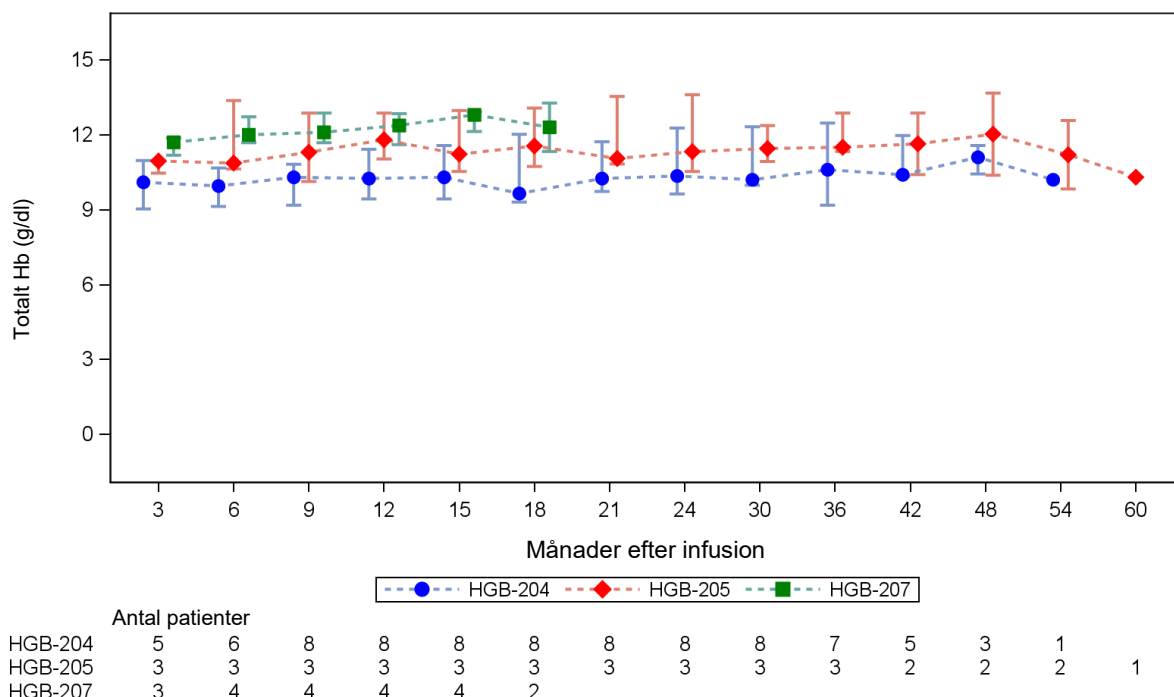
Medianvärdet (min, max) för totalt Hb vid månad 6 för de patienter som inte fått någon transfusion under föregående 60 dagar var 11,90 (8,4, 13,3) g/dl (N = 11).

Efter Zynteglo-infusionen hanterades patienternas järnkatering enligt läkarens bedömning. Av de 11 patienter som följdes upp under minst 6 månader efter Zynteglo-infusionen var det 6 patienter som inte återinsattes på järnkatering eller fick flebotomi, 3 patienter återinsattes på järnkatering och 2 patienter fick flebotomi för att minska järnnivåerna.

Utforskande analyser utfördes för att bekräfta att dyserytropoes försvunnit, de grundläggande fysiologiska egenskaperna för TDT, i benmärgen. Benmärgsbiopsier, som tagits före behandlingen, var förenliga med diagnosen TDT, inklusive en låg myeloid/erytroidkvot (N = 15, HB-207) vilket återspeglar erytroid hyperplasi. För 8 patienter, som hade deltagit tillräckligt i studieuppföljningar för att få en 12-månaders uppföljande benmärgsbedömning, ökade myeloid/erytroidkvoten för 7 patienter från ett intervall på 0,1 till 0,5 vid baslinjen till ett intervall på 0,6 till 1,9 vid cirka 12 månader efter Zynteglo-infusion vilket talar för att Zynteglo förbättrar erytropoes hos patienter med TDT.

Övergripande resultat

Figur 1 Totalt medianvärde av hemoglobin över tid hos icke- β^0/β^0 -TDT-patienter som behandlats med Zynteglo och som har uppnått transfusionsoberoende (studierna HGB-204, HGB-205, HGB-207 och LTF-303)



Staplarna representerar interkvartila intervall.

Tabell 5 Effektutfall för icke- β^0/β^0 -TDT-patienter som behandlades med Zynteglo (studie HGB-204, HGB-205, HGB-207 och LTF-303)

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

*Patienter som inte fått transfusioner under de föregående 60 dagarna.

**Transfusionsoberoende (TI) ett viktat genomsnittligt Hb-värde ≥ 9 g/dl utan några RBC-transfusioner under en sammanhängande period på ≥ 12 månader vid någon tidpunkt under studien efter infusion av läkemedlet.

***Inga patienter kan för närvarande utvärderas för dessa effektmått.

[^]N representerar det totala antalet patienter som kan utvärderas för TI, vilket definieras som patienter som har slutfört sin ingångsstudie (dvs. 24 månaders uppföljning), eller uppnått TI eller inte kommer att kunna uppnå TI i sin ingångsstudie.

NR = uppnåddes inte. NA = inte relevant, Hb = totalt Hb. WA Hb = viktat genomsnittligt Hb.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zynteglo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för β -thalassemie (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Zynteglo är ett autologt genterapi-läkemedel som består av autologa celler som har blivit genmodifierade *ex vivo*. Zynteglos egenskaper är sådana att konventionella studier av farmakokinetik, absorption, distribution, metabolism och eliminering inte är tillämpliga.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende mutagenitet, karcinogenitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte utförts.

Farmakologin, toxikologin och gentoxiciteten för BB305 LVV som används för transduktion vid tillverkningen av Zynteglo har utvärderats *in vitro* och *in vivo*. En immortaliseringsanalys *in vitro* (IVIM) som utförts med BB305 LVV-transducerade musbenmärgsceller (BMC) uppvisade minimal mutagen potential (fitnesspoäng $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Insättningsplatsanalys (ISA) av transducerade mus-BMC:er och humant CD34⁺ stamceller före transplantation uppvisade ingen berikning för införande i eller nära cancerrelaterade gener. En studie av farmakologi, biodistribution, toxicitet och gentoxicitet genomfördes på en musmodell av β -thalassemie. I denna studie fanns det inga tecken på toxicitet, gentoxicitet eller onkogenes (tumörigenitet) relaterat till BB305 LVV-integration och ingen toxicitet relaterad till produktion av β^{A-T87Q} -globin. ISA av BMC:er efter transplantationen uppvisade ingen föredragen integration i närheten av eller inom gener som kliniskt förknippas (för retrovirala gammavektorer) med antingen klonal dominans eller leukemi och inga tecken på klonal dominans observerades. Ytterligare studier av humana CD34⁺ HSC:er som administrerats till immundefekta, myeloablaterade möss påvisade ingen toxicitet, tumörigenitet eller gentoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Cryostor CS5
Natriumklorid

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3. Hållbarhet

Frost: 1 år vid ≤ -140 °C.
Efter upptining: högst 4 timmar vid rumstemperatur (20–25 °C).

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i flytande kväves ångfas vid ≤ -140 °C tills läkemedlet är klart för upptining och administrering.

Förvara infusionspåsen/-påsar i metallkassetten/-kassetterna.

Frys inte om läkemedlet efter upptining.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

20 ml infusionspåse/-påsar av fluoretylenpropylen, var och en förpackad i en genomskinlig påse i en metallkassett.

Zynteglo levereras från tillverkningsanläggningen till infusionskliniken i en kryobehållare som kan innehålla flera metallkassetter avsedda för en enda patient. Varje metallkassett innehåller en infusionspåse med Zynteglo. En patient kan ha flera infusionspåsar.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Strålning kan leda till inaktivering av produkten.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

- Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Zynteglo bör vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse för infusion

- Ta ut alla metallkassetter från behållaren med flytande kväve och ta ut alla infusionspåsar från metallkassetten.
- Bekräfta att Zynteglo är tryckt på infusionspåsen/infusionspåsarerna.
- Bekräfta att patientens identitet överensstämmer med den unika patient-ID-informationen på Zynteglo-infusionspåsen/-infusionspåsarerna. Zynteglo får inte infunderas om informationen på den patientspecifika etiketten på infusionspåsen inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- Redovisa alla infusionspåsar och bekräfta att varje infusionspåse är inom utgångsdatumet med hjälp av åtföljande satsinformationsblad.
- Inspektera varje infusionspåse för att säkerställa att inga skador har skett innan den tinas upp och infunderas. Om en infusionspåse har skadats ska lokala riktlinjer följas och du ska kontakta bluebird bio omedelbart.

Upptining och administrering

- Tina Zynteglo vid 37 °C i ett vattenbad eller torrt bad. Upptining av varje infusionspåse bör ta cirka 2 till 4 minuter. Låt inte läkemedlet tinas för mycket. Lämna inte läkemedlet obevakat och sänk inte ned infusionsportarna om de tinas i ett vattenbad.
- Efter upptining ska läkemedlet blandas försiktigt genom att massera infusionspåsen tills allt innehåll är homogent. Exponera den sterila porten på infusionspåsen genom att riva av det skyddsomslag som täcker porten.
- Fatta tag i infusionspåsen med läkemedel och infundera enligt administreringsklinikens standardförfaranden för administrering av cellterapiprodukter. Använd inte ett inbyggt blodfilter eller en infusionspump.
- Läkemedlet får inte provtas, ändras eller bestrålas.

- Administrera varje infusionspåse med Zynteglo via intravenös infusion under en period på mindre än 30 minuter. Om fler än en infusionspåse tillhandahålls ska varje infusionspåse administreras fullständigt innan nästa påse tinas och infunderas.
- Infundera Zynteglo så snart som möjligt och inte längre än 4 timmar efter upptining. Spola allt Zynteglo som finns kvar i infusionspåsen och alla tillhörande slangar med minst 50 ml 0,9 % natriumkloridlösning för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas i patienten.

Försiktighetsåtgärder vid kassering av läkemedlet

Läkemedlet innehåller genetiskt modifierade celler. Lokala riktlinjer för biosäkerhet ska följas för använt läkemedel och avfall. Allt material som har varit i kontakt med Zynteglo (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för biosäkerhet.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1367/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD månad ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> <, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Zynteglo i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehållet i och formatet på utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet, tillsammans med den.

Utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet syftar till att ge information om säker användning av Zynteglo.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, dispensera och/eller använda Zynteglo har tillgång till/får följande utbildningspaket som ska spridas via professionella organ i varje medlemsstat där Zynteglo marknadsförs:

- Utbildningsmaterial för sjukvården
- Patientinformationspaket
- **Sjukvårdens utbildningsmaterial** bör innehålla:
 - Produktresumé
 - Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
 - Guide för hantering och administreringsätt
- **Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande huvudsakliga element:
 - Varningar och försiktighetsåtgärder för de läkemedel som används vid stamcellsmobilisering och myeloablative konditionering måste beaktas.
 - Behandling med Zynteglo i kliniska prövningar associerades med fördröjt trombocytanslag. Ingen korrelation sågs mellan förekomst av blödningsbiverkningar och tid till trombocytanslag. Försiktighetsåtgärder beträffande blödningskomplikationer vid trombocytopeni måste vidtas. Patienter bör informeras om risken för blödningar som är svåra att upptäcka, såsom inre blödningar.
 - Behandling med Zynteglo medför en teoretisk risk för insertionsmutagenes som potentiellt kan leda till utveckling av malignitet. Alla patienter ska informeras om tecken på leukemi och omedelbart söka läkare om dessa tecken föreligger.
 - Negativ serologi för HIV är nödvändigt för att aferesmaterial ska godkännas för Zynteglo-tillverkning.
 - Det finns en potentiell risk för förlust av behandlingssvar. Detta kan leda till förlust av transfusionsoberoende eller öka transfusionsbehoven för patienter som inte uppnått transfusionsoberoende.
 - Alla patienter bör övervakas årligen med fullständig blodstatus och hemoglobinnivåer för att observera tecken på leukemi/lymfom respektive kontroll av behandlingseffekt.
 - Den kortsiktiga risken med behandling med Zynteglo uteblivet margslag vilket ska hanteras genom administrering av ”räddningsceller”.
 - Behovet att förklara och säkerställa att patienterna förstår:
 - potentiella risker med behandling med Zynteglo
 - tecken på leukemi/lymfom och vilka åtgärder som ska vidtas
 - innehållet i patientguiden
 - vikten av att ha med sig patientkortet för nödsituationer och visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal
 - registrering i läkemedelsregistret.
 - Registrets omfattning och hur man registrerar patienter.

- **Guiden för hantering och administreringsätt för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande huvudsakliga element:
 - Instruktioner för att ta emot och förvara Zynteglo och hur man kontrollerar Zynteglo före administrering.
 - Instruktioner för upptining av Zynteglo.
 - Instruktioner om skyddsutrustning och behandling av spill.
- **Patientinformationspaketet** bör innehålla:
 - Bipacksedel
 - En guide för patient/vårdgivare
 - Patientkort för nödsituationer
- **Guiden för patient/vårdgivare** ska innehålla följande viktiga meddelanden:
 - Behandling med Zynteglo medför en teoretisk risk för att utveckla malignitet. Tecken på leukemi och behovet att söka sjukvård omedelbart om dessa tecken föreligger.
 - Patientkort för nödsituationer och behovet av att ha med sig kortet och berätta för all behandlande hälso- och sjukvårdspersonal att man har behandlats med Zynteglo.
 - det finns en potentiell risk för förlust av behandlingssvar. Detta kan leda till förlust av transfusionsoberoende eller öka transfusionsbehoven för patienter som inte uppnått transfusionsoberoende.
 - Vikten av årliga hälsokontroller.
 - Behandling med Zynteglo medför en risk för fördröjt trombocytanslag som kan leda till en ökad blödningstendens.
 - Tecken och symtom på blödning och behovet av att kontakta läkare vid tecken på onormal eller långvarig blödning eller om andra relevanta symptom föreligger.
 - Registrering i läkemedelsregistret.
- **Patientkortet för nödsituationer** ska innehålla följande viktiga meddelanden:
 - Information om risk för fördröjt trombocytanslag som potentiellt kan leda till blödningar och andra teoretiska risker.
 - Upplysning om att patienten behandlades med genterapi och inte bör donera blod, organ, vävnader eller celler.
 - Upplysning om att patienten behandlades med Zynteglo, inklusive lotnummer och behandlingsdatum.
 - Information om rapportering av biverkningar.
 - Information om risken för falsk positivitet för vissa kommersiella HIV-tester på grund av Zynteglo.
 - Kontaktinformation där hälso- och sjukvårdspersonal kan få ytterligare information.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att det i varje medlemsstat där Zynteglo marknadsförs finns ett system som syftar till att kontrollera distributionen till Zynteglo utöver den kontrollnivå som säkerställs genom rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Följande krav måste uppfyllas innan läkemedlet förskrivs, tillverkas, dispenserar och används:

- Zynteglo kommer endast att vara tillgängligt på bluebird bios kvalificerade behandlingscentra för att säkerställa spårbarhet av patientens celler och den tillverkade läkemedelsprodukten mellan behandlande sjukhus och tillverkningsanläggningen. Valet av behandlingscenter kommer att göras i samarbete med nationella hälsovårdsmyndigheter.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta acceptanskriteriernas lämplighet ska innehavaren av godkännandet för försäljning omvärdera acceptanskriterierna för attribut som är relaterade till potenstester som använder satsfrisläppningsdata och kliniska resultat efter 6 månaders uppföljning av 20 patienter som behandlats med kommersiella tillverkningssatser.	Interimrapport: vid varje årlig förnyelse När 20 patienter har behandlats med 6 månaders uppföljning
Icke-interventionell studie av säkerhet och effekt efter godkännande för försäljning: För att ytterligare beskriva och sätta den långsiktiga säkerheten och effekten av Zynteglo i rätt kontext hos patienter 12 år och äldre med transfusionsberoende β -thalassemie (TDT), som inte har en β^0/β^0 -genotyp, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och presentera resultaten av en studie som baseras på data från ett läkemedelsregister (REG-501) och använda data på patienter som behandlats med transfusioner och/eller HLA-matchade, allogena HSCT-behandlade patienter från ett etablerat europeiskt register som en jämförande grupp.	Inlämnande av protokoll: februari 2020 Interimresultat: – vid varje årlig förnyelse – dec. 2024 – dec. 2034 Slutliga resultat: K4 2039

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta att effekten och säkerheten av Zynteglo hos patienter 12 år och äldre med transfusionsberoende β -thalassemie (TDT), som inte har en β^0/β^0 -genotyp, bör innehavaren av godkännandet för försäljning lämna interimistiska och slutliga data om studie HGB-207.	Interimresultat: vid varje årlig förnyelse Slutliga resultat: december 2021
För att bekräfta effekten och säkerheten av Zynteglo hos patienter 12 år och äldre med transfusionsberoende β -thalassemie (TDT), som inte har en β^0/β^0 -genotyp, bör innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in interimistiska och slutliga data från patienter med en allvarlig, icke- β^0/β^0 -genotyp, såsom IVS-I-110 som inkluderas i studie HGB-212.	Interimresultat: vid varje årlig förnyelse Slutliga resultat: december 2021
För att bekräfta att effekten och säkerheten av Zynteglo hos patienter 12 år och äldre med transfusionsberoende β -thalassemie (TDT), som inte har en β^0/β^0 -genotyp, bör innehavaren av godkännandet för försäljning lämna interimdata och resultat av den 5-åriga uppföljningen av studie LTF-303.	Interimresultat: vid varje årlig förnyelse Slutliga resultat: december 2024

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**METALLKASSETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En genetiskt modifierad autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stamceller transducerade med lentiviral vektor som kodar för β^{A-T87Q} -globingenen med en styrka på $1,2-20 \times 10^6$ celler/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även Cryostor CS5 och natriumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

20 ml

Se satsinformationsbladet för antal infusionspåsar och CD34⁺-celler per kg för denna patient.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i flytande kväves ångfas vid ≤ -140 °C tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Förvara infusionspåsen/-påsar i metallkassetten/-kassetterna. Efter upptining får produkten inte frysas in på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Oanvänt läkemedel måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för biosäkerhet.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nederländerna
Tfn: +31 (0) 303 100 450
E-post: medinfo@bluebirdbio.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1367/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Patient-ID:
COI-ID:
Efternamn:
Förnamn:
Födelsedatum:
DIN:
Sats:
Pås-ID:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

Autologa CD34⁺-celler som kodar för $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -globingenen.
För intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Patient-ID:

COI-ID:

Efternamn:

Förnamn:

Födelsedatum:

DIN:

Sats:

Pås-ID:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Se satsinformationsbladet för antal infusionspåsar och CD34⁺-celler per kg för denna patient.
20 ml

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DET SATSINFORMATIONSBLAD SOM MEDFÖLJER
VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Zynteglo är en genetiskt modifierad autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stamceller transducerade med lentiviral vektor som kodar för β^{A-T87Q}-globingenen.

3. DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

PATIENTINFORMATION

Namn (efternamn, förnamn):
Födelsedatum (DD/MM/ÅÅÅÅ):
Vikt vid första insamling (kg):
Patient-ID:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER
PER ENHET OCH UTGÅNGSDATUM**

INFORMATION OM LEVERERAT/DE PARTI/PARTIER

Följande parti/partier har tillverkats och ingår i leveransen:

Lotnummer/ COI-ID	Antal infusionspåsar	Pås-ID (Första infusionspåse)	Pås-ID (Andra infusionspåse)	Styrka (× 10 ⁶ celler/ml)	CD34 ⁺ -celler (× 10 ⁶ CD34 ⁺ -celler)	Utgångsdatum (DD/MM/ÅÅÅÅ)

5. LÄKEMEDELSDOS

Totalt antal infusionspåsar: ____
Dos: {N.N} × 10⁶ CD34⁺-celler/kg

Den rekommenderade lägsta dosen av Zynteglo är 5,0 × 10⁶ CD34⁺-celler/kg. Doser på upp till 20 × 10⁶ CD34⁺-celler/kg har administrerats i kliniska studier.

6. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

SPARA DETTA DOKUMENT OCH VAR BEREDD ATT HA DET TILLGÄNGLIGT VID
TIDPUNKTEN FÖR ZYNTEGLO-INFUSION.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för autolog användning.

7. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

INSTRUKTIONER FÖR FÖRVARING OCH ANVÄNDNING

Förvaras i flytande kväves ångform vid < - 140 °C tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Förvara infusionspåsen/-påsarerna i metallkassetten/-kassetterna. Efter upptining får produkten inte frysas på nytt.

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Oanvänt läkemedel måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för biosäkerhet.

9. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NUMMER

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nederländerna
E-post: medinfo@bluebirdbio.com

10. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1367/001

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten eller vårdgivaren

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion

Autologa CD34⁺-celler som kodar för β^{A-T87Q}-globingenen

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

Du kommer att få ett **patientkort** som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste känna till om din behandling med Zynteglo. Du ska alltid bära patientkortet med dig och visa det för din läkare eller sjuksköterska vid vårdbesök eller om du läggs in på sjukhus.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Läs patientkortet noggrant och följ anvisningarna på det.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zynteglo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zynteglo
3. Hur Zynteglo ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zynteglo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zynteglo är och vad det används för

Zynteglo används för att behandla en allvarlig genetisk sjukdom som heter transfusionsberoende beta-thalassemi (TDT) som inkluderar sjukdomen som vanligen kallas beta-thalassemi major hos personer som är 12 år och äldre. Personer med detta tillstånd kan inte bilda tillräckligt med hemoglobin, ett protein i blodet som transporterar syre. Mer specifikt producerar personer med TDT inte tillräckligt av en del av hemoglobinet som kallas för betaglobin på grund av en defekt gen. På grund av denna defekt lider personer med TDT av blodbrist och behöver blodtransfusioner för att överleva.

Zynteglo är en typ av läkemedel som kallas genterapi. Det tillverkas specifikt för varje patient med hjälp av patientens egna (även kallade autologa) blodstamceller. Zynteglo fungerar genom att tillsätta funktionella kopior av β-globingenen i dessa celler, så att patienten kan tillverka tillräckligt med β-globin för att öka den totala mängden hemoglobin, förbättra anemi (minska blodbristen) och transportera mer syre i kroppen. Detta minskar eller tar bort behovet av blodtransfusioner.

2. Vad du behöver veta innan du får Zynteglo

Du får inte ges Zynteglo om du:

- är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
-
- är gravid eller ammar
- tidigare har fått genterapi med dina blodstamceller
- är allergisk mot något innehållsämne i de läkemedel som du kommer att få för förberedande behandling, mobilisering och kemoterapi (se avsnitt 3).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Zynteglo.

Innan behandling med Zynteglo får du läkemedel som kallas för mobiliseringsläkemedel och kemoterapiläkemedel (se avsnitt 3 och 4 för ytterligare information om dessa läkemedel, inklusive eventuella biverkningar).

Innan du får behandling med Zynteglo kommer din läkare att göra undersökningar för att kontrollera att ditt hjärta och din lever fungerar som de ska så att det är säkert för dig att få behandling med Zynteglo.

Zynteglo tillverkas speciellt för dig med användning av dina egna blodstamceller.

När du har behandlats med Zynteglo kommer du inte att kunna donera blod, organ eller vävnader i framtiden. Detta beror på att Zynteglo är ett genterapiläkemedel.

Att lägga till en ny gen i DNA i dina blodstamceller skulle teoretiskt kunna orsaka leukemi eller lymfom, även om inga patienter utvecklat leukemi eller lymfom i kliniska prövningar med Zynteglo. Efter behandling med Zynteglo ombeds du registrera dig i ett register i minst 15 år för att bättre förstå de långsiktiga effekterna av Zynteglo. Under den långsiktiga uppföljningen kommer din läkare att följa upp dig för tecken på leukemi eller lymfom.

Zynteglo framställs med användning av delar av humant immunbristvirus (HIV) som har förändrats så att det inte orsakar HIV-infektion. Det modifierade viruset används för att lägga till en funktionell betaglobin i dina blodstamceller. Även om detta läkemedel inte kommer att ge dig HIV-infektion kan Zynteglo i blodet orsaka ett falskt positivt resultat av HIV-tester som utförs med vissa kommersiella tester som känner igen den del av HIV som används för att tillverka Zynteglo. Om du testar positivt för HIV efter behandlingen ska du kontakta läkare eller sjuksköterska.

Innan du får Zynteglo kommer du att få kemoterapi för att ta bort din befintliga benmärg. Om Zynteglo inte kan ges efter kemoterapi eller om de förändrade stamcellerna inte fäster (inympas) i din kropp kan läkaren ge dig en infusion av dina egna ursprungliga blodstamceller som samlades in och lagrades innan behandling påbörjades (se även avsnitt 3, Hur Zynteglo ges).

När du har fått Zynteglo kan du få ett lågt antal blodplättar i blodet. Detta innebär att blodet inte kan koagulera lika bra som normalt och du lätt kan få blödningar. Du måste uppsöka läkare om du:

- slår i huvudet eller får en skallskada.
- får symptom som skulle kunna bero på en inre blödning, t.ex. ovanliga mag- eller ryggsmärtor eller svår huvudvärk.
- får onormala blåmärken eller blödning (t.ex. blåmärken utan skada, blod i urinen, avföringen, kräkningar eller om du hostar upp blod).

Din läkare kommer att tala om för dig när trombocytantalet har återgått till normala nivåer.

Andra läkemedel och Zynteglo

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska inte ta hydroxiurea (ett läkemedel för blodsjukdomar) eller några läkemedel mot HIV-infektion från minst en månad innan du genomgår mobilisering tills minst 7 dagar efter Zynteglo-infusionen (se även avsnitt 3, Hur Zynteglo ges).

Du måste sluta att ta läkemedel för att ta bort järn från kroppen (s.k. kelerande läkemedel: deferoxamin, deferipron och/eller deferasirox) 7 dagar innan du påbörjar kemoterapi före infusion av Zynteglo (se avsnitt 3, Hur Zynteglo ges). Din läkare kommer att informera dig om och när du ska börja ta dessa läkemedel efter Zynteglo-infusionen.

Tala med din läkare om du behöver vaccineras.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Om du är kvinna kommer du att genomgå ett graviditetstest innan du börjar med mobiliseringen, innan du får kemoterapi och innan du börjar med Zynteglo-behandling för att bekräfta att du inte är gravid.

Kvinnor som kan bli gravida och män som kan bli far till ett barn måste börja använda pålitliga preventivmedel från före insamlingen av deras blodstamceller och fortsätta till minst 6 månader efter att de fått Zynteglo. Tillförlitliga preventivmedel inkluderar spiral eller en kombination av orala preventivmedel (s.k. p-piller) och kondomer.

Den tillagda genen från Zynteglo kommer inte att överföras till dina barn. Dina barn löper fortfarande risk att ärva den ursprungliga beta-globingenen.

Du bör inte ges Zynteglo om du ammar. Det är inte känt om innehållsämnen i Zynteglo kan överföras till bröstmjolk.

Det kanske inte längre är möjligt för dig att bli gravid eller bli far till ett barn efter att du har fått kemoterapiläkemedlet. Om du är bekymrad över möjligheten att skaffa barn ska du diskutera detta med din läkare före behandlingen. Alternativ kan vara att tillhandahålla reproduktionsmaterial för lagring i en vävnadsbank för användning vid ett senare tillfälle. För män kan detta vara spermier eller testikelvävnad. För kvinnor kan det vara ägg (oocyter) eller äggstocksvävnad.

Körförmåga och användning av maskiner

Zynteglo har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Zynteglo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 391–1 564 mg natrium (huvudkomponenten i matlagings-/bordssalt) i varje dos. Detta motsvarar 20–78 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen person.

3. Hur Zynteglo ges

Zynteglo ges via dropp (infusion) i en ven. Det kan bara ges på ett specialiserat sjukhus av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med TDT, ge benmärgstransplantat och att använda genterapiläkemedel.

Zynteglo kan endast tillverkas om tillräckligt mycket av rätt typ av blodstamceller kan samlas in från ditt blod (CD34⁺-blodstamceller). Cirka 2 månader före behandlingen med Zynteglo kommer du att få ett mobiliseringsläkemedel som kommer att flytta dina blodstamceller från benmärgen till blodomloppet. Blodstamcellerna kan sedan samlas in av en maskin som separerar blodkomponenter (aferesmaskin). Det kan ta mer än en dag att samla in tillräckligt med blodstamceller för att tillverka Zynteglo samt för lagring som reservceller om Zynteglo inte kan ges eller inte fungerar.

Tid	Vad händer	Varför
Cirka 2 månader före Zynteglo-infusionen	Mobiliseringsläkemedel ges	För att flytta blodstamceller från benmärgen till blodomloppet.
Cirka 2 månader före Zynteglo-infusionen	Blodstamceller samlas in	För att tillverka Zynteglo samt för att tjäna som reservceller vid behov.
Minst 6 dagar före Zynteglo-infusionen	Ett kemoterapiläkemedel ges under 4 dagar på sjukhus	För att förbereda din benmärg för behandling med Zynteglo.
Zynteglo-behandlingen påbörjas	Zynteglo ges via dropp (infusion) i en ven. Detta kommer att ske på sjukhus och tar mindre än 30 minuter för varje infusionspåse. Antalet påsar varierar mellan olika patienter.	För att tillsätta blodstamceller innehållande funktionella kopior av beta-globin till din benmärg.
Efter Zynteglo-infusionen	Du får stanna kvar på sjukhuset i ungefär 3–6 veckor	För att återhämta dig och övervakas tills läkaren anser att det är säkert för dig att lämna sjukhuset.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar som observerats i kliniska studier av Zynteglo har samband med mobiliseringen och insamlingen av blodstamceller eller till det kemoterapiläkemedel som används för att förbereda benmärgen för behandlingen med Zynteglo.

Du bör diskutera möjliga biverkningar på grund av läkemedel som ges vid mobiliseringen och kemoterapiläkemedel med din läkare. Du bör också läsa bipacksedlarna för dessa läkemedel.

Mobilisering och insamling av blodstamceller

De flesta av dessa biverkningar inträffar under eller inom några dagar efter mobilisering och insamling av blodstamceller men de kan också inträffa senare. Tala omedelbart om för din läkare om biverkningar blir svåra eller allvarliga.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- ett lågt antal blodplättar vilket kan försämra blodets förmåga att koagulera
- skelettsmärta
- domningar och smärta i händer och fötter
- illamående
- huvudvärk
- låga kalciumnivåer i blodet

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- blödning
- låg syrenivå i blodet
- lågt blodtryck
- buksmärta
- ryggvärk
- skelett- eller muskelsmärta
- obehag eller smärta i bröstet

- annan smärta
- upprördhet
- onormala resultat av blodprover (minskade magnesium- och kaliumnivåer, för mycket citrat eller ökat antal vita blodkroppar)
- onormal hjärtrytm
- blåmärken, blödning eller smärta från kateter- eller injektionsstället
- reaktion vid injektionsstället
- blåmärken
- yrsel, trötthet
- obehagskänsla i huvudet
- kraftiga svettningar
- influensaliknande sjukdom
- läppsvullnad
- stickningar eller domningar i händer eller fötter eller munnen
- feber
- utslag
- förstörd mjälte som kan leda till smärta i övre vänstra delen av buken eller vänster axelkräkningar

Kemoterapiläkemedel

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av följande biverkningar efter att ha fått kemoterapiläkemedel. De inträffar vanligtvis inom de första dagarna och flera veckor efter att du fått kemoterapiläkemedel men kan också utvecklas mycket senare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Smärta i övre högra delen av buken under revbenen, gulfärgning av ögon eller hud, snabb viktökning, svullnad i armar, ben och buk samt andningsproblem. Dessa kan vara tecken på en allvarlig leversjukdom som kallas venocklusiv sjukdom.
- Långvarig blödning eller blödning utan skada som exempelvis näsblod, blödning från tandkötet eller vaginal blödning.

Andra möjliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om biverkningar blir svåra eller allvarliga.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- lågt antal röda och vita blodkroppar, ibland med feber
- ökning av vissa enzymer i blodet vilket kan tyda på ett problem med levern
- ett lågt antal blodplättar vilket kan försämra blodets förmåga att koagulera
- onormalt håravfall eller hårförtunning
- magsmärta, orolig mage, förstoppning, diarré
- illamående och kräkningar
- feber
- ömhet i munnen
- inflammation i halsen
- förändringar av blodkemi som kan tyda på lågt kalcium, lågt kalium, lågt magnesium, lågt natrium, lågt fosfat, minskat protein eller minskat albumin
- mörka fläckar på huden
- ömhet i rektumområdet
- sömnsvårigheter
- minskad aptit
- huvudvärk
- trötthet

- kliande hud

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- livshotande inflammatorisk reaktion på en infektion tillsammans med lågt antal vita blodkroppar
- infektioner som kan göra att du känner dig varm, kall eller svettig
- förstörd buk
- förstörd lever
- andningssvårigheter
- buksmärta
- blödning eller blåmärken
- blod i urinen
- små revor i den vävnad som täcker anus
- yrsel eller en känsla av att ha dålig balans eller som om rummet snurrar
- ångest
- positivt test för aspergillus (en lungsjukdom som orsakas av svamp)
- förändringar och avvikelser i hjärtrytmen
- smärta i rygg, skelett, hud, armar och ben, anus eller muskler
- halsbränna
- inflammation i gallblåsan
- gallsten
- hosta
- onormal smakupplevelse
- svårighet att svälja
- svullnad i ansiktet
- köldkänsla
- överflödigt vatten i kroppen
- inflammation eller infektion i hårsäckarna
- en minskning av hur snabbt luften strömmar ut ur lungorna
- magbesvär med illamående och kräkningar
- inflammation i magtarmkanalen
- tandköttssjukdomar
- hemorrojder
- hicka
- lågt blodtryck
- låg kroppstemperatur
- låg syrenivå i blodet
- gulfärgning av hud och ögon
- smärta i struphuvudet
- brist på energi
- ömhet och svullnad i magtarmkanalens inre hinnor som löper från munnen till anus
- oregelbunden mens
- förlust av äggstockarnas funktion
- för tidig menopaus
- fläckar på huden från blödning under huden
- hud som är missfärgad, flammig eller mörkare eller ljusare än normalt
- vätska i eller runt lungorna
- torr, kliande hud
- torra läppar
- utslag med lesioner, ibland med var
- inflammerade hudlesioner
- avskavd hud/rispor
- svettkörtelsjukdom
- transfusionsreaktion

- viktninskning
- onormala levervärden
- ökad koncentration av hemoglobin i cellerna
- minskning av magnesium, kalcium, kalium, fosfat, albumin och natrium i blodet
- överskottssyra i kroppen som inte avlägsnas genom njurarna
- ökning eller minskning av antalet vita blodkroppar
- lågt antal omogna (inte fullt utvecklade) röda blodkroppar
- ökning eller minskning av blodprotein
- ökning av kvinnliga hormoner
- minskad testosteronnivå

Zynteglo

De flesta biverkningar inträffar under eller inom några dagar efter behandlingen med Zynteglo men de kan också inträffa senare. Tala omedelbart om för din läkare om biverkningar blir svåra eller allvarliga.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- lågt antal blodplättar vilket kan försämra blodets förmåga att koagulera
- andnöd
- bröstsmärta som inte beror på hjärtproblem
- magsmärta
- värmevallningar (rodnad och värme i huden)
- smärta i benen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zynteglo ska förvaras

Denna information är endast avsedd för läkare.

Eftersom detta läkemedel ges av en kvalificerad läkare ansvarar sjukhuspersonalen för korrekt förvaring av läkemedlet före och under användningen och även för korrekt avfallshantering.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten/etiketterna på ytterförpackningen och infusionspåsen/-påsarerna.

Förvaras vid < - 140 °C i upp till ett år. Tina inte upp läkemedlet förrän det ska användas. Efter upptining ska produkten förvaras vid rumstemperatur (20–25 °C) och användas inom 4 timmar.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Oanvänt läkemedel måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för biosäkerhet.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Zynteglo består av dina egna blodstamceller som innehåller funktionella kopior av betaglobingenen som kan mätas i ditt blod. Koncentrationen är $1,2-20 \times 10^6$ CD34⁺-celler (blodstamceller) per milliliter.

- Övriga innehållsämnen är en lösning som används för att bevara frysta celler och natriumklorid. Se avsnitt 2, Zynteglo innehåller natrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zynteglo är en klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa dispersion av celler som levereras i en eller flera genomskinliga infusionspåsar, var och en förpackad i en genomskinlig påse i en försluten metallbehållare.

Ditt namn och födelsedatum, samt kodad information som identifierar dig som patienten, står angivna på varje infusionspåse och varje metallbehållare.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nederländerna

medinfo@bluebirdbio.com

Tillverkare

apceth Biopharma GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

Tel: +44 (0) 207 660 0754

(0800-069-8046)

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}>

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu><, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Zynteglo skickas från tillverkningsanläggningen till infusionscentrets lager i en kryobehållare som kan innehålla flera metallkassetter avsedda för en enda patient. Varje metallkassett innehåller en infusionspåse med Zynteglo. En patient kan ha flera infusionspåsar. Infusionspåsen/-påsarerna måste förvaras inuti metallkassetten/-kassetterna tills de ska tinas upp och användas.

Bekräfta att det står Zynteglo på infusionspåsen/-påsarerna. Bekräfta att patientens identitet överensstämmer med den unika patientinformationen på infusionspåsen/infusionspåsarerna och metallkassetten/metallkassetterna före infusion.

Redovisa alla infusionspåsar och bekräfta för varje infusionspåse av Zynteglo att utgångsdatumet inte har passerat med användning av det medföljande satsinformationsbladet.

Inspektera varje infusionspåse för att säkerställa att inga skador har skett före upptining och infusion. Om en infusionspåse är skadad ska du följa lokala riktlinjer för biosäkerhet och kontakta omedelbart bluebird bio.

Zynteglo är endast avsett för autolog användning.

Efter att du försiktigt har avlägsnat den yttre metallbehållaren ska varje infusionspåse tinas vid 37 °C i vattenbad eller torrt etanolbad i cirka 2–4 minuter. Övertina inte läkemedlet. Lämna inte läkemedlet utan uppsikt och sänk inte ned infusionsportarna om upptiningen sker i vattenbad. Efter upptiningen ska läkemedlet blandas genom att försiktigt massera infusionspåsen tills allt innehåll är enhetligt. Exponera den sterila porten på infusionspåsen genom att riva bort den skyddande film som täcker porten. Öppna infusionspåsen och infundera enligt mottagningsställets standardiserade rutiner för administrering av cellterapiprodukter. Använd inte inbyggt blodfilter eller infusionspump. Ta inte prover av, ändra och bestråla läkemedlet.

Administrera varje infusionspåse via intravenös infusion under en period på högst 30 minuter. Om fler än en infusionspåse tillhandahålls ska varje infusionspåse administreras i sin helhet innan du fortsätter med att tina upp och infundera nästa påse.

Zynteglo får inte frysas in på nytt. Infundera så snart som möjligt och inte mer än 4 timmar efter upptining.

Spola ut allt Zynteglo som finns kvar i infusionspåsen och eventuell tillhörande slang spolas med minst 50 ml 0,9 % natriumkloridlösning för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas i patienten.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler. Lokala riktlinjer för biosäkerhet för sådana läkemedel ska följas.

Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Zynteglo bör vidta sedvanliga försiktighetsåtgärder (bära skyddshandskar, skyddskläder och skyddsglasögon) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Arbetsytor och material som potentiellt har varit i kontakt med Zynteglo måste saneras med ett virusdödande desinfektionsmedel enligt tillverkarens anvisningar. Lokala riktlinjer för biosäkerhet ska följas för oanvänt läkemedel eller avfall.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORADE GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorat godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorat godkännande för försäljning vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.