

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1. Generell beskrivelse

Zynteglo (betibeglogene autotemcel) er en autolog genmodifisert cellepopulasjon beriket med CD34⁺ hematopoietiske stamceller (HSC) transduert med lentiviral vektor som koder for genet for beta-^{AT87Q}-globulin.

2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Det ferdig fremstilte legemidlet består av én eller flere infusjonsposer som inneholder en dispersjon av 1,2-20 × 10⁶ celler/ml suspendert i oppløsning for kryopreservering. Hver infusjonspose inneholder omtrent 20 ml Zynteglo.

Kvantitativ informasjon om styrke, CD34⁺ celler, og dosering av legemidlet er beskrevet i den batchspesifikke dokumentasjonen. Den batchspesifikke dokumentasjonen er lagt ved på innsiden av lokket på kryobeholderen som brukes til å transportere Zynteglo.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dose inneholder 391–1564 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Dispersjonen er klar til lett uklar, fargeløs til gul eller rosa.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjon(er)

Zynteglo er indisert for behandling av pasienter fra 12 år og oppover med transfusjonsavhengig β-talassemi (TDT) som ikke har en β⁰/β⁰ genotype og som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon, men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Zynteglo skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter og av lege med erfaring i HSC-transplantasjon og behandling av pasienter med TDT.

Det forventes at pasientene innskrives i et register, og får oppfølging for bedre kunnskap om langsiktig sikkerhet og effekt av Zynteglo.

Dosering

Lavest anbefalte dose av Zynteglo er $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg. I kliniske studier har doser opp til 20×10^6 CD34⁺ celler/kg blitt administrert. Den lavest anbefalte dosen er den samme for voksne og ungdom på 12 år og oppover.

Zynteglo er beregnet til autolog bruk (se pkt. 4.4) og skal kun administreres én gang.

Mobilisering og aferese

Pasientene må gjennomgå HSC-mobilisering etterfulgt av aferese for å høste CD34⁺ stamceller som blir brukt til legemiddelfremstilling (se pkt. 5.1 for beskrivelse av mobiliseringsregimet brukt i kliniske studier).

Minimum antall av CD34⁺ celler som skal samles inn er 12×10^6 CD34⁺ celler/kg. Dersom laveste dose av Zynteglo på $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg ikke oppnås etter første legemiddelfremstilling, kan pasienten gjennomgå én eller flere tilleggssykluser med mobilisering og aferese, med minst 14 dagers mellomrom, for å innhente flere celler for ytterligere fremstilling.

En reservesamling av CD34⁺ stamceller på $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg (dersom høstet ved aferese) eller $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (dersom høstet ved benmargsinnhøsting) kreves. Disse cellene må samles inn fra pasienten og være kryopreservert før myeloablative kondisjonering og infusjon av Zynteglo. Reservesamlingen kan være nødvendig ved nødbehandling dersom følgende foreligger: 1) kompromittering av Zynteglo etter oppstart av myeloablative kondisjonering, og før infusjon av Zynteglo, 2) primær engraftmentsvikt eller 3) tap av engraftment etter infusjon av Zynteglo (se pkt. 4.4).

Kondisjonering før behandling

Behandelende lege må bekrefte at pasienten er egnet for HSC-transplantasjon før oppstart med myeloablative kondisjonering (se pkt. 4.4).

Før infusjon av Zynteglo må myeloablative kondisjonering være fullført (se pkt. 5.1 for beskrivelse av myeloablative regime brukt i kliniske studier). Det anbefales at pasientene opprettholder hemoglobin (Hb) nivå ≥ 11 g/dl i minst 30 dager før mobilisering og under myeloablative kondisjonering. Jernchelaterer skal avsluttes minst syv dager før myeloablative kondisjonering. Profylakse mot veno-okklusiv leversykdom (VOS) anbefales. Profylakse bør vurderes mot epileptiske anfall (se pkt. 5.1 for en beskrivelse av profylakseregimet brukt i kliniske studier).

Myeloablative kondisjonering må ikke før alle infusjonsposene som utgjør dosen av Zynteglo er mottatt og lagret på administrasjonsstedet, og at reservesamlingen er bekreftet og tilgjengelig.

Administrering av Zynteglo

Se administrasjonsmåte under og pkt. 6.6 for detaljer om administrering og håndtering av Zynteglo.

Etter administrering av Zynteglo

Alle påkrevde blodprodukter i løpet av de tre første månedene etter infusjon av Zynteglo, skal bestråles.

Det kan være nødvendig å starte opp jernchelaterer igjen etter infusjon av Zynteglo, og det skal være basert på klinisk praksis (se pkt. 4.5 og 5.1). Når det er hensiktsmessig, kan flebotomi brukes i stedet for jernchelaterer.

Spesielle populasjoner

Eldre

Zynteglo har ikke blitt studert hos pasienter > 65 år. En pasient med TDT som skal behandles med Zynteglo må være egnet for HSC-transplantasjon (se pkt. 4.4). En dosejustering er ikke påkrevd.

Nedsatt nyrefunksjon

Zynteglo har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. For å bekrefte at pasientene er egnet for HSC-transplantasjon, må de undersøkes om pasientene har nedsatt nyrefunksjon, definert som kreatininclearance ≤ 70 ml/min/1,73 m². En dosejustering er ikke påkrevd.

Nedsatt leverfunksjon

Zynteglo har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. For å bekrefte pasienten er egnet for HSC-transplantasjon, må det undersøkes om pasientene har nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). En dosejustering er ikke påkrevd.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zynteglo hos barn < 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Pasienter som er seropositive for humant immunsvikt-virus (hiv) eller humant T-celle lymfotrop virus (HTLV)

Zynteglo har ikke blitt studert i pasienter med hiv-1, hiv-2, HTLV-1, eller HTLV-2. En negativ serologitest for hiv er påkrevet for å kunne bekrefte aksept av aferesemateriale for fremstilling av Zynteglo. Aferesemateriale fra pasienter med positiv hiv-test vil ikke bli akseptert for fremstilling av Zynteglo.

Administrasjonsmåte

Zynteglo er kun til intravenøs bruk (se pkt. 6.6 for fullstendige opplysninger om administrasjonsprosessen)

Etter fire dager med myeloablative kondisjonering, må det være minst 48 timer med utvasking før infusjon med Zynteglo.

Før infusjon må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med de unike pasientopplysningene på Zynteglo infusjonsposer. Totalt antall infusjonsposer som skal administreres skal også bekreftes med den batchspesifikke dokumentasjonen (se pkt. 4.4).

Infusjon av Zynteglo bør gjennomføres så snart som mulig, og ikke mer enn fire timer etter tining. Hver infusjonspose skal administreres på mindre enn 30 minutter. Alle infusjonsposene må administreres i tilfeller hvor det leveres mer enn én infusjonspose. Alt volumet i hver infusjonspose skal infunderes.

Etter infusjon av Zynteglo skal standard prosedyrer for pasienthåndtering etter HSC-transplantasjon følges.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Tidligere behandling med HSC-genterapi.

Kontraindikasjoner for legemidler til mobilisering og myeloablative kondisjonering må vurderes.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene til cellebaserte avanserte legemiddelbehandlingsprodukter må gjelde. For å sikre sporbarhet skal navnet på produktet, batchnummeret og navnet på den behandlede pasienten oppbevares i en periode på 30 år.

Generelt

Advarsler og forsiktighetsregler til for legemidler til mobilisering og myeloablative kondisjonering må vurderes.

Pasienter som behandles med Zynteglo kan ikke donere blod, organer, vev eller celler for transplantasjon på noe som helst tidspunkt i ettertid. Informasjon om dette finnes i pasientkortet som må gis til pasientene etter behandling.

Zynteglo er utelukkende beregnet på autolog bruk, og må ikke administreres til andre pasienter. Bekreft at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientidentifikasjonsinformasjonen på Zynteglo infusjonspose(r) og metallkassetten(er). Ikke infuser Zynteglo hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen(e) eller metallkassetten(e) ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Risikoer forbundet med TDT og jernoverskudd

Pasienter med TDT får overskudd av jern som følge av kronisk infusjon med røde blodceller (RBC) som kan føre til endeorganskade. Pasienter med TDT som har dokumenterte kraftige forhøyede jernnivåer i hjertet, dvs. med kardial T2* < 10 msec ved magnetisk resonanstomografi (MR), er ikke egnet for HSC-transplantasjon med myeloablative kondisjonering. Før myeloablative kondisjonering skal det utføres MR av leveren hos alle pasienter. Det anbefales at pasienter med MR-resultater som viser et jerninnhold i leveren på ≥ 15 mg/g må gjennomgå en leverbiopsi for videre vurdering. Dersom leverbiopsi viser brodannende fibrose, cirrhose eller aktiv hepatitt, er pasienten ikke egnet for HSC-transplantasjon med myeloablative kondisjonering.

Risiko for innsettende onkogenese

Det er ikke rapportert om tilfeller av myelodysplasi, leukemi eller lymfom i kliniske studier med Zynteglo hos pasienter med TDT. Det er ikke rapportert om LVV-medierte innsettende mutagenese som resulterer i onkogenese etter behandling med Zynteglo. Det er en teoretisk risiko for myelodysplasi, leukemi eller lymfom etter behandling med Zynteglo.

Etter behandling med Zynteglo skal pasientene undersøkes minst årlig for myelodysplasi, leukemi eller lymfom (inkludert en komplett blodtelling) i 15 år. Dersom det oppdages myelodysplasi, leukemi eller lymfom hos noen av pasientene som fikk Zynteglo, skal det samles inn blodprøver for stedsanalyse av integrasjon.

Serologisk testing

Alle pasienter skal testes for hiv-1/2 før mobilisering og aferese for å sikre aksept av aferesematerialet for Zynteglo-produksjon (se pkt. 4.2).

Interferens med hiv-testing

Det er viktig å være oppmerksom på at pasienter som har fått Zynteglo sannsynligvis vil teste positivt ved PCR (analyser av polymerasekjedereaksjoner) for hiv, som skyldes LVV provirus innsetting. Dette resulterer i en falsk positiv hiv-test. Pasienter som har fått Zynteglo skal derfor ikke bli undersøkt for hiv-infeksjon ved bruk av en PCR-basert analyse.

Engraftmentsvikt som målt ved nøytrofil engraftment

Behandling med Zynteglo omfatter infusjon og engraftment av CD34⁺ HSC-er, som er blitt genetisk modifisert *ex vivo* med en LVV. I kliniske studier var engraftment av benmarg vellykket hos alle pasienter, som målt ved nøytrofil engraftment (N=45). Nøytrofil engraftment skjedde gjennomsnittlig (min., maks.) på dag 21,0 (13, 38) etter infusjon av legemidlet. Svikt ved nøytrofil engraftment er en kortsiktig, men potensielt alvorlig risiko, definert som manglende evne til å oppnå tre etterfølgende absolutte antall nøytrofiler (ANC) ≥ 500 celler/mikrol innhentet fra forskjellige dager innen dag 43 etter infusjon av Zynteglo. Pasienter som opplever nøytrofil svikt av engraftment, skal motta nødbehandling med reservesamlingen (se pkt. 4.2).

Forsinket engraftment av trombocytter

Engraftment av trombocytter er definert som 3 påfølgende trombocytterverdier $\geq 20 \times 10^9/l$ innhentet forskjellige dager etter infusjon med Zynteglo, uten administrasjon av trombocyttransfusjoner i løpet av syv dager umiddelbart før, og i løpet av evalueringsperioden. Pasienter med TDT som ble behandlet med Zynteglo og hvor trombocyttengraftment var vellykket, hadde en median (min., maks.) engraftment på dag 42,0 (19, 191) i kliniske studier (N = 45). Det ble ikke observert noen korrelasjon mellom forekomst av blødning og forsinket trombocyttengraftment. Pasienter må gjøres oppmerksomme på risikoen for blødning til gjenoppretting av trombocytter er oppnådd. Pasienter skal overvåkes for trombocytopeni og blødning i henhold til standard retningslinjer. Trombocyttnivåene bør overvåkes i samsvar med medisinsk vurdering til trombocyttengraftment og trombocytgjenoppretting er oppnådd. Bestemmelse av blodcellenivå og andre nødvendige tester må vurderes umiddelbart ved kliniske symptomer som tyder på blødning.

Bruk av antiretrovirale legemidler og hydroksyurea

Pasienter må ikke ta antiretrovirale legemidler eller hydroksyurea fra minst én måned før mobilisering til minst syv dager etter infusjon av Zynteglo (se pkt. 4.5). Dersom en pasient behandles profylaktisk med antiretrovirale legemidler mot hiv, skal behandling med Zynteglo, inkludert mobilisering og aferese av CD34⁺-celler gjennom Zynteglo-infusjon, utsettes. Behandlingen skal ikke startes før hiv kan utelukkes i henhold til lokal veiledning for hiv-testing.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 391–1564 mg natrium per dose, som tilsvarer 20–78 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen person.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasienter må ikke ta antiretrovirale legemidler eller hydroksyurea fra minst én måned før mobilisering til minst syv dager etter infusjon av Zynteglo (se pkt. 4.4).

Legemiddelinteraksjoner mellom jernchelatorer og legemidler for myeloablativ kondisjonering må vurderes. Jernchelatorer skal avbrytes syv dager før oppstart av kondisjonering. Det må tas hensyn til preparatomtalen for jernchelatoren og legemidlet for myeloablativ kondisjonering i forhold til anbefalinger om samtidig administrasjon av CYP3A-substrater.

Noen jernchelatorer er myelosuppressive. Bruk av disse jernchelatorene må unngås i 6 måneder etter infusjon av Zynteglo. Dersom jernchelatering er nødvendig, må bruk av non-myelosuppressive jernchelatorer vurderes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Ingen formelle interaksjonsstudier med kliniske legemidler har blitt utført. Zynteglo forventes ikke å interagere med hepatiske cytokrom-P-450- familien av enzymer eller legemiddeltransportører.

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av erythropoiese-stimulerende legemidler hos pasienter behandlet med Zynteglo.

Sikkerheten av immunisering med levende virusvaksiner under eller etter Zynteglo-behandling har ikke blitt studert.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner /prevensjon hos menn og kvinner

Det finnes ikke tilstrekkelige eksponeringsdata til å gi en nøyaktig anbefaling om hvor lenge prevensjon skal benyttes etter behandling med Zynteglo. Kvinner i fertil alder og menn som er i stand til å unnfange et barn, må bruke sikker prevensjon (intrauterin-enhet eller en kombinasjon av hormonell- og barriereprevensjon) fra start av mobilisering og til minst seks måneder etter administrering av Zynteglo. Se preparatomtalen for legemidlet for myeloablative kondisjonering for informasjon om viktigheten av sikker prevensjon hos pasienter som gjennomgår kondisjonering.

Graviditet

En negativ graviditetstest gjort i serum må bekreftes før mobilisering starter og må bekreftes på nytt før kondisjoneringsprosedyrer og administrasjon av legemidlet.

Ingen kliniske data om eksponerte graviditeter er tilgjengelig.

Studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet med Zynteglo er ikke blitt utført. Zynteglo må ikke brukes under graviditet på grunn av myeloablative kondisjonering (se pkt. 4.3). Det er ukjent om de transduerte cellene i Zynteglo har potensiale til å overføres til et foster via livmoren.

Det er ingen mulighet for germlinjeoverføring av beta-^{a-T87Q}-globingenet etter behandling med Zynteglo. Derfor anses sannsynligheten som ubetydelig for at et avkom vil ha generelle somatiske uttrykk for beta-^{a-T87Q}-globingenet.

Amming

Det er ukjent om Zynteglo blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Effekten ved administrasjon av Zynteglo hos mødre som ammer har ikke blitt studert.

Zynteglo må ikke administreres til kvinner som ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten Zynteglo har på fertilitet. Effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet har ikke blitt evaluert i studier på dyr.

Det foreligger tilgjengelig mengde data om risikoen for sterilitet med myeloablative kondisjonering, og det anbefales derfor å kryopreservere sæd eller egg dersom det er mulig før behandling.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zynteglo har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det må gjøres en vurdering om legemidlene for mobilisering og legemidlet for myeloablative kondisjonering påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Zynteglo ble vurdert hos 45 pasienter med TDT. Den eneste alvorlige bivirkningen knyttet til Zynteglo var trombocytopeni (2,42%). Gitt den lille pasientgruppen og størrelsen på kohorter, gir ikke bivirkningene i tabellen nedenfor en fullstendig oversikt over type og hyppighet av disse hendelsene.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRA systemorganklasse og etter frekvenskonvensjon. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger i rekkefølgen av synkende alvorlighetsgrad.

Tabellene 1, 2 og 3 er lister over bivirkninger knyttet til henholdsvis mobilisering/afere, myeloablativ kondisjonering, og Zynteglo som oppleves av pasienter med TDT i kliniske studier med Zynteglo.

Tabell 1 Bivirkninger knyttet til mobilisering/afere

Organklasser (SOC)	Svært vanlige ($\geq 10\%$)	Vanlige ($\geq 1\%$ til $< 10\%$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Splenomegali, leukocytose,
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalsemi	Hypokalemi, hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser		Agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, perifer sensorisk nevropati	Svimmelhet, ubehag i hodet, parestesi
Hjertesykdommer		Hjerteflutter
Karsykdommer		Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hypoksi, epistaksis,
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, hevelse i lepper, abdominale smerter, smerter i øvre del av abdomen, oral parestesi
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Bensmerter	Ryggsmerter, ubehag i muskler og skjelett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, influensalignende sykdom, ubehag i brystet, smerter i brystet, reaksjon på injeksjonsstedet, blødning på kateterstedet, blåmerker på kateterstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, fatigue, ikke-kardielle brystsmerter, smerter på kateterstedet, smerter på injeksjonsstedet, smerter på innstikksstedet, smerter
Undersøkelser		Redusert magnesium i blod
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Sitrattoksisitet, kontusjon, smerter ved prosedyre

Tabell 2 Bivirkninger knyttet til myeloablative kondisjonering

SOC	Svært vanlige ($\geq 10\%$)	Vanlige ($\geq 1\%$ til $< 10\%$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nøytropen sepsis, systemisk infeksjon, stafylokokk infeksjon, pneumoni, nedre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, mukosal infeksjon, cellulitt, vaginal infeksjon, pustuløst utslett, follikulitt, gingivitt, vulvovaginal candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febrilnøytropeni, nøytropeni trombocytopeni, leukopeni, anemi	Lymfopeni, leukocytose, reduksjon i monocyttnivået, nøytrufili, økt gjennomsnittlig konsentrasjon av hemoglobin per celle
Endokrine sykdommer		Primær hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Hypokalsemi, hypokalemi, metabolsk acidose, væskeoverbelastning, væskeretensjon, hypomagnesemi, hyponatremi, hypofosfatemi, hyperfosfatemi
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, letargi, dysgeusi, ageusi, nedsatt hukommelse
Øyesykdommer		Konjunktival blødning
Sykdommer i øre og labyrint		Svimmelhet
Hjertesykdommer		Kongestiv hjertesvikt, atrieflimmer
Karsykdommer		Hypotensjon, hematom, hetetokt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistaksis, faryngal inflammasjon	Hypoksi, pulmonal masse, dyspné, pleuraeffusjon, krepitasjon, øvre luftveis hostesyndrom, hoste, laryngeale smerter, hikke, orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt, oppkast, kvalme, diaré, gingival blødning, forstoppelse, abdominale smerter, analbetennelse	Anal blødning, gastritt, gastrointestinal inflammasjon, abdominal distensjon, smerter i øvre del av abdomen, anal fissur, dyspepsi, dysfagi, øsofagitt, hemoroider, proktalgi, tørre lepper
Sykdommer i lever og galleveier	Veno-okklusiv leversykdom, økt alanin-aminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt blodbilirubin	Kolecystitt, kolelittiasis, hepatomegali, gulsott, økt transaminaser, økt gamma glutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, pruritus, hyperpigmentering i hud	Petekkier, ekkymose, smerter i huden, palpabel purpura, pigmentforstyrrelse, pruritus generalisert, purpura, svettekjertellidelse, urtikaria, tørr hud, utslett

SOC	Svært vanlige ($\geq 10\%$)	Vanlige ($\geq 1\%$ til $< 10\%$)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Bensmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter, ryggmerter
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri, pollakisuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal blødning	Ovariesvikt, uregelmessig menstruasjon, prematur menopause, økning av follikkelstimulerende hormon i blodet, redusert testosteron i blodet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, fatigue, mukosal inflammasjon	Ansiktsødem, hypotermi, kuldefølelse, smerter, xerose
Undersøkelser		Økning i C-reaktivt protein, positiv aspergillus-test, redusert kalium i blodet, vekttap, redusert alkalisk fosfatase i blodet, redusert magnesium i blodet, redusert forsert ekspiratorisk flow, redusert totalt protein, redusert albumin i blodet, reduksjon i retikulocyttnivået, redusert retikulocyttnivået
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Reaksjon ved transfusjon, abrasjon i huden

Tabell 3 Bivirkninger knyttet til Zynteglo

SOC	Svært vanlige ($\geq 10\%$)	Vanlige ($\geq 1\%$ til $< 10\%$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, nøytropeni
Karsykdommer		Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ikke-kardielle brystmerter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning er en potensiell komplikasjon av trombocytopeni som følge av myeloablativ kondisjonering og behandling med Zynteglo. Majoriteten av alle blødningstilfeller var ikke alvorlige. Det finnes en risiko for blødning før blodplateengraftment, og kan fortsette etter engraftment hos pasienter med vedvarende trombocytopeni.

Etter engraftment opprettholdt alle pasientene blodplatenivåer på $\geq 20 \times 10^9/L$. Median (min., maks.) tid til ustøttede blodplattetellinger på $\geq 50 \times 10^9/L$ og $\geq 100 \times 10^9/L$ var henholdsvis 51(20, 268) dager (N=45) og 63,5 (20, 1231) dager (N=42) (se pkt. 4.4 for veiledning for blodplatemonitorering og håndtering).

Veno-okklusiv leversykdom

Alvorlige tilfeller av VOS i lever forekom hos 11,1 % av pasienter etter myeloablativ kondisjonering. 80 % av disse pasientene mottok ikke profylakse for VOS. Alle pasienter som opplevde VOS mottok behandling med defibrotid og ble friske. Pasienter med TDT kan ha økt risiko for VOS etter myeloablativ kondisjonering sammenlignet med andre pasientgrupper.

Infusjonsrelaterte reaksjoner på Zynteglo

Premedisinering mot infusjonsreaksjoner ble gjort etter vurdering av den enkelte lege. Infusjonsrelaterte reaksjoner på Zynteglo ble observert i 13,3 % av pasienter og forekom på samme dag som Zynteglo-infusjon. Alle reaksjonene gikk tilbake. Majoriteten var milde. Tilfellene inkluderte abdominale smerter, dyspné, hetetokter og ikke-kardielle brystsmerter hos henholdsvis 11,1 %, 2,2 %, 2,2 % og 2,2 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon

Tilgjengelige data viser at bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad hos ungdom 12-17 år er de samme hos voksne, bortsett fra at VOS og pyreksi forekom hyppigere hos ungdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9. Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelige data fra kliniske studier vedrørende overdosering av Zynteglo.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: B06AX02

Virkningsmekanisme

Zynteglo setter inn funksjonelle kopier av et modifisert beta-globin gen i pasientens HSC gjennom transduksjon av autologe CD34⁺ celler med BB305 LVV. Legemidlet endrer dermed den underliggende genetiske årsaken til sykdommen. Etter infusjon med Zynteglo, vil transduert CD34⁺ HSC reetablere seg (engraftment) i benmargen. De vil så differensiere for å produsere RBC som inneholder biologisk aktivt beta-A-T87Q-globin (et modifisert beta-globin protein) som vil knytte seg til alfa-globin for å produsere funksjonell Hb som inneholder beta-A-T87Q-globin (HbA^{T87Q}).

Beta-A-T87Q-globin kan kvantifiseres i forhold til andre globin-arter i perifert blod ved bruk av HPLC (høypresisjonsvækekromatografi). Beta-A-T87Q-globingenet korrigerer beta/alfa-globin-ubalansen i erytroide-celler hos pasienter med TDT, og har potensialet for å øke total Hb til et normalt nivå og eliminere avhengighet av varige RBC-transfusjoner. Etter en vellykket engraftment og oppnådd transfusjonsuavhengighet, er effektene av legemidlet forventet å være livslang.

Farmakodynamiske effekter

Alle pasienter med TDT med en non- β^0/β^0 genotype som mottok Zynteglo med minst tre måneders oppfølging, produserte HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212). For pasienter med minst seks måneders oppfølging, har HbA^{T87Q} generelt økt etter infusjon

med Zynteglo, og stabilisert seg ved omtrent 6. måned. Pasientene hadde en median HbA^{T87Q} (min., maks.) ved 6 måneder på 4,901 (1,03, 9,59) g/dl i fase 1/2 studiene (N = 14, HGB-204 og HGB-205) og 9,409 (3,35, 10,60) g/dl i pågående fase 3 studier (N = 16, HGB-207 og HGB-212).

HbA^{T87Q} holdt seg generelt stabilt frem til 24. måned, med en median (min., maks.) på 6,444 (1,10, 10,13) g/dl i de fullførte fase 1/2-studiene (N = 14, HGB-204 og HGB-205) og 8,766 (0,89, 11,40) g/dl i de pågående fase 3-studiene (N=3, HGB-207). HbA^{T87Q} fortsatte å være stabil ved siste oppfølging gjennom måned 60, som viser en stabil integrering av β^{A-T87Q} -globingenet til langvarig HSC og stabilt uttrykk for β^{A-T87Q} -globingenet i erytroide cellelinjer.

Klinisk effekt

Effekt ble beregnet hos totalt 32 pasienter, voksne og ungdom, med TDT og en non- β^0/β^0 genotype behandlet med Zynteglo (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB- 207; N=3, HGB-212) (se Tabell 4). Et mindretall av pasientene har blitt inkludert i den kliniske studien med genotype karakterisert ved lav endogen produksjon av β -globin fenotypisk tilsvarende pasienter med β^0/β^0 genotype, som for eksempel pasienter som er homozygote for IVS-I-110 eller IVS-I-5.

Tabell 4 **Karakteristikker ved baseline for non- β^0/β^0 pasienter med TDT $\geq$ 12 gamle, behandlet med Zynteglo (Studiene HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)**

Studie	Totalt antall pasienter (unge voksne / ungdom)	Alder (år) median (min., maks.)	For-registrering transfusjonsvolum (ml/kg/år) median (min, maks)	For-registrering transfusjonsfrekvens (antall/år) median (min., maks.)
HGB-205	4 (2)	unge voksne / ungdom*	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)	Voksne / ungdom*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

*For å beskytte pasientenes identitet er ikke aldersområdet gitt.

Transfusjonsavhengig β -talassaemia (TDT)

Pasientene ble vurdert som transfusjonsavhengige dersom de hadde en transfusjonshistorikk av røde blodceller på minst 100 ml/kg/år eller $\geq$ 8 transfusjoner av røde blodceller per år i to år før inkludering i klinisk studie. I de kliniske studiene fikk pasientene et transfusjonsvolum av røde blodceller med en median (min., maks.) på 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg/år, og et mediantall (min., maks.) på 14,75 (10,0, 39,5) RBC-transfusjoner per år.

Ungdom ble ekskludert fra fase 3-studier dersom de hadde en kjent og tilgjengelig HLA-matchet beslektet HSC-donor. Median (min., maks.) alder på pasientene i studiene var 19,0 (12, 34) år, 56,3 % var kvinner, 59,4 % var asiatiske, og 40,6 % var hvite/kaukasiske. Alle pasientene hadde en Karnofsky/Lansky funksjonsscore på $\geq$ 80, og de fleste (18/32, 56,3 %) hadde en funksjonsscore på 100 ved baseline. Kardial T2* ved baseline var $>$ 20 msek. Median (min., maks.) serumferritin ved baseline var 3778,7 (784, 22517) pmol/l og median (min., maks.) jernkonsentrasjon i lever var 6,75 (1,0, 41,0) mg/g (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N=15, HGB-207; N=3, HGB-212).

Mobilisering og afairese

Hver pasient fikk G-CSF og plerixafor for å mobilisere stamceller før aferese. Planlagt dose med G-CSF var 10 mikrog/kg/dag hos pasienter med milt, og 5 mikrog/kg/dag hos pasienter uten milt, som ble administrert om morgenen fra 1. til og med 5. dag for mobilisering. Planlagt dose med plerixafor var 0,24 mg/kg/dag ble administrert på kvelden 4. og 5. dag for mobilisering. Dersom en tredje innsamlingsdag var nødvendig, ble plerixafor- og G-CSF-doseringen forlenget til dag 6. Dosen med G-CSF ble redusert til det halve dersom antall hvite blodceller (WBC) var $> 100 \times 10^9/l$ dagen før aferese. For de fleste pasienter, var minimumsantallet CD34⁺ celler til fremstilling av Zynteglo samlet inn etter én syklus med mobilisering og aferese.

Forbehandling ved kondisjonering

Før behandling med Zynteglo fikk alle pasientene full myeloablativ kondisjonering med busulfan. Planlagt dose busulfan var 3,2 mg/kg/dag for pasienter ≥ 18 år gitt som infusjon over tre timer daglig i fire dager, med et anbefalt mål på AUC_{0-24t} av 3800–4500 mikromin. Planlagt dose med busulfan var 0,8 mg/kg for pasienter 12–17 år og ble gitt som infusjon over 2 timer hver sjette time med totalt 16 doser, og med et anbefalt mål på AUC_{0-6t} av 950–1125 mikromin. Preparatomtalen for busulfan ble brukt for å få informasjon om riktig fremgangsmåte for fastsettelse av pasientens vektbaserte dosering. Dosejustering av Busulfan ble gjort ved behov basert på farmakokinetisk monitorering.

Median (min., maks.) dosering av busulfan var 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/dag (N = 32). AUC_{0-24t} ble målt i løpet av dag én, og dosen ble oppjustert på dag tre; estimert daglig median (min., maks.) AUC var 4394,5 (3030, 9087) mikromin (N = 32). Alle pasienter med non- β^0/β^0 genotyper fikk profylakse mot anfall med andre midler enn fenytoin før oppstart av busulfan. Det er velkjent at fenytoin induserer glutation-S-transferase og cytokrom P450, noe som fører til økt clearance av busulfan, Tilgjengelighet av andre effektive legemidler mot anfall som ikke påvirker busulfanmetabolismen er god, og fenytoin ble derfor ikke brukt som profylakse mot anfall.

HGB-207 og HGB-212 profylakse mot VOS/hepatisk sinusoidalt obstruksjonssyndrom var nødvendig i samsvar med institusjonens praksis for ursodeoksykolsyre eller defibrotid.

Administrering av Zynteglo

Alle pasienter fikk administrert Zynteglo med en median (min., maks.) dose på $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) CD34⁺ celler/kg som en intravenøs infusjon (N = 32).

Etter administrering av Zynteglo

Totalt 31,1 % av pasientene (14/45; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) mottok G-CSF innen 21 dager etter infusjon av Zynteglo. Bruk av G-CSF ble derimot ikke anbefalt før 21 dager etter infusjon av Zynteglo i fase 3-studier.

Studier HGB-204 og HGB-205

HGB-204 og HGB-205 var en åpen, enkeltarmet 24-måneders fase 1/2-studier som inkluderte 22 pasienter med TDT behandlet med Zynteglo (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), hvorav 14 hadde en non- β^0/β^0 genotype (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) og åtte hadde en β^0/β^0 genotype i HGB-204. Alle pasientene fullførte HGB-204 og HGB-205 og registrerte seg for langsiktig oppfølging i LTF-303 studien. Median (min., maks.) oppfølgingstid av pasienter med en ikke- β^0/β^0 -genotype var 44,63 (35,8, 61,3) måneder. Alle pasientene var fortsatt i livet ved siste oppfølging.

Det primære endepunktet var transfusjonsuavhengighet (TI) etter måned 24, definert som et vektet gjennomsnitt Hb ≥ 9 g/dL uten RBC-transfusjoner i en kontinuerlig periode på ≥ 12 måneder når som helst under studien etter infusjon av Zynteglo. Av pasientene med en non- β^0/β^0 genotype, oppnådde 11/14 (78,6 %, 95 % CI 49,2 %–95,3 %) TI innen måned 24 (tabell 5). Blant disse 11 pasientene var median (min., maks.) vektet gjennomsnittlig Hb under TI på 10,51 (9,3, 13,3) g/dl (tabell 5).

Alle pasienter som oppnådde TI på hvilket som helst tidspunkt har opprettholdt TI ved måned 36 med minimum, maksimal varighet på TI 28,3+, 57,6+ måneder (N = 11). Median (min., maks.) tid til siste RBC-transfusjon var 0,46 (0,2, 5,8) måneder etter infusjon av Zynteglo.

Hos de tre pasientene som ikke oppnådde TI, ble det observert reduksjoner på 100 %, 86,9 % og 26,8 % ved krav til transfusjonsvolum og 100 %, 85,3 % og 20,7 % i transfusjonsfrekvens ved besøk mellom måned seks til og med måned 24 når sammenlignet med nivåene av RBC-transfusjoner før studien. Reduksjon i volum og frekvens ble opprettholdt ved siste oppfølging i LTF-303.

Median (min., maks.) total Hb ved måned seks for pasienter som ikke mottok en transfusjon i løpet av de foregående 60 dagene var 10,60 (7,6, 13,4) g/dl (N = 11). Total Hb forble stabil ved måned 24 med en median (min., maks.) på 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (N = 12) og ved måned 36 med en median (min., maks.) på 10,60 (7,8, 13,5) g/dl (N = 13).

Etter infusjon av Zynteglo ble pasientens jernchelatering gjort etter vurdering av den enkelte lege. Av de 14 ikke- $\beta^0\beta^0$ -pasientene behandlet i HGB-204 og HGB-205 som fullførte måned 6, 9 pasienter (64,3%) rapporterte fortsatt bruk av chelatering ved siste oppfølging. De resterende 5 pasientene (35,7%) hadde stoppet jernchelatering, hvorav 4 pasienter (28,6%) har stoppet chelateringen i minst 6 måneder med median (min, maks) tid fra stopp av chelatering til siste oppfølging på 26,40 (11,5, 42,2) måneder for disse 4 pasientene.

I tillegg til de 14 behandlede pasientene mottok tre pasienter i HGB-205 (21,4 %) flebotomi for å fjerne jern. For de 11 pasientene som oppnådde TI, stoppet 4 pasienter (36,4%) chelatering i minst 6 måneder og 3 pasienter (27,3%) fikk flebotomi.

Hos pasienter som oppnådde TI, var median reduksjon (min., maks.) av serumferritin ved baseline 70,00 % (39,2, 84,8) (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205) ved 48 måneder etter infusjon av Zynteglo. Median reduksjon av jernkonsentrasjon i lever ved baseline var 62,50 %, med et spenn på 83,3 % reduksjon til 269,2 % økning (N=5, HGB-204; N=2, HGB-205).

Studiene HGB-207 og HGB-212

HGB-207 og HGB-212 er pågående åpen enarmet 24 måneders fase 3-studier som er planlagt å inkludere omtrent 39 voksne, ungdom og barn med TDT (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), hvor 29 har en non- $\beta^0\beta^0$ genotype (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) og ti har en $\beta^0\beta^0$ genotype i HGB-212. Disse studiene er utført med forbedret transduksjon sammenlignet med fase 1/2-studier, som fører til økt gjennomsnittlig antall funksjonelle kopier av transgenet (β^{A-T87Q} -globin) integrert i autologe CD34⁺ celler. Atten voksne og ungdommer med TDT med en non- $\beta^0\beta^0$ genotype har blitt behandlet med Zynteglo i fase 3 studier (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) og deres median (min., maks.) oppfølgingstid var 15,92 (5,6, 26,3) måneder. Alle pasientene var fortsatt i livet ved siste oppfølging.

Det primære endepunktet var transfusjonsuavhengighet (TI) innen måned 24, definert som et vektet gjennomsnitt på Hb ≥ 9 g/dl uten RBC-transfusjoner i en kontinuerlig periode på ≥ 12 måneder når som helst under studien etter infusjon av Zynteglo. Ti pasienter er evaluert for vurdering av TI, og av disse oppnådde 9/10 (90,0 %, 95 % CI 55,5–99,7 %) TI ved siste oppfølging. Blant disse ni pasientene, var median (min., maks.) vektet gjennomsnittlig Hb under TI 12,22 (11,4, 12,8) g/dl (tabell 5).

Alle pasienter som har oppnådd TI har opprettholdt TI med en min, maks varighet av TI på 12,1+, 21,3+ måneder (N = 9). Median (min, maks) tid til siste RBC-transfusjon var 1,08 (0,5, 2,2) måneder etter infusjon av Zynteglo.

For den ene pasienten som ikke oppnådde TI, ble det observert en reduksjon på 51,5 % i krav for transfusjonsvolum og en reduksjon på 43,4 % i transfusjonsfrekvens fra måned 12 til måned 24 når sammenlignet med sine nivåer av RBC-transfusjoner før studien.

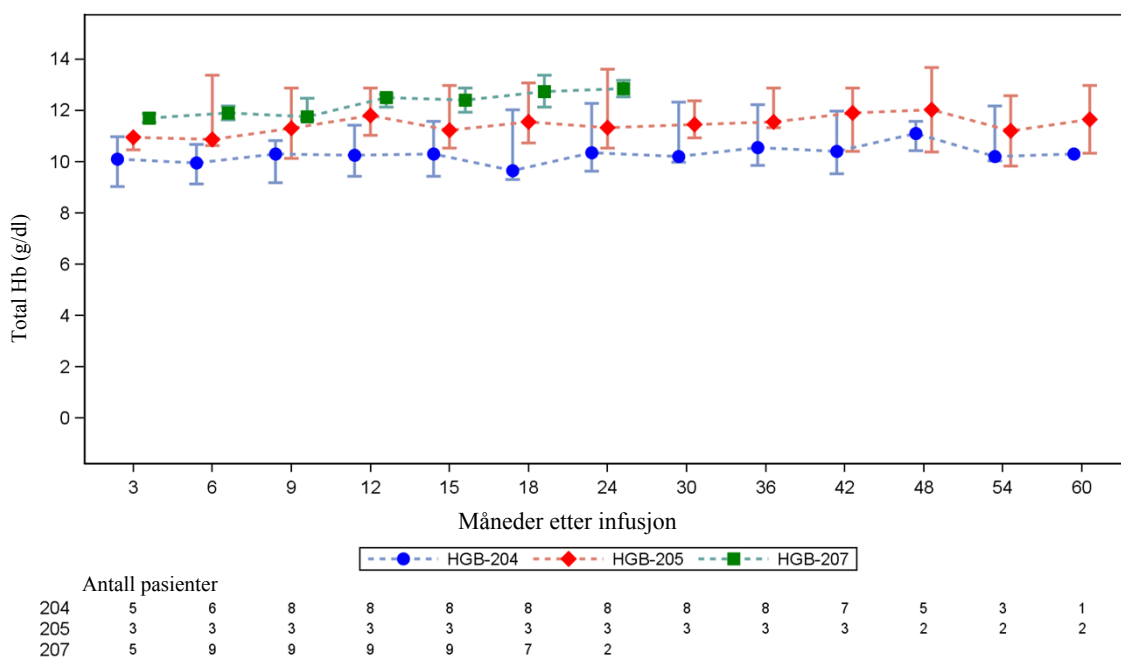
Median (min., maks.) total Hb ved måned seks for pasienter som ikke hadde mottatt en transfusjon i løpet av de 60 foregående dagene var 11,85 (8,4, 13,3) g/dl (N = 18). Total Hb forble stabilt ved måned 24, med en median (min., maks.) på 12,85 (12,5, 13,2) g/dL (N=2).

Etter infusjon av Zynteglo ble pasientens jernchelatering behandlet etter legens skjønn. Av de 18 ikke- β^0/β^0 -pasientene som ble behandlet i HGB-207 og HGB-212 som fullførte måned 6, var det fem pasienter (27,8 %) som rapporterte om pågående chelatering ved siste oppfølging. De resterende 13 pasientene (72,2 %) hadde stoppet jernchelateringen. Ni pasienter av disse (50,0 %) hadde stoppet chelateringen i minst seks måneder med median (min., maks.) tid fra stopp av chelatering til siste oppfølging på 16,89 (6,9, 25,4) måneder for disse pasientene. I tillegg, mottok fem pasienter av de 18 behandlede pasientene i HGB-207 (27,8 %), flebotomi for å fjerne jern. For de 9 pasientene som oppnådde TI, stoppet 6 pasienter (66,7 %) chelatering i minst 6 måneder og 2 pasienter (22,2%) fikk flebotomi.

Eksplorative analyser ble utført for å evaluere resolusjon av dyserytropoiese, den fundamentelle patofysiologiske karakteristikken av TDT i benmargen. Benmargsbiopsier tatt før behandling samsvarte med en TDT-diagnose, inkludert et lavt myeloid/erytroid-forhold (N = 15, HGB-207; N=3, HGB-212), som avspeiler erytroid hyperplasi. For 9 pasienter som oppnådde TI og hadde en 12-måneders vurdering av benmargen, var myeloid/erytroid-forholdet økt fra en median (min., maks.) på 0,2 (0,1 til 0,7) ved baselinje til en median (min., maks.) på 0,83 (0,6 til 1,9) ved måned 12 etter Zynteglo-infusjon, som antyder at Zynteglo forbedrer erytropoiese hos pasienter med TDT.

Sammenlagte resultater

Figur 1 Median total hemoglobin over tid i non- β^0/β^0 TDT pasienter behandlet med Zynteglo som har oppnådd transfusjonsuavhengighet (studier HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303)



Søylene representerer interkvartile områder.

Total Hb representerer de uten akutte eller kroniske RBC-transfusjoner innen 60 dager før dato for måling.

Tabell 5 Effekttutfall for pasienter med non- β^0/β^0 TDT behandlet med Zynteglo (studier HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

HbA^{T87Q} ved 6 måneder (g/dL) n median (min, maks)	HbA^{T87Q} ved 24 måneder (g/dL) n median (min, maks)	Hb ved 6 måneder* (g/dL) n median (min, maks)	Hb) Ved 24 måneder* (g/dL) n median (min, maks)	TI** n/N [^] (%) [95% CI]	WA Hb I løpet av TI (g/dL) n median (min, maks)	Varighet av TI (måneder) n median (min, maks)
HGB-205						
4 7.543 (4.94, 9.59)	4 8.147 (6.72, 10.13)	4 10.73 (7.6, 13.4)	4 10.91 (8.8, 13.6)	3/4 (75.0%) [19.4, 99.4]	3 11.35 (10.5, 13.0)	3 NR (38.2+, 57.6+)
HGB-204						
10 4.153 (1.03, 8.52)	10 5.418 (1.10, 9.60)	7 9.20 (7.7, 13.3)	8 10.35 (9.1, 13.7)	8/10 (80.0%) [44.4, 97.5]	8 10.27 (9.3, 13.3)	8 NR (28.3+, 51.3+)
HGB-207						
31 9.324 (3.35, 10.60)	3 8.766 (0.89, 11.40)	15 11.80 (8.4, 13.3)	2 12.85 (12.5, 13.2)	(9/10) (90.0%) [55.5, 99.7]	9 12.22 (11.4, 12.8)	9 NR (12.1+, 21.3+)
HGB-212						
3 10.094 (5.06, 10.33)	NA***	3 12.10 (8.5, 12.2)	NA***	NA***	NA***	NA***

*Pasienter som ikke har mottatt transfusjon de siste 60 dagene

**Transfusjonsuavhengighet (TI): et vektet gjennomsnittlig Hb ≥ 9 g/dl uten RBC-transfusjoner i en kontinuerlig periode på ≥ 12 måneder på hvilket som helst tidspunkt under studien etter infusjon av legemidlet.

***Ingen pasienter er per nå evaluerbare for disse endepunktene

N[^] representerer det totale nummeret av pasienter som er evaluert for TI, definert som pasienter som har fullført sin hovedstudie (dvs. 24 måneder med oppfølging) eller oppnådd TI eller vil ikke oppnå TI i hovedstudien.

NR = ikke nådd, NA = ikke relevant. Hb = total Hb. WA Hb = vektet gjennomsnittlig Hb.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zynteglo i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen i β -talassami {som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen} (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Zynteglo er et autologt genterapi-legemiddel som består av autologe celler som er genetisk modifiserte *ex vivo*. Egenskapene Zynteglo tillater ikke å gjennomføre vanlige studier av farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Studier om konvensjonell mutagenisitet, karsinogenisitet, reproduksjon- og utviklingstoksisitet er ikke utført.

Farmakologien, toksikologi og gentoksisitet av BB305 LVV brukt i fremstillingen av Zynteglo ble evaluert *in vitro* og *in vivo*. En *in vitro* immortaliseringsassay (IVIM) utført med BB305 LVV-transdusert benmargsceller fra mus (BMC) viste minimalt mutagent potensiale (fitness score $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Analyse av innføringsstedet hos pre-transplantasjon-transduserte mus BMC og menneskelig CD34⁺ HSC viste ingen berikelse for innsetting i eller i nærheten av kreft-relaterede gener. Det ble utført en studie i en musemodell med β -talassemi omkring farmakologi, biodistribusjon, toksisitet og gentoksisitet. I denne studien var det ingen tegn på toksisitet, gentoksisitet eller onkogenese (tumorgenisitet) relatert til BB305 LVV- integrasjon, og ingen toksisitet relatert til produksjon av beta^{A-T87Q}-globin. Analyse av innføringsstedet til post-transplantasjon BMC viste ingen foretrukket integrering i nærheten av, eller innenfor gener assosiert klinisk (for gamma retrovirale vektorer) med enten klonal dominans eller leukemi, og ingen tegn til klonal dominans ble observert. Flere studier med humant CD34⁺ HSC administrert til myeloablativ mus med immunsvikt som viste ingen tegn til toksisitet, tumorgenisitet eller gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpstoffer

Cryostor CS5
Natriumklorid

6.2. Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3. Holdbarhet

Frossen: 1 år ved ≤ -140 °C.

Etter tining: maksimalt fire timer ved romtemperatur (20 °C–25 °C).

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -140 °C til det er klart for å tines og administreres.

Hold infusjonsposen(e) i metallkassetten(e).

Skal ikke fryses ned igjen etter tining.

6.5. Emballasje (type og innhold)

20 ml fluorisert etylenpropylen-infusjonspose(r) pakket i en gjennomsiktig pose i en metallkassett.

Zynteglo sendes fra produksjonsanlegget til lagringssted der infusjonen skal skje i en kryobeholder som kan inneholde flere metallkassetter beregnet for én enkelt pasient. Hver metallkassett inneholder én infusjonspose med Zynteglo. En pasient kan ha flere infusjosposer.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Stråling kan føre til inaktivering av legemidlet.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

- Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Zynteglo må ta nødvendige forholdsregler (bruk hansker, verneklær og vernebriller) for å unngå en potensiell overføring av smittsomme sykdommer

Forberedelse for infusjon

- Ta ut metallkassetten fra lagring i flytende nitrogen og fjern infusjonsposen fra metallkassetten.
- Verifiser at det står Zynteglo på infusjonsposen(e).
- Verifiser at pasientens identitet samsvarer med pasientspesifikk informasjon som er plassert på infusjonsposen(e) med Zynteglo. Ikke infuser Zynteglo dersom informasjonen på den pasientspesifikke merkelappen ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Verifiser alle infusjonsposene og bekreft at hver infusjonspose er innenfor utløpsdatoen ved bruk av den tilhørende batchspesifikke dokumentasjonen.
- Hver infusjonspose skal kontrolleres for sprekker/hull/skader før tining og oppstart av infusjon. Dersom en infusjonspose er skadet må du følge lokale retningslinjer og kontakte bluebird bio umiddelbart.

Tining og administrasjon

- Tin opp Zynteglo ved 37 °C i et vannbad eller tørbad. Tining av hver enkelt infusjonspose tar omtrent to til fire minutter. Legemidlet må ikke tines lenger enn nødvendig. Ikke la legemidlet være uten tilsyn og ikke senk infusjonsportene ned i vann dersom det tines i et vannbad.
- Etter tining må legemidlet blandes forsiktig ved å massere infusjonsposen til alt innhold er homogent. Gjør den sterile porten på infusjonsposen tilgjengelig ved å rive av den beskyttende innpakningen som dekker porten.
- Koble til infusjonsposen og infunder i henhold til stedets standardprosedyrer for administrasjon av celleterapi. Ikke bruk et in-line blodfilter eller en infusjonspumpe.
- Ikke ta prøve av, endre eller bestrål legemidlet.
- Administrer hver infusjonspose med Zynteglo intravenøst over en periode på mindre enn 30 minutter. Dersom mer enn én infusjonspose leveres, skal hver infusjonspose administreres fullstendig før du fortsetter å tine og infundere den neste posen.
- Infuser Zynteglo så snart som mulig og ikke mer enn fire timer etter tining. Skyll ut alt av Zynteglo som er igjen i infusjonsposen og i eventuelle slanger med minst 50 ml av 0,9 % natriumkloridoppløsning for å sikre at så mange celler som mulig blir infundert i pasienten.

Forholdsregler som bør tas for destruksjon av legemidlet

Legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Lokale retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker må følges for ubrukte legemidler eller avfallsmateriale. Alt materiale som har vært i kontakt med Zynteglo (fast avfall og væskeavfall) skal håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1367/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. mai 2019

Dato for siste fornyelse: 28 April 2020

10. OPPDATERINGSDATO

{DD måned ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> < og på nettstedet til {medlemslands legemiddelmyndighet (lenke)}>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
TYSKLAND

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

1

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Zynteglo i hvert medlemsland må innehaver av markedstillatelse (MAH) bli enig med den nasjonale kompetente myndighet om innhold og format av distribusjonsprogrammet for utdanning og kontroll, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmodaliteter og ethvert annet aspekt av programmet.

Distribusjonsprogrammet for utdanning og kontroll er siktet på å tilføre informasjon om sikker bruk av Zynteglo.

MAH skal sikre at i hvert medlemsland hvor Zynteglo markedsføres, skal alt helsepersonell og alle pasienter/forsørgere som forventes å foreskrive, avgi og/eller bruke Zynteglo, ha tilgang til/være utrustet med den følgende utdanningspakken formidlet gjennom profesjonelle personer:

- Utdanningsmateriale for leger
- Pasientinformasjonspakke

Utdanningsmaterialet for leger bør inneholde:

- Sammenheng av produktkarakteristikker
- Guide for helsepersonell
- Guide for håndtering og administrasjonsmåte

- **Guide for helsepersonell** skal inneholde de følgende nøkkelementene:

- Varsler og forholdsregler om mobiliseringsmidlene og middelet for myeloablative kondisjonering bør vurderes.
- Den økte risikoen for malignitet etter myeloablative kondisjonering bør nevnes eksplisitt og forklares for pasienten.
- Behandling med Zynteglo i de kliniske utprøvingene ble assosiert med forsinket blodplateengraftment. Ingen korrelasjon ble observert mellom insidens av bivirkninger (AE) i form av blødning og tid til blodplateengraftment. Forhåndsregler for blødningskonsekvenser av trombocytopeni må bli tatt. Pasienter bør gjøres oppmerksomme på risikoen for blødningshendelser som ikke lett er identifiserbare, som for eksempel indre blødninger.
- Behandling med Zynteglo er i teorien assosiert med risiko for innsettende mutagenese som potensielt kan lede til utvikling av malignitet. Alle pasienter må rådføres om tegn på myelodysplasi, leukemi og lymfom, og om å søke umiddelbar medisinsk hjelp dersom disse tegnene forekommer.
- En negativ serologitest for hiv er nødvendig for å sikre aksept av aforesemateriale for Zynteglo-produksjon.
- Den potensielle risikoen for tap av respons på genterapi kan medføre tap av transfusjonsuavhengighet eller øke transfusjonsbehovet for pasienter som ikke oppnådde transfusjonsuavhengighet.
- Alle pasienter burde ha minst årlig monitorering av komplett blodtelling og totalt hemoglobinnivå for å overvåke for myelodysplasi/leukemi/lymfom og vedlikeholdelse av effekt henholdsvis.
- Kortsiktige potensielle risikoer av behandling med Zynteglo representerer tap av engraftment, som skal håndteres med administrering av redningsceller.
- Behovet for å forklare å sikre at pasienter forstår:
 - potensielle risikoer av behandling med Zynteglo
 - tegn på myelodysplasi/leukemi/lymfom og hva bør gjøres
 - innhold av pasientguide
 - behovet for å medbringe pasientvarslingskort og vise det til alle helsepersonell
 - registrering i medikamentets produktregister
- Omfanget av registeret og hvordan registrere pasienter

- **Guide for håndtering og administrasjonsmåte for helsepersonell** skal inneholde de følgende nøkkelementene:

- Instruksjoner for mottak og lagring av Zynteglo og hvordan sjekke Zynteglo før administrering
- Instruksjoner for opptining av Zynteglo
- Instruksjoner for beskyttelsesutstyr og behandling ved søling

Pasientinformasjonspakken burde inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Pasient/forsørger-guide
- Pasientkort
- **Pasient/forsørger-guide** skal inneholde de følgende nøkkelbeskjedene:
 - Behandling med Zynteglo er i teorien assosiert med risiko for utvikling av malignitet. Tegn på myelodysplasi, leukemi og lymfom, og behovet for å få umiddelbar medisinsk hjelp dersom disse tegnene er tilstede.
 - Pasientvarslingskort og behovet for å ha det på seg og fortelle enhver behandlende helsepersonell at de behandles med Zynteglo.
 - Den potensielle risikoen for tap av respons på genterapi kan føre til tap av transfusjonsuavhengighet eller øke transfusjonsbehovet for pasienter som ikke oppnådde transfusjonsuavhengighet.
 - Viktigheten av sjekk minst én gang i året.
 - Behandling med Zynteglo er assosiert med risiko for forsinket blodplateengraftment som kan lede til økt tendens for blødning.
 - Tegn og symptomer på blødning og behovet for å ta kontakt med lege dersom tegn på uvanlig eller forlenget blødning eller ethvert annen relevant tegn skulle forekomme
 - Registrering i legemidlets produktregister.
- **Pasientvarslingskortet** skal inneholde de følgende nøkkelbeskjedene:
 - Informasjon om risikoen for forsinket blodplateengraftment, potenisielt ledende til blødninger, og teoretiske risikoer.
 - Uttalelse om at pasienten behandles med genterapi og ikke burde donere blod, organer, vev eller celler.
 - Uttalelse om at pasienten behandles med Zynteglo, inkludert LOT-nummer og behandlingsdato(er).
 - Detaljer om rapportering av bivirkninger.
 - Informasjon om sjansen for falsk positivitet av visse kommersielle hiv-tester på grunn av Zynteglo.
 - Kontaktinformasjon fra hvor en helsepersonell kan motta ytterligere informasjon.

MAH skal sikre at det i hvert medlemsland hvor Zynteglo er markedsført er et system for å kontrollere distribusjon av Zynteglo ut over nivået av kontroll sikret av rutinetiltak for risikominimalisering. De følgende kravene må oppfylles for produktet foreskrives, produseres, utleveres og brukes.

- Zynteglo vil kun være tilgjengelig gjennom bluebird bio kvalifiserte sentre for å sikre sporbarhet av pasientens celler og produsert medikamentprodukt mellom det behandlende sykehuset og produksjonsstedet. Utvelgelse av behandlingssentrene vil utføres i samarbeid med nasjonale helsemyndigheter som hensiktsmessig.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å kunne bekrefte videre hensiktsmessigheten av akseptkriteria, bør MAH reevaluere akseptkriteria for egenskaper relatert til potenstest som bruker batch release data og kliniske resultater etter 6 måneders oppfølging av 20 pasienter behandlet med kommersielle batcher.	Midlertidig rapport: ved hver årlige fornyelse Når 20 pasienter har blitt behandlet med 6 måneders oppfølging
Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter autorisasjon (PASS): For å kunne karakterisere og kontekstualisere videre langsiktig sikkerhet og effekt av Zynteglo i pasienter som er 12 år gamle og eldre med transfusjonavhengig β -thalassaemi (TDT) som ikke har β^0/β^0 genotype, bør MAH gjennomføre og sende inn resultatene av en studie basert på data fra produktregisteret (REG-501) og bruke data om HLA-matchet allogent HSCT-behandlet pasienter fra et etablert europeisk register som en sammenligningsgruppe.	Innlevering av protokoll: Desember 2020 Midlertidige resultater: - ved hver årlige fornyelse - Des. 2024 - Des. 2034 Endelige resultater: Q4 2039

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å kunne bekrefte sikkerhet og effekt av Zynteglo i pasienter som er 12 år gamle og eldre med transfusjonsavhengig β -thalassaemi (TDT) som ikke har β^0/β^0 genotype, bør MAH sende inn midlertidig og endelig data på studie HGB-207.	Midlertidig rapport: ved hver årlige fornyelse Endelige resultater: Desember 2021
For å kunne bekrefte sikkerhet og effekt av Zynteglo i pasienter som er 12 år gamle og eldre med transfusjonsavhengig β -thalassaemi (TDT) som ikke har β^0/β^0 genotype, bør MAH sende inn midlertidig og endelig data fra pasienter med en alvorlig non- β^0/β^0 genotype som for eksempel IVS-I-110 inkludert i studie HGB-212.	Midlertidig rapport: ved hver årlige fornyelse Endelige resultater: Desember 2021
For å kunne bekrefte sikkerhet og effekt av Zynteglo i pasienter som er 12 år gamle og eldre med transfusjonsavhengig β -thalassaemi (TDT) som ikke har β^0/β^0 genotype, bør MAH sende inn midlertidig data og resultater etter 5 års oppfølging på studie LTF-303.	Midlertidig rapport: ved hver årlige fornyelse Endelige resultater: Desember 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**METALLKASSETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
(betibeglogene autotemcel)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autolog genmodifisert cellepopulasjon beriket med CD34⁺ hematopoietiske stamceller transduisert med lentiviral vektor som koder for genet for beta-^{AT87Q}-globingenet med en styrke på $1,2-20 \times 10^6$ celler/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også Cryostor CS5 og natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

20 ml

Se batchspesifikk dokumentasjon for antall infusjonsposer og CD34⁺ celler per kg for denne pasienten.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -140 °C til det er klart for å tines og administreres. Hold infusjonsposen(e) i metallkassett(ene). Etter tining skal den ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Ubrukt materiale må kastes i samsvar med gjeldende retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker.

11. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1367/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Pasient-ID:
COI-ID:
Etternavn:
Fornavn:
Fødselsdato:
DIN:
Lot:
Pose-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
(betibeglogene autotemcel).
Til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Pasient-ID:
COI-ID:
Etternavn
Fornavn:
Fødselsdato:
DIN:
Lot:
Pose-ID:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Se den batchspesifikke dokumentasjonen for antall infusjonsposer og CD34⁺ celler per kg for denne pasienten.
20 ml

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS I DEN BATCHSPESIFIKKE DOKUMENTASJONEN
ER INKLUDERT I HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
(betibeglogene autotemcel)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Zynteglo er en genetisk autolog CD34⁺ beriket cellepopulasjon som inneholder hematopoietiske stamceller transduert med lentiviral vektor koding av det β^{A-T87Q} -globin genet.

3. DONASJONS- OG PRODUKTKODER

PASIENTINFORMASJON

Navn (etternavn, fornavn):
Fødselsdato (DD/MM/ÅÅÅÅ):
Vekt ved første innsamling (kg):
Pasient-ID:

**4. PRODUKSJONSNUMMER, INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER
ANTALL DOSER OG UTLØPSDATO**

INFORMASJON OM BATCHEN(E)

Følgende batch(er) ble produsert og inkludert i forsendelsen:

Lot-nummer /COI-ID	DIN (List opp alle samlinger)	Antall infusjonsposer	Pose-ID (List opp hver infusjonspose)	Styrke (× 10 ⁶ celler/ml)	CD34 ⁺ celler (× 10 ⁶ CD34 ⁺ celler)	Utløpsdato (DD/MM/ÅÅÅÅ)

5. LEGEMIDLETS DOSE

Totalt antall infusjonsposer: __
Dose: {N,N} × 10⁶ CD34⁺ celler/kg

Den minste anbefalte dosen av Zynteglo er 5,0 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg. I kliniske studier har doser opp til 20 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg blitt administrert.

6. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

SPAR PÅ DETTE DOKUMENTET OG HA DET TILGJENGELIG VED TIDSPUNKTET FOR
INFUSJON AV ZYNTEGLO.

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til autolog bruk.

7. OPPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKSJONER FOR OPPBEVARING OG BRUK

Oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -140 °C til det er klart for å tines og administreres. Behold infusjonsposen(e) i metallkassett(ene). Etter tining skal den ikke fryses på nytt.

8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Ubrukt materiale må disponeres i samsvar med gjeldende retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker.

9. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE OG NUMMER

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

10. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1367/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten eller omsorgspersonen

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon betibeglogene autotemcel

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Du vil få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du trenger å vite om behandlingen din med Zynteglo. Du bør alltid ha pasientkortet med deg til enhver tid og vis det til din lege eller sykepleier når du møter dem eller dersom du innlegges på sykehuset.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Les pasientkortet grundig og følg instruksjonene i den.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zynteglo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zynteglo
3. Hvordan du bruker Zynteglo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zynteglo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zynteglo er og hva det brukes mot

Zynteglo brukes til behandling av en alvorlig genetisk sykdom kalt transfusjonsavhengig beta-talassemi (TDT), som inkluderer sykdommen som er allment kjent som beta-talassemi major. Legemidlet brukes hos personer som er 12 år gamle eller eldre. Personer med denne tilstanden klarer ikke å produsere tilstrekkelig mengde hemoglobin, et protein i blodet som transporterer oksygen. Mer spesifikt betyr dette at personer med TDT ikke klarer å produsere en tilstrekkelig mengde av en del av hemoglobiner som kalles beta-globiner, på grunn av en gendefekt. Denne gendefekten fører til blodmangel, og personer med TDT har derfor behov for hyppige blodtransfusjoner for å overleve.

Zynteglo er en type legemiddel kalt genterapi. Den er laget spesielt for hver enkelt pasient, ved hjelp av pasientens egne blodstamceller (også kalt autologe blodceller). Zynteglo virker ved at det settes inn kopier av beta-globin genet som har funksjon i disse cellene. Dette gjør at pasienten kan produsere nok beta-globin for å øke totalt hemoglobin, bli bedre av blodmangelen og kan frakte mer oksygen rundt i kroppen sin. Dette reduserer eller eliminerer behovet for blodoverføringer.

2. Hva du må vite før du bruker Zynteglo

Bruk ikke Zynteglo dersom du:

- er allergisk overfor virkestoff(ene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- er gravid eller ammer
- har blodstamceller som tidligere har blitt behandlet med genterapi
- er allergisk mot noen av innholdsstoffene i de legemidlene du blir gitt for mobilisering og kjemoterapi (se avsnitt 3)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Zynteglo.

Før behandling med Zynteglo vil du bli gitt legemidler kjent som mobiliseringslegemidlet og det kjemoterapeutisk legemidlet. (Se avsnitt 3 og 4 for nærmere informasjon om disse legemidlene, inkludert potensielle bivirkninger).

Før behandling med Zynteglo vil legen din utføre tester for å kontrollere at hjertet ditt og leveren din fungerer som de skal slik at du kan behandles trygt med Zynteglo.

Zynteglo er laget spesielt for deg ved bruk av dine egne blodstamceller.

Etter at du har blitt behandlet med Zynteglo, vil du ikke kunne gi blod, donere organer eller vev i fremtiden. Dette er fordi Zynteglo er et genterapeutisk legemiddel.

Å legge til et nytt gen inn i DNAet (arvestoffet) til dine blodstamceller kan teoretisk sett forårsake myelodysplasi, leukemi (blodkreft) eller lymfom (lymfekreft), selv om ingen pasienter har utviklet myelodysplasi, leukemi eller lymfom i kliniske studier med Zynteglo. Etter behandling med Zynteglo vil du bli spurt om å inkluderes i et register for minst 15 år fram i tid. Dette gjøres for å bedre kunne forstå langtidseffekten av Zynteglo. Legen din vil under den langsiktige oppfølgingen overvåke deg for å se etter tegn på myelodysplasi, leukemi eller lymfom minst én gang i året.

Zynteglo blir produsert ved bruk av deler av humant immunsvikt-virus (hiv) som har blitt endret, slik at de ikke kan forårsake hiv-infeksjon. Det endrede viruset brukes til å sette inn et funksjonelt beta-globin gen inn i dine blodstamceller. Selv om dette legemidlet ikke vil gi deg hiv-infeksjon, kan det gi et falsk-positivt hiv-resultat på hiv-infeksjon, ved å ha Zynteglo i blodet. Dette er fordi noen kommersielle tester kan kjenne igjen en del av hiv-viruset som brukes for å produsere Zynteglo. Hvis du tester positivt for hiv etter behandling, kontakt lege eller sykepleier.

Før du mottar Zynteglo vil du få kjemoterapi som dreper cellene i din eksisterende benmarg. Hvis Zynteglo ikke kan administreres etter kjemoterapi eller dersom de endrede stamcellene ikke fungerer som de skal i kroppen (engraftment), kan legen gi deg en infusjon av dine egne originale blodstamceller som ble samlet inn og lagret før behandlingen startet (se også avsnitt 3, Hvordan du bruker Zynteglo).

Etter at du mottar Zynteglo, kan du ha et lavt antall blodplater i blodet ditt. Dette betyr at blodet ditt er kanskje ikke i stand til å koagulere som vanlig og du kan ha lett for å få blødninger. Du må oppsøke legehjelp dersom du:

- slår hodet eller har en hodeskade
- har symptomer som kan komme fra indre blødninger, som uvanlig mage- eller ryggsmarter eller kraftig hodepine
- har unormale blåmerker eller blødninger (for eksempel blåmerker uten skade, blod i urinen, avføring, oppkast, eller hoster opp blod).

Legen din vil informere deg når blodplattetellingen er tilbake på et normalt nivå.

Andre legemidler og Zynteglo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du bør ikke ta hydroksyurea (et legemiddel som brukes mot blodsykdommer) eller legemidler mot hiv-infeksjon fra minst én måned før du starter med mobilisering til minst syv dager etter infusjon av Zynteglo (se også avsnitt 3, Hvordan du bruker Zynteglo).

Du må avslutte bruk av legemidler som fjerner jern fra kroppen (såkalte chelaterende midler: deferoksamin, deferipron og/eller deferasiroks) syv dager før du starter kjemoterapibehandlingen som du får i forkant av infusjon av Zynteglo (se avsnitt 3, Hvordan du bruker Zynteglo). Legen din vil informere deg dersom og når du bør begynne å ta disse legemidlene etter infusjon av Zynteglo.

Snakk med legen din hvis du har behov for å få vaksinasjoner.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er kvinne, vil du bli gitt en graviditetstest før oppstart av mobilisering, før du mottar kjemoterapi og før behandling med Zynteglo for å bekrefte at du ikke er gravid.

Kvinner som kan bli gravide og menn som er i stand til å unnfange et barn, må starte å bruke sikker prevensjon før blodstamcellene deres samles inn og fortsette med dette minst seks måneder etter at de har mottatt Zynteglo. Sikker prevensjon inkluderer intrauterine enheter eller en kombinasjon av p-pille og kondomer.

Genet som er lagt til i cellene i Zynteglo vil ikke bli overført til dine barn. Dine barn har fortsatt en risiko for å arve ditt opprinnelige beta-globin gen.

Du skal ikke gis Zynteglo dersom du ammer. Det er ikke kjent om virkestoffene til Zynteglo kan overføres til morsmelk.

Det kan også være mulig at du ikke kan bli gravid eller bli far for et barn etter mottak av et kjemoterapeutisk legemiddel. Hvis du er bekymret over muligheten av at du ikke kan få barn, må du rådføre deg med lege før behandling. Alternativer kan inkludere å gi materiale fra menneskelig reproduksjon for lagring i en vevsbank til bruk på et senere tidspunkt. For menn kan dette være sperm eller testikkelvev. For kvinner kan dette være egg (oocytes) eller vev fra eggstokker.

Kjøring og bruk av maskiner

Zynteglo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan mobilisering og kjemoterapeutiske legemidler forårsake svimmelhet og tretthet (fatigue). Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis du føler deg svimmel, trett eller uvel.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 391–1564 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 20–78 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Zynteglo

Zynteglo gis som drypp (infusjon) i en vene (blodåre). Det kan kun gis ved et spesialisert sykehus, og av leger som har erfaring med behandling av pasienter med TDT, benmargstransplantasjon og bruk av genterapimedisin.

Zynteglo kan kun fremstilles dersom det samles inn nok blodstamceller av riktig type fra blodet ditt (CD34⁺ blodstamceller). Omtrent to måneder før behandling med Zynteglo vil du bli gitt et legemiddel for mobilisering som skal bidra til at blodstamceller fra benmargen går over i blodstrømmen.

Blodstamcellene kan deretter samles inn av en maskin som skiller blodkomponenter fra hverandre (aferesemaskin). Det kan ta mer enn én dag å samle tilstrekkelig antall blodstamceller til å fremstille Zynteglo og til å lagre som erstatningsceller dersom Zynteglo ikke kan gis eller ikke virker.

Når	Hva gjøres	Hvorfor
Ca. to måneder før infusjon av Zynteglo	Mobiliseringslegemiddel blir gitt	For at blodstamceller skal frigis fra benmargen din og inn i blodet.
Ca. to måneder før infusjon av Zynteglo	Blodstamceller samles inn	For å produsere Zynteglo og for bruk som erstatningsceller, dersom nødvendig.
Minst seks dager før infusjon med Zynteglo	Et kjemoterapeutisk legemiddel blir gitt i fire dager på sykehus	For å forberede benmargen din for behandling med Zynteglo.
Start av Zynteglo-behandling	Zynteglo gis ved drypp (infusjon) i en vene. Dette vil finne sted på sykehus og hver infusjonspose vil ta mindre enn 30 minutter. Antall poser som er nødvendig vil variere for hver pasient.	Blodstammeceller som inneholder funksjonelle kopier av betaglobin vil bli satt inn i benmargen din
Etter infusjon med Zynteglo	Du vil være innlagt på sykehuset i om lag tre til seks uker	For at du skal kunne hente deg inn og for å kunne overvåke deg helt til legen din er tilfreds og mener det er trygt for deg å forlate sykehuset.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger observert i kliniske studier med Zynteglo er forbundet med mobilisering og innsamling av blodstamceller, eller det kjemoterapeutiske legemidlet som brukes til å klargjøre benmargen din for behandling med Zynteglo.

Du bør diskutere mulige bivirkninger forbundet med mobiliseringslegemidler og det kjemoterapeutiske legemidlet med legen din. Du bør også lese pakningsvedlegget for disse legemidlene.

Mobilisering og innsamling (høsting) av blodstamceller

De fleste av disse bivirkningene oppstår under eller innen noen få dager etter mobilisering og innsamling av blodstamceller, men kan oppstå senere. Rådfør deg med lege øyeblikkelig dersom bivirkninger blir betydelige eller alvorlige.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- et lavt blodplatenivå som kan redusere muligheten for at blodet koagulerer
- bensmerter
- nummenhet og smerter i hender og føtter
- føle seg uvel (kvalme)
- hodepine
- lavt nivå av kalsium i blodet

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- blødning
- lavt oksygennivå i blodet
- lavt blodtrykk
- magesmerter
- ryggsmert
- bein eller muskelsmerter
- ubehag eller smerter i brystet
- andre smerter

- rastløshet
- unormale blodprøvesvar (reduksjon i magnesium- og kalium, for mye sitrat eller økt forekomst av hvite blodlegemer)
- unormal hjerterytme
- blåmerker, blødning eller smerter fra kateteret eller injeksjonsstedet
- reaksjon på injeksjonsstedet
- blåmerker
- svimmelhet, tretthet (fatigue)
- ubehag i hodet
- overdreven svetting
- forkjølelseslignende sykdom
- hevelser i leppen
- prikking eller nummenhet i hender, føtter eller munn
- feber
- utslett
- forstørret milt, som kan resultere i smerter i øvre, venstre del av magen eller venstre skulder
- oppkast

Kjemoterapeutisk legemiddel

Rådfør deg med lege øyeblikkelig dersom du får noen av følgende bivirkninger etter mottatt kjemoterapeutisk legemiddel. De oppstår som regel i løpet av de første dagene og ukene etter at du mottar kjemoterapeutisk legemiddel, men kan også utvikles langt senere.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Smerter i høyre øvre del av magen nedenfor ribbenene, gulfarging av hud eller øyne, rask vektøkning, hevelse i armer, ben og mage, og pusteproblemer. Dette kan være tegn på en alvorlig tilstand i leveren som kalles veno-okklusiv sykdom.
- Langvarig blødning eller blødning uten skade, slik som neseblod, blødning fra tannkjøtt eller blødning fra underlivet.

Andre mulige bivirkninger

Rådfør deg med lege øyeblikkelig dersom bivirkninger blir betydelige eller alvorlige.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- lavt nivå av røde- og hvite blodceller, noen ganger med feber
- økning av visse enzymer i blodet, som kan indikere problemer med leveren din
- et lavt blodplatenivå som kan redusere muligheten for at blodet koagulerer
- unormalt håravfall eller tynning
- magesmerter, forstoppelse, diaré
- føle seg uvel (kvalme), oppkast
- feber
- sårhet i munnen
- betennelse i hals
- mørke flekker på huden
- sårhet i området rundt endetarmsåpning
- søvnvansker
- nedsatt appetitt
- hodepine
- tretthet (fatigue)
- kløende hud
- sårhet og hevelse i fordøyelseskanalen som strekker seg fra munnen til anus

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- en livstruende betennelsesrespons på en infeksjon sammen med et lavt antall hvite blodceller
- hjertesvikt
- infeksjoner som kan få deg til å føle deg varm, kald eller svett
- masse i lungene
- forstørret buk (abdomen)
- forstørret lever
- pusteproblemer
- magesmerter
- blødninger eller blåmerker
- blod i urinen
- gulfarging av øyne og hud
- liten rift i vevet i endetarmsåpningen
- svimmelhet, følelse av å være i ubalanse eller at rommet roterer
- hukommelsesproblemer
- angst
- positiv test for Aspergillus (lungesykdom forårsaket av sopp)
- endringer og unormal hjerterytme
- smerter, inkludert i rygg, ben, hud, armer, endetarmen eller muskler
- vaginal soppinfeksjon
- halsbrann
- betennelse i galleblæren
- gallestein
- hoste
- unormal smakssans eller tap av smakssans
- svelgeproblemer
- hevelser i ansiktet
- kuldefølelse
- vann i kroppen
- betennelse eller infeksjon i hårsekkene
- reduksjon i lufthastigheten på utpust
- ubehag i magen med kvalme og oppkast
- betennelse i fordøyelseskanaalen
- tannkjøtt sykdom
- hemoroider
- hikke
- lavt blodtrykk
- lav kroppstemperatur
- lavt oksygenivå i blodet
- smerter i munn, strupe eller strupehodet
- mangel på energi
- uregelmessig menstruasjon
- eggstokkene eller testiklene mister sin funksjon eller funksjonen svekkes
- tidlig overgangsalder
- flekker på huden fra underhudsblødning
- hud som er misfarget, flekkete, mørkere eller lysere enn normalt
- væske i eller rundt lungene
- hetetokter
- hyppigere vannlatingsfrekvens
- tørr, kløende hud
- tørre lepper
- utslett, noen ganger med sår eller puss
- betente hudskader
- avskrapning/skrubbsår på hud

- svettekjertelsykdom
- reaksjon på blodoverføring
- vektnedgang
- unormale levertester
- økt konsentrasjon av hemoglobin i celler
- endring av magnesium, kalsium, kalium, fosfat, albumin, protein, natrium i blodet
- økte verdier i blodprøve for betennelse
- overskudd av syre i kroppen som ikke er fjernet av nyrene
- økning eller reduksjon i hvite blodceller
- lavt antall umodne (ikke fullt utviklet) røde blodceller
- økning i kvinnelige kjønns hormoner
- redusert testosteron

Zynteglo

De fleste bivirkninger oppstår i løpet av eller innen noen få dager etter behandling med Zynteglo, men kan oppstå senere. Rådfør deg med lege øyeblikkelig dersom bivirkninger blir betydelige eller alvorlige.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 mennesker)

- magesmerter

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt blodplatenivå som kan redusere muligheten for at blodet koagulerer
- lavt nivå av hvite blodlegemer
- kortpustethet
- brystmerter som ikke er relatert til et hjerteproblem
- rødming (rødhet og varm hud)
- smerter i bein

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zynteglo

Denne informasjonen er ment kun for leger.

Siden dette legemidlet vil bli administrert av en kvalifisert lege, er denne personen ansvarlig for riktig oppbevaring av legemidlet før og under bruk, samt for riktig avhending.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på den ytre beholderen og etiketten(e) på infusjonsposen(e).

Oppbevares på $\leq -140^{\circ}\text{C}$ i opptil ett år. Ikke tin produktet før det er klart for at det skal brukes. Etter tining må den oppbevares ved romtemperatur (20°C – 25°C) og benyttes innen fire timer.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Ubrukt legemiddel samt avfall må kastes etter lokale retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zynteglo

- Virkestoffet i Zynteglo består av dine egne blodstamceller som inneholder funksjonelle kopier av beta-globin genet som kan måles i blodet. Konsentrasjonen er $1,2-20 \times 10^6$ CD34⁺ celler (blodstamceller) per milliliter.
- Andre innholdsstoffer er oppløsning som brukes til å bevare frosne celler og natriumklorid. Se avsnitt 2 for natriuminnhold.

Hvordan Zynteglo ser ut og innholdet i pakningen

Zynteglo er en klar til lett uklar fargeløs til gul eller rosa dispersjon av celler som leveres i én eller flere klare infusjonsposer, hver eneste en er pakket i en gjennomsiktig pose i en lukket metallbeholder.

Ditt navn og fødselsdato, samt kodet informasjon som identifiserer deg som pasient, skrives ut på hver infusjonspose og hver metallbeholder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nederland

medinfo@bluebirdbio.com

Tilvirker

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH

Tlf.: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.

Τηλ: +30 21 0300 5938

France

bluebird bio (France) SAS

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Simi/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Italia

bluebird bio (Italy) S.r.l.

Tlf.: +39 029 475 9755 (800 728 026)

Nederland

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tlf.: +31 (0) 303 100 450

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

Tlf.: +44 (0) 207 660 0754

(0800-069-8046)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til {medlemslands legemiddelmyndighet (lenke)}>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Zynteglo sendes fra produksjonsanlegget til lagringssted der infusjonene skal skje i en kryobeholder som kan inneholde flere metallkassetter beregnet for én enkelt pasient. Hver metallkassett inneholder én infusjonspose med Zynteglo. En pasient kan ha flere infusjosposer. Infusjonsposen(e) skal oppbevares inne i metallkassetten(e) til den er klar for tining og bruk.

Verifiser at det står Zynteglo på infusjonsposen(e). Før infusjon må det verifiseres at pasientens identitet samsvarer med de unike pasientopplysningene på infusjonsposen og metallkassetten. Verifiser alle infusjonsposene og bekreft at hver infusjonspose med Zynteglo er innenfor utløpsdatoen ved bruk av den tilhørende batchspesifikke dokumentasjonen.

Inspiser hver infusjonspose for eventuelle brudd på integritet før tining og infusjon. Hvis en infusjonspose er skadet, følg de lokale retningslinjene for håndtering av materiale innhentet fra mennesker og kontakt bluebird bio umiddelbart.

Zynteglo er kun til autolog bruk.

Etter at metallkassetten er fjernet forsiktig, skal hver infusjonspose tines ved 37 °C i et vannbad eller tørrbad i ca. to til fire minutter. Legemidlet må ikke tines lengre enn nødvendig. Ikke la legemidlet være uten tilsyn og ikke senk infusjonsporene ned i vann dersom det tines i et vannbad. Etter tining, bland legemidlet ved forsiktig å massere infusjonsposen til alt innhold er homogent. Gjør den sterile porten på infusjonsposen tilgjengelig ved å rive av den beskyttende innpakningen som dekker porten. Koble til infusjonsposen og infuder i henhold til stedets standardprosedyrer for administrasjon av celleterapipreparater. Ikke bruk et in-line blodfilter eller en infusjonspumpe. Ikke ta prøve av, endre eller bestrål legemidlet.

Administrer hver infusjonspose via intravenøs infusjon over en periode på mindre enn 30 minutter. Dersom det er mer enn én infusjonspose som leveres, skal hver infusjonspose administreres fullstendig før du fortsetter å tine og infudere den neste posen.

Zynteglo må ikke fryses ned igjen. Det skal infunderes så fort som mulig, og ikke mer enn fire timer etter tining.

Skyll ut alt av Zynteglo som er igjen i infusjonsposen og eventuelle slanger med minst 50 ml av 0,9 % natriumkloridoppløsning for å sikre at så mange celler som mulig blir infudert i pasienten.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte celler. Lokale gjeldende retningslinjer for håndtering og avhending av materiale innhentet fra mennesker som gjelder for slike produkter skal følges.

Helsepersonell som håndterer Zynteglo må følge standard forholdsregler (bruk av hansker, verneklær og vernebriller) for å unngå potensiell overføring av infeksøs sykdom.

Arbeidsoverflater og materiale som har potensielt vært i kontakt med Zynteglo, må dekontamineres med et virusdrepende desinfeksjonsmiddel i henhold til produsentens instruksjoner.

Utgått markedsføringstillatelse