

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1. Allgemeine Beschreibung

Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β^{A-T87Q}-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält.

2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Das fertige Arzneimittel besteht aus einem oder mehreren Infusionsbeuteln, die eine Dispersion von 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml, suspendiert in einer Kryokonservierungslösung, enthalten. Jeder Infusionsbeutel enthält etwa 20 ml Zynteglo.

Die quantitativen Informationen bezüglich Wirkstärke, CD34⁺-Zellen und Dosis für das Arzneimittel sind im Chargeninformationsblatt aufgeführt. Das Chargeninformationsblatt ist im Deckel des für den Transport von Zynteglo verwendeten Kryocontainers beigelegt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 391–1.564 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion

Eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zynteglo wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT), die keinen β⁰/β⁰-Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Zynteglo muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen Arzt/Ärzte verabreicht werden, der/die bereits Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von TDT-Patienten haben.

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und innerhalb des Registers an einer Langzeit-Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo besser zu verstehen.

Dosierung

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo beträgt $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 20×10^6 CD34⁺-Zellen/kg verabreicht. Die empfohlene Mindestdosis ist für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren dieselbe.

Zynteglo ist zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4) und sollte nur einmalig verabreicht werden.

Mobilisierung und Apherese

Die Patienten müssen sich einer HSZ-Mobilisierung und nachfolgenden Apherese unterziehen, um CD34⁺-Stammzellen für die Arzneimittelherstellung zu gewinnen (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Mobilisierungsschemas).

Die mindestens zu entnehmende Zielzahl von CD34⁺-Zellen beträgt 12×10^6 CD34⁺-Zellen/kg. Wenn die Mindestdosis von Zynteglo von $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg nach der anfänglichen Arzneimittelherstellung nicht erreicht wird, kann der Patient sich einem oder mehreren zusätzlichen Mobilisierungs- und Apheresezyklen im Abstand von mindestens 14 Tagen unterziehen, um mehr Zellen für eine zusätzliche Herstellung zu gewinnen.

Die Entnahme einer CD34⁺-Stammzell-Reserve von mindestens $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg (bei Gewinnung durch Apherese) oder $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (bei Gewinnung durch Knochenmarkentnahme) ist erforderlich. Diese Zellen müssen dem Patienten vor der myeloablativen Konditionierung und der Infusion mit Zynteglo entnommen und kryokonserviert werden. Die entnommene Reserve kann für eine Notfallbehandlung benötigt werden bei: 1. einer Beeinträchtigung von Zynteglo nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Zynteglo, 2. Nichtanwachsen des Transplantats (fehlendes Engraftment) oder 3. Einer Transplantatabstoßung nach der Zynteglo-Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

Konditionierung vor der Behandlung

Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass eine HSZT für einen Patienten angezeigt ist, bevor die myeloablativ Konditionierung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Infusion von Zynteglo muss eine vollständige myeloablativ Konditionierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten myeloablativ Behandlungsschemas). Es wird empfohlen, dass Patienten einen Hämoglobinwert (Hb) ≥ 11 g/dl für 30 Tage vor der myeloablativ Konditionierung beibehalten. Die Eisenchelationstherapie sollte mindestens 7 Tage vor der myeloablativ Konditionierung abgesetzt werden. Die Prophylaxe für eine Lebervenen-Verschchlusskrankheit (VOD) wird empfohlen. Abhängig vom für die myeloablativ Konditionierung verwendeten Wirkstoff sollte eine Krampfanfallsprophylaxe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Prophylaxeschemas).

Mit der myeloablativen Konditionierung sollte nicht begonnen werden, bevor nicht der vollständige Satz von Infusionsbeuteln, die die Zynteglo-Gesamtdosis darstellen, erhalten und am Verabreichungsort gelagert wurde sowie die Verfügbarkeit der entnommenen Reserve bestätigt wurde.

Verabreichung von Zynteglo

Siehe Art der Anwendung unten und Abschnitt 6.6 bzgl. Einzelheiten zur Verabreichung und Handhabung von Zynteglo.

Nach der Verabreichung von Zynteglo

Jedliches innerhalb der ersten 3 Monate nach der Zynteglo-Infusion erforderliche Blutprodukt sollte bestrahlt werden.

Eine Wiederaufnahme der Eisenchelate-Therapie kann nach der Zynteglo-Infusion erforderlich sein und sollte auf der klinischen Praxis basierend erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1). Anstelle von Eisenchelation kann gegebenenfalls eine Phlebotomie durchgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zynteglo wurde bei Patienten im Alter von > 65 Jahren nicht untersucht. Bei TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt werden sollen, muss eine HSZT angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Zynteglo wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Nierenfunktionsstörung, definiert als Kreatinin-Clearance ≤ 70 ml/min/1,73 m², untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Zynteglo wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Leberfunktionsstörung untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine HSZT angebracht ist (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo bei Kindern im Alter < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Patienten, die seropositiv für das humane Immundefizienzvirus (HIV) oder das humane T-lymphotrope Virus (HTLV) sind

Zynteglo wurde bei Patienten mit HIV-1, HIV-2, HTLV-1 oder HTLV-2 nicht untersucht. Ein negativer serologischer HIV-Test ist notwendig, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Zynteglo angenommen wird. Apheresematerial von Patienten mit einem positiven HIV-Test wird nicht zur Herstellung von Zynteglo angenommen.

Art der Anwendung

Zynteglo ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 6.6 bzgl. vollständiger Einzelheiten zum Verabreichungsprozess).

Nach Beendigung der 4-tägigen myeloablativen Konditionierung muss vor der Zynteglo-Infusion ein mindestens 48-stündiges Auswaschen erfolgen.

Vor der Infusion muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den spezifischen Patienteninformationen auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) bestätigt werden. Die Gesamtzahl

der zu verabreichenden Infusionsbeutel sollte ebenfalls anhand des Chargeninformationsblattes bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Zynteglo-Infusion sollte sobald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein. Jeder Infusionsbeutel sollte innerhalb von weniger als 30 Minuten verabreicht werden. Falls mehrere Infusionsbeutel vorhanden sind, müssen alle Infusionsbeutel verabreicht werden. Das gesamte Volumen von jedem Infusionsbeutel sollte infundiert werden.

Nach der Zynteglo-Infusion sollten Standardverfahren zur Patientenversorgung nach einer HSZT befolgt werden.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Vorherige Behandlung mit einer HSZ-Gentherapie.

Gegenanzeigen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von Arzneimitteln für eine zellbasierte neuartige Therapie müssen zutreffen.

Allgemeines

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Mit Zynteglo behandelte Patienten sollten zu keinem Zeitpunkt nach der Behandlung Blut, Organe, Gewebe oder Zellen zur Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenausweis enthalten, der dem Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden sollte.

Risiken im Zusammenhang mit TDT und Eisenüberladung

Bei TDT-Patienten tritt aufgrund regelmäßiger Erythrozytentransfusionen eine Eisenüberladung auf, die zu Organschäden führen kann. Eine HSZT mit myeloablativer Konditionierung ist bei TDT-Patienten mit nachgewiesenem stark erhöhtem Eisen im Herz, d. h., Patienten mit kardialem $T2^* < 10$ ms mittels Magnetresonanztomographie (MRT), nicht angebracht. Eine MRT der Leber sollte bei allen Patienten vor der myeloablativen Konditionierung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit MRT-Ergebnissen, die einen Eisengehalt in der Leber ≥ 15 mg/g nachweisen, zur weiteren Beurteilung einer Leberbiopsie unterzogen werden. Wenn die Leberbiopsie eine brückenbildende Fibrose, Zirrhose oder aktive Hepatitis nachweist, ist eine HSZT mit myeloablativer Konditionierung nicht angebracht.

Risiko einer Insertionsonkogenese

In klinischen Studien mit Zynteglo wurden keine Fälle von Leukämie oder Lymphom bei TDT-Patienten berichtet. Es gibt keine Berichte über LVV-vermittelter Insertionsmutagenese, die zur Onkogenese geführt hat. Dennoch besteht nach einer Behandlung mit Zynteglo ein theoretisches Risiko zur Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms.

Die Patienten sollten nach der Behandlung mit Zynteglo 15 Jahre lang jährlich auf Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms (einschließlich eines vollständigen Blutbildes) überwacht werden. Wenn bei einem mit Zynteglo behandelten Patienten eine Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für eine Analyse der Integrationsstellen entnommen werden.

Serologische Tests

Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/2 und HTLV-1/2 getestet werden, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Zynteglo angenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung des HIV-Tests

Es ist wichtig zu beachten, dass Patienten, die Zynteglo erhalten haben, in Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR)-Assays wahrscheinlich positiv auf HIV getestet werden und zwar aufgrund der Insertion des LVV-Provirus, was zu einem falsch positiven HIV-Testergebnis führt. Patienten, die Zynteglo erhalten haben, sollten daher nicht mittels eines PCR-basierten Assays auf HIV untersucht werden.

Engraftmentversagen, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments

Die Behandlung mit Zynteglo beinhaltet die Infusion und das Engraftment von CD34⁺-HSZ, die *ex vivo* mit einem LVV genetisch modifiziert wurden. In klinischen Studien erfolgte, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments, bei keinem der Patienten ein Versagen des Knochenmark-Engraftments (N = 42). Das Neutrophilen-Engraftment trat im Median (min.; max.) an Tag 19,5 (13; 38) nach der Infusion des Arzneimittels auf. Ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments, definiert als Versagen bis Tag 43 nach der Zynteglo-Infusion bei 3 aufeinanderfolgenden Bestimmungen an drei verschiedenen Tagen eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 500 Zellen/ μ l zu erreichen, ist ein kurzfristiges, aber potenziell schwerwiegendes Risiko. Patienten, bei denen ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments auftritt, sollten eine Notfallbehandlung mit der entnommenen Stammzellreserve erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Thrombozyten-Engraftment ist definiert als 3 aufeinanderfolgende Thrombozytenzahlen $\geq 20 \times 10^9/l$, die an verschiedenen Tagen nach der Zynteglo-Infusion gemessen werden ohne dass Thrombozyten-Transfusionen innerhalb von 7 Tagen unmittelbar vor und während des Beurteilungszeitraums verabreicht wurden. In klinischen Studien erfolgte bei mit Zynteglo behandelten TDT-Patienten (N = 39), die ein Thrombozyten-Engraftment erreicht haben, das Thrombozyten-Engraftment im Median an Tag 41,0 (19, 191). Es wurde keine Korrelation zwischen der Blutungsinzidenz und einem verzögerten Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Die Patienten sollten über das Risiko von Blutungen bis zur Normalisierung der Thrombozyten aufgeklärt werden. Die Patienten sollten auf Thrombozytopenie und Blutungen gemäß den Standardrichtlinien überwacht werden. Die Thrombozytenzahl sollte gemäß medizinischer Beurteilung bis zum Thrombozyten-Engraftment und der Normalisierung der Thrombozyten überwacht werden. Ein Blutbild und andere geeignete Tests sollten unverzüglich erwogen werden, wenn klinische Symptome auftreten, die auf Blutungen hindeuten.

Anwendung von antiretroviralen Wirkstoffen und Hydroxyharnstoff

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung und mindestens 7 Tage nach der Zynteglo-Infusion keine antiretroviralen Arzneimittel oder Hydroxyharnstoff einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient nach einer HIV-/HTLV-Exposition antiretrovirale Medikamente benötigt, sollte die Einleitung der Zynteglo-Behandlung verschoben werden, bis ein HIV-Western-Blot und ein Viruslast-Assay 6 Monate nach der Exposition durchgeführt worden sind.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 391–1564 mg Natrium pro Dosis, was 20 bis 78 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g entspricht.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung bis mindestens 7 Tage nach der Zynteglo-Infusion keine antiretrovirale Arzneimittel oder Hydroxyharnstoff einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Eisenchelatoren und dem myeloablativen Konditionierungswirkstoff müssen berücksichtigt werden. Eisenchelatoren sollten 7 Tage vor Beginn der Konditionierung abgesetzt werden. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für den Eisenchelator und den Wirkstoff für die myeloablativ Konditionierung müssen hinsichtlich der Empfehlungen für die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Substraten konsultiert werden.

Manche Eisenchelatoren sind myelosuppressiv. Nach der Zynteglo-Infusion ist die Anwendung dieser Eisenchelatoren für 6 Monate zu vermeiden. Wenn eine Eisenchelattherapie erforderlich ist, sollten nicht-myelosuppressive Eisenchelatoren erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Zynteglo mit Enzymen der hepatischen Cytochrom P-450-Familie oder Arzneimitteltransportern interagiert.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden, vor.

Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Zynteglo-Behandlung wurde nicht untersucht.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Exposition, um eine genaue Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Zynteglo zu geben. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die ein Kind zeugen können, müssen vom Beginn der Mobilisierung bis mindestens 6 Monate nach Verabreichung von Zynteglo eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung (ein Intrauterinpeppar oder eine Kombination aus hormoneller und Barrieremethode) anwenden. Lesen Sie die Zusammenfassung der Produkteigenschaften des Wirkstoffs zur myeloablativ Konditionierung für Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei Patienten, die sich einer Konditionierung unterziehen.

Schwangerschaft

Ein negativer Serum-Schwangerschaftstest muss vor Beginn der Mobilisierung bestätigt werden und vor Beginn der Konditionierungsverfahren sowie vor der Verabreichung des Arzneimittels erneut bestätigt werden.

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor.

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Zynteglo nicht durchgeführt. Zynteglo darf während der Schwangerschaft aufgrund der myeloablativ Konditionierung nicht

angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Zellen, die mit Zynteglo transduziert wurden, das Potenzial für eine *In-utero*-Übertragung auf den Fötus haben.

Es besteht keine Möglichkeit für eine Keimbahn-Übertragung des β^{A-T87Q} -Globin-Gens nach der Behandlung mit Zynteglo, daher gilt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Nachkommen eine allgemeine somatische Expression des β^{A-T87Q} -Globin-Gens auftritt, als vernachlässigbar.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zynteglo in die Muttermilch übergeht. Die Auswirkungen auf gestillte Kinder von Müttern, denen Zynteglo verabreicht wurde, wurden nicht untersucht.

Zynteglo darf nicht an Frauen, die stillen, verabreicht werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Zynteglo auf die menschliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

Es liegen Daten über das Risiko von Unfruchtbarkeit durch myeloablative Konditionierung vor. Daher wird, wenn möglich, die Kryokonservierung von Spermata oder Eizellen vor der Behandlung empfohlen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zynteglo hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Zynteglo wurde bei 42 TDT-Patienten beurteilt. Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die auf Zynteglo zurückgeführt wurde, war Thrombozytopenie (2,4 %). Angesichts der geringen Patientenpopulation und Kohortengrößen geben die Nebenwirkungen in der nachfolgenden Tabelle keine vollständige Perspektive hinsichtlich der Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), und häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$).

Die Tabellen 1, 2 und 3 enthalten Listen der Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese, myeloablative Konditionierung bzw. Zynteglo zurückgeführt werden, die bei TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden, in klinischen Studien auftraten.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese zurückgeführt werden

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 %-< 10 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Splenomegalie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen		Agitiertheit

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, periphere sensorische Neuropathie	Schwindelgefühl, Beschwerden im Kopfbereich, Parästhesie
Herzerkrankungen		Herzflattern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoxie, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Lippenschwellung, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, orale Parästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenschmerzen	Rückenschmerzen, muskuloskelettale Beschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerzen, Reaktion an der Injektionsstelle, Blutung an der Katheterstelle, blauer Fleck an der Katheterstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Ermüdung, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Schmerz an der Katheterstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Schmerz an der Einstichstelle, Schmerzen
Untersuchungen		Niedriges Magnesium im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Zitrattoxizität, Kontusion, Schmerzen während eines Eingriffs

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die auf die myeloablative Konditionierung zurückgeführt werden

SOC	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % - < 10 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Neutropenische Sepsis, systemische Infektion, Staphylokokkeninfektion, Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Harnwegsinfektion, Schleimhautinfektion, Zellulitis, Vaginalinfektion, pustulöser Ausschlag, Follikulitis, Gingivitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie	Lymphopenie, Leukozytose, niedrige Monozytenzahl, Neutrophilie, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Hypokalzämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angststörung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Lethargie, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen		Bindehautblutung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hämatom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis, Rachenentzündung	Hypoxie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Lungenrasseln, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Husten, Kehlkopfschmerz, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Zahnfleischbluten, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Analentzündung	Analblutung, Gastritis, gastrointestinale Entzündung, abdominelle Distension, Schmerzen im Oberbauch, Analfissur, Dyspepsie, Dysphagie, Ösophagitis, Hämorrhoiden, Proktalgie. Lippentrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberkrankheit mit Venenokklusion, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht	Cholezystitis, Cholelithiasis, Hepatomegalie, Ikterus, Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Pruritus, Hauthyperpigmentierung	Petechien, Ekchymose, Hautschmerzen, palpable Purpura, Petechien,

SOC	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % - < 10 %)
		generalisierter Pruritus, Purpura, Schweißdrüsenerkrankung, Urtikaria, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Knochenschmerzen, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginale Blutung	Nachlassen der ovariellen Funktion, unregelmäßige Menstruation, vorzeitige Menopause, follikelstimulierendes Hormon im Blut erhöht, Testosteron im Blut erniedrigt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung	Schleimhautentzündung, Gesichtsoedem, Hypothermie, Kältegefühl, Schmerzen, Xerose
Untersuchungen		C-reaktives Protein erhöht, Aspergillus Test positiv, Kalium im Blut erniedrigt, Gewicht erniedrigt, alkalische Phosphatase im Blut erniedrigt, Magnesium im Blut erniedrigt, forciertes expiratorisches Fluss erniedrigt, Gesamtprotein erniedrigt, Albumin im Blut erniedrigt, Retikulozytenzahl erniedrigt, Retikulozytenprozentzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion, Hautabschürfung

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die auf Zynteglo zurückgeführt werden

SOC	Sehr häufig (≥ 10 %)	Häufig (≥ 1 % - < 10 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Blutungen stellen eine potenzielle Komplikation von Thrombozytopenie nach einer myeloablativen Konditionierung und Behandlung mit Zyltegro dar. Bei einem Patienten trat 11 Tage nach der Behandlung mit Zyltegro als schwerwiegendes Ereignis Hypotonie aufgrund von Epistaxis auf. Alle anderen Blutungsereignisse waren nicht schwerwiegend. Vor dem Thrombozyten-Engraftment besteht ein Blutungsrisiko, das nach dem Thrombozyten-Engraftment bei Patienten mit fortgesetzter Thrombozytopenie weiterhin bestehen kann.

Nach dem Thrombozyten-Engraftment behielten alle Patienten in Abwesenheit von Thrombozytentransfusionen Thrombozytenspiegel von $\geq 20 \times 10^9/l$ bei. Die mediane (min.; max.) Dauer bis zu Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ und $\geq 100 \times 10^9/l$ ohne Unterstützung betrug 52 (20; 268) Tage bzw. 63 (20; 1.231) Tage. (Siehe Abschnitt 4.4 bzgl. Richtlinien zur Thrombozyten-Überwachung und -Behandlung.)

Hepatische venookklusive Erkrankung

Schwerwiegende Ereignisse einer hepatischen VOD traten bei 11,9 % der Patienten nach der myeloablativen Konditionierung auf. 80 % dieser Patienten erhielten keine VOD-Prophylaxe. Alle Patienten, bei denen VOD auftrat, wurden mit Defibrotid behandelt und erholten sich. Bei Patienten, die keine VOD-Prophylaxe erhielten, schien das Risiko für VOD erhöht zu sein. Bei Patienten mit TDT kann ein erhöhtes Risiko für VOD nach myeloablativer Konditionierung im Vergleich zu anderen Patientenpopulationen bestehen.

Infusionsbedingte Reaktionen auf Zyltegro

Prämedikation für Infusionsreaktionen wurde nach Ermessen des Arztes gehandhabt. Infusionsbedingte Reaktionen auf Zyltegro wurden bei 11,9 % der Patienten beobachtet und traten am Tag der Zyltegro-Infusion auf. Alle Reaktionen klangen ab. Die Ereignisse waren leicht und beinhalteten Abdominalschmerzen, Hitzewallung, Dyspnoe und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs bei 9,5 %, 2,4 %, 2,4 % bzw. 2,4 % der Patienten.

Kinder und Jugendliche

Gemäß den verfügbaren Daten sind die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad von Nebenwirkungen bei Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren mit der Ausnahme von VOD und Fieber, die bei Jugendlichen häufiger auftraten, ähnlich wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Es stehen keine Daten aus klinischen Studien hinsichtlich Überdosierung von Zyltegro zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Weitere hämatologische Wirkstoffe, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Zynteglo bringt funktionelle Kopien eines modifizierten β -Globin-Gens in die HSZ des Patienten ein, indem autologe CD34⁺-Zellen mit BB305LVV transduziert werden. Hierdurch wird die zugrundeliegende genetische Ursache der Krankheit angesprochen. Nach der Zynteglo-Infusion siedeln sich transduzierte CD34⁺-HSZ im Knochenmark an und differenzieren, was zur Bildung von Erythrozyten führt, die biologisch aktives β ^{A-T87Q}Globin (ein modifiziertes β -Globin-Protein) enthalten, welches in Kombination mit α -Globin zur Bildung von funktionellem, β ^{A-T87Q}Globin-haltigem Hb (HbA^{T87Q}) führt. β ^{A-T87Q}Globin kann mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie relativ zu anderen Globin-Spezies im peripheren Blut quantifiziert werden. Die Expression von β ^{A-T87Q}-Globin wurde entwickelt, um das β/α -Globin-Ungleichgewicht in den Erythrozyten von TDT-Patienten zu korrigieren, und sie hat das Potenzial, das Gesamt-Hb auf normale Werte zu erhöhen und die Abhängigkeit von regelmäßigen Erythrozytentransfusionen zu beseitigen. Es wird erwartet, dass die Wirkung des Arzneimittels nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält.

Pharmakodynamische Wirkungen

Alle TDT-Patienten mit einem Non- β^0/β^0 -Genotyp, die Zynteglo mit mindestens 3-monatiger Nachbeobachtung erhielten, bildeten HbA^{T87Q} (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 14, HGB-207; N = 1, HGB-212). Bei Patienten mit mindestens 6-monatiger Nachbeobachtung erhöhte sich das HbA^{T87Q} nach der Zynteglo-Infusion im Allgemeinen kontinuierlich und stabilisierte sich etwa 6 bis 9 Monate nach der Infusion. Die Patienten hatten in Monat 6 ein medianes HbA^{T87Q} (min.; max.) von 4,90 (1,0; 9,6) g/dl in den Phase-I/II-Studien (N = 14, HGB-204 und HGB-205) und 9,49 (3,4; 10,6) g/dl in der laufenden Phase-III-Studie (N = 11; HGB-207).

Das HbA^{T87Q} blieb im Allgemeinen bis Monat 24 mit einem Median (min.; max.) von 6,44 (1,1; 10,1) g/dl (N = 14, HGB-204 und HGB-205) und während der Langzeit-Nachbeobachtung in LTF-303 stabil, was die stabile Integration des β ^{A-T87Q}-Globin-Gens in Langzeit-HSZ und eine stabile Expression des β ^{A-T87Q}-Globin-Gens in Zellen der erythroiden Zelllinie nachweist.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit basiert auf Daten von 32 erwachsenen und jugendlichen TDT-Patienten mit einem Non- β^0/β^0 -Genotyp, die mit Zynteglo behandelt wurden (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) (siehe Tabelle 4). In die klinischen Studien wurden nur wenige Patienten mit Genotypen eingeschlossen, die durch eine geringe endogene β -Globin-Produktion charakterisiert sind, wie z. B. Patienten, die homozygot für IVS-I-110 oder IVS-I-5 sind, und phänotypisch ähnlich zu Patienten mit einem β^0/β^0 -Genotyp sind.

Tabelle 4 Baseline-Eigenschaften von Non- β^0/β^0 -Patienten mit TDT im Alter von ≥ 12 Jahren, die mit Zyteglo behandelt wurden (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303)

Studie	Non- β^0/β^0 -Patienten			
	Gesamtzahl (Jugendliche)	Alter Median (min.; max.)	Transfusionsvolumen vor der Behandlung (ml/kg/Jahr) Median (min.; max.)	Transfusionen vor der Behandlung pro Jahr 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)

Transfusionsabhängige β -Thalassämie (TDT)

Patienten wurden als transfusionsabhängig betrachtet, wenn sie in der Vorgeschichte Erythrozytentransfusionen mit mindestens 100 ml/kg/Jahr oder ≥ 8 Erythrozytentransfusionen pro Jahr in den beiden Jahren vor der Aufnahme hatten. Patienten in den klinischen Studien erhielten ein medianes (min.; max.) Erythrozytentransfusionsvolumen von 175,7 (139; 251) ml/kg/Jahr und eine mediane (min.; max.) Anzahl von 14,8 (10; 40) Erythrozytentransfusionen pro Jahr.

Jugendliche mit einem bekannten und verfügbaren HLA-kompatiblen, verwandten HSZ-Spender wurden von den Phase-III-Studien ausgeschlossen. Das mediane (min.; max.) Alter in den Studien betrug 19,0 (12; 34) Jahre, 56,3 % waren Frauen; 59,4 % Asiaten und 40,6 % Weiße/Kaukasier. Alle Patienten hatten einen Karnofsky-Performance-Score ≥ 80 und die Mehrzahl hatte bei der Baseline einen Performance-Score von 100. Das kardiale T2* bei Baseline betrug > 20 ms. Das mediane (min.; max.) Serumferritin betrug bei Baseline 3.778,7 (784; 22.517) pmol/l und die mediane (min.; max.) Eisenkonzentration in der Leber betrug 6,75 (1,0; 41,0) mg/g (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205; N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212).

Mobilisierung und Apherese

Allen Patienten wurde vor dem Aphereseverfahren G-CSF und Plerixafor zur Mobilisierung der Stammzellen verabreicht. Die geplante Dosis von G-CSF betrug 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ bei Patienten mit Milz und 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ bei Patienten ohne Milz und wurde an den Tagen 1 bis 5 der Mobilisierung morgens verabreicht. Die geplante Plerixafor-Dosis betrug 0,24 mg/kg/Tag und wurde an den Tagen 4 und 5 der Mobilisierung abends verabreicht. Wenn ein dritter Entnahmetag erforderlich war, wurde die Plerixafor- und G-CSF-Dosierung bis Tag 6 verlängert. Die G-CSF-Dosis sollte um die Hälfte verringert werden, wenn die Leukozytenzahl am Tag vor der Apherese $> 100 \times 10^9/\text{l}$ beträgt. Bei den meisten Patienten wurde die Mindestzahl von CD34⁺-Zellen zur Herstellung von Zyteglo in 1 Mobilisierungs- und Apheresezyklus entnommen.

Konditionierung vor der Behandlung

Bei allen Patienten wurde vor der Behandlung mit Zyteglo eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchgeführt. Für Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 3,2 mg/kg/Tag, verabreicht als tägliche 3-stündige i.v.-Infusion für 4 Tage mit einem empfohlenen AUC-Zielwert_{0-24h} von 3800–4500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Für Patienten im Alter von 12-17 Jahren betrug die geplante Busulfan-Dosis 0,8 mg/kg, verabreicht als 2-stündige i.v.-Infusion alle 6 Stunden für insgesamt 16 Dosen mit einem empfohlenen AUC-Zielwert_{0-6h} von 950–1125 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Busulfan wurde

für Informationen hinsichtlich der geeigneten Methode zur Bestimmung der gewichtsbasierten Dosierung von Patienten verwendet. Dosisanpassungen von Busulfan wurden nach Bedarf basierend auf pharmakokinetischer Überwachung durchgeführt.

Die mediane (min.; max.) Busulfan-Dosis betrug 3,50 (2,5; 5,0) mg/kg/Tag (N = 32). An Tag 1 wurde die $AUC_{0-24\text{ h}}$ bestimmt und bildete die Grundlage für die Dosis an Tag 3; die mediane (min.; max.) geschätzte tägliche AUC betrug 4417,0 (3030; 9087) $\mu\text{M}\cdot\text{min}$. (N = 31). Alle Patienten mit Non- β^0/β^0 -Genotypen erhielten vor Beginn der Busulfan-Behandlung eine Krampfanfallsprophylaxe mit anderen Wirkstoffen als Phenytoin. Phenytoin wurde aufgrund seiner wohlbekannten Induktion der Glutathion-S-Transferase und von P450 und der daraus resultierenden Erhöhung der Busulfan-Clearance sowie aufgrund der weitverbreiteten Verfügbarkeit von Antikonvulsiva, die den Busulfan-Metabolismus nicht beeinträchtigen, nicht als Krampfanfallsprophylaxe angewendet.

Im Rahmen von HGB-207 und HGB-212 war gemäß institutionellen Verfahrensweisen eine Prophylaxe gegen ein(e) VOD/hepatisches sinusoidales Obstruktionsyndrom mit Ursodesoxycholsäure oder Defibrotid erforderlich.

Verabreichung von Zynteglo

Allen Patienten (N = 32) wurde Zynteglo in einer medianen (min.; max.) Zelldosis von $7,80 \times 10^6$ (5,0; 19,4) $\text{CD}34^+$ -Zellen/kg als intravenöse Infusion verabreicht.

Nach der Verabreichung von Zynteglo

Insgesamt erhielten 28,6 % der Patienten (12/42; HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) innerhalb von 21 Tagen nach der Zynteglo-Infusion G-CSF. In Phase-III-Studien wurde die Anwendung von G-CSF für 21 Tage nach der Zynteglo-Infusion jedoch nicht empfohlen.

Studien HGB-204 und HGB-205

HGB-204 und HGB-205 waren offene, einarmige, 24-monatige Phase-I/II-Studien mit 22 TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden (N = 18, HGB-204; N = 4, HGB-205), von denen 14 einen Nicht- β^0/β^0 -Genotyp (N = 10, HGB-204; N = 4, HGB-205) und 8, in HGB-204, einen β^0/β^0 -Genotyp hatten. Alle Patienten schlossen die HGB-204 bzw. HGB-205 ab und wurden für die langfristige Nachbeobachtung in die LTF-303-Studie aufgenommen. Die mediane (min.; max.) Nachbeobachtungsdauer betrug 40,48 (29,3; 58,6) Monate. Alle Patienten waren bei der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.

Der primäre Endpunkt war Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) bis Monat 24, definiert als gewichteter Durchschnitt von $\text{Hb} \geq 9$ g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von ≥ 12 Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie nach der Zynteglo-Infusion. Von den Patienten mit einem Non- β^0/β^0 -Genotyp erreichten bis Monat 24 11/14 (78,6 %; 95 %-KI 49,2 %-95,3 %) eine TI (Tabelle 2). Bei diesen 11 Patienten betrug der mediane (min.; max.) gewichtete Durchschnitt des Hbs während der TI 10,51 (9,3; 13,2) g/dl (Tabelle 5).

Alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine TI erreicht haben, behielten die TI bis Monat 30 bei, mit einer min., max. Dauer der TI von 21,2+, 56,3+ Monaten. Die mediane (min.; max.) Zeit bis zur letzten Erythrozytentransfusion betrug 0,46 (0,2; 5,8) Monate nach der Zynteglo-Infusion.

Bei den 3 Patienten, die keine TI erreichten, wurde zwischen dem Besuchstermin in Monat 6 und dem Besuch in Monat 24 im Vergleich zum Niveau der Erythrozytentransfusionen vor der Studie eine Reduktion des erforderlichen Transfusionsvolumens um 100 %, 86,9 % bzw. 26,8 % und der Transfusionshäufigkeit um 100 %, 85,3 % bzw. 20,7 % beobachtet.

Das mediane (min.; max.) Gesamt-Hb in Monat 6 betrug bei Patienten, die in den vorangegangenen 60 Tagen keine Transfusion erhalten hatten, 10,60 (7,6; 13,4) g/dl (N = 11). Das

Gesamt-Hb blieb bis Monat 24, bei einem Median (min.; max.) von 10,60 (8,8; 13,7) g/dl (N = 12), und bis Monat 36, bei einem Median (min.; max.) von 11,30 (7,8; 13,5) g/dl (N = 11), stabil.

Nach der Zynteglo-Infusion erfolgte die Behandlung des Eisenspiegels des Patienten nach Ermessen des Arztes. Alle Patienten in HGB-204 nahmen die Eisenchelat-Therapie wieder auf und verwendeten weiterhin Eisenchelatoren. Ein Patient in HGB-205 nahm die Eisenchelation wieder auf und verwendet weiterhin Eisenchelatoren. Drei Patienten in HGB-205 haben mit Phlebotomie begonnen.

48 Monate nach der Infusion von Zynteglo betrug bei Patienten, die eine TI erreicht haben, die mediane (min.; max.) Reduktion des Serumferritinspiegels gegenüber Baseline 75,02 % (39,2; 84,8) (N = 3, HGB-204; N = 2, HGB-205). Die mediane Reduktion des Eisengehalts in der Leber betrug 67,14 % in einem Bereich von einer 83,3%igen Reduktion bis zu einem 269,2%igen Anstieg gegenüber Baseline (N = 3, HGB-204; N = 2, HGB-205).

Studien HGB-207 und HGB-212

HGB-207 und HGB-212 sind laufende offene, einarmige, 24-monatige Phase-3-Studien, die voraussichtlich 39 Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit TDT einschließen (N = 23, HGB-207; N = 16, HGB-212), von denen 29 einen Nicht- β^0/β^0 Genotyp (N = 23, HGB-207; N = 6, HGB-212) und 10, in HGB-212, einen β^0/β^0 Genotyp haben. Diese Studien werden mit einer im Vergleich zu den Phase-I/II-Studien verbesserten Transduktion durchgeführt, was zu einer höheren durchschnittlichen Anzahl funktioneller Kopien des Transgens (β^{A-T87Q} -Globin), die in den autologen CD34⁺-Zellen integriert sind, führt. Achtzehn Erwachsene und Jugendliche mit TDT mit einem Non β^0/β^0 -Genotyp wurden mit Zynteglo in den Phase-III-Studien (N = 15, HGB-207; N = 3, HGB-212) behandelt und die mediane (min.; max.) Dauer ihrer Nachbeobachtung betrug 10,0 (1,3; 22,2) Monate. Alle Patienten waren bei der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.

Der primäre Endpunkt war Transfusionsunabhängigkeit (TI) bis Monat 24, definiert als gewichteter Durchschnitt von Hb ≥ 9 g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von ≥ 12 Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie nach der Zynteglo-Infusion. Fünf Patienten sind für die Beurteilung der TI auswertbar. Von diesen erreichten 4/5 (80,0 %; 95 %-KI 28,4–99,5 %) zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung eine TI. Bei diesen 4 Patienten betrug der mediane (min.; max.) gewichtete Durchschnitt des Hbs während der TI 12,42 (11,5; 12,6) g/dl (Tabelle 5).

Alle Patienten (N = 4), die eine TI erreicht haben, haben diese mit einer min.; max. Dauer der TI von 12,0+; 18,2+ Monaten beibehalten. Die mediane (min.; max.) Zeit bis zur letzten Erythrozytentransfusion betrug 0,95 (0,5; 1,1) Monate nach der Zynteglo-Infusion.

Für den einzigen Patienten, der keine TI erreicht hat, wurde von der Entlassung aus dem Krankenhaus bis zu seinem letzten Studienbesuch eine Reduktion des erforderlichen Transfusionsvolumens um 75,8 % und der Transfusionshäufigkeit um 74,9 % verglichen mit den Erythrozytentransfusionen vor der Studie beobachtet.

Das mediane (min.; max.) Gesamt-Hb in Monat 6 bei Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 60 Tage keine Transfusion erhalten hatten, betrug 11,90 (8,4; 13,3) g/dl (N = 11).

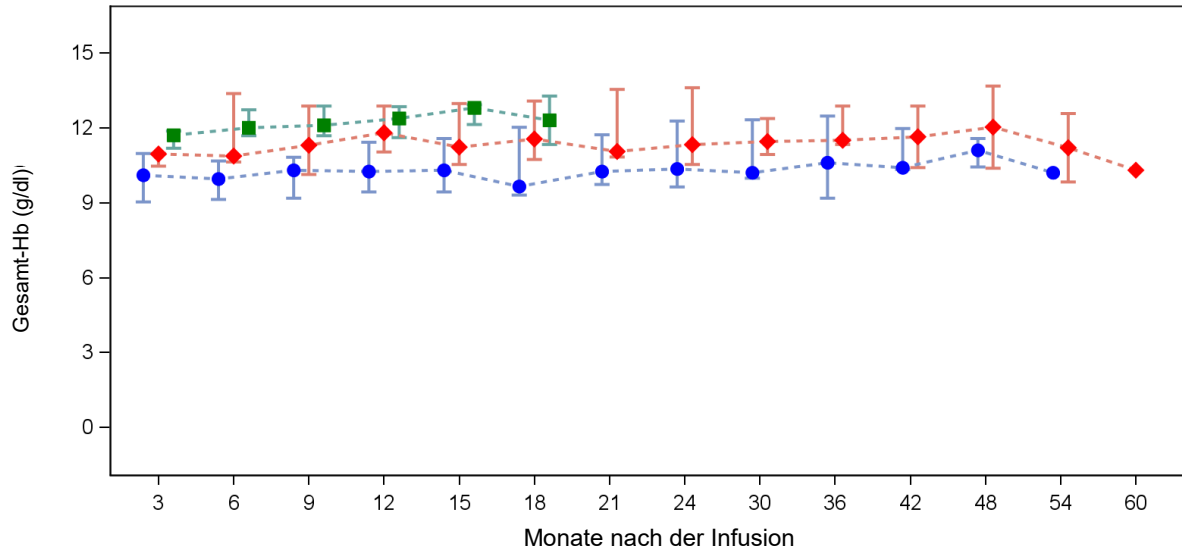
Nach der Zynteglo-Infusion erfolgte die Eisenchelatbehandlung des Patienten nach Ermessen des Arztes. Von den 11 Patienten, die nach der Zynteglo-Infusion für mindestens 6 Monate nachbeobachtet wurden, begannen 6 Patienten die Eisenchelatbehandlung oder Phlebotomie nicht erneut, 3 Patienten begannen die Eisenchelatbehandlung erneut und 2 Patienten erhielten Phlebotomie, um den Eisenspiegel zu reduzieren.

Zur Bestätigung des Abklingens der Dyserythropoese, dem zugrundeliegenden physiologischen Merkmal der TDT, wurden explorative Analysen im Knochenmark durchgeführt. Vor der Behandlung entnommene Knochenmarkbiopsien stimmten mit der Diagnose einer TDT überein, einschließlich eines niedrigen Myeloid-Erythroid-Verhältnisses (N = 15, HGB-207), das eine erythroide Hyperplasie widerspiegelt. Von 8 Patienten, die innerhalb der Studie ausreichend nachbeobachtet wurden, um eine

Knochenmarkbeurteilung nach 12-monatiger Nachbeobachtung zu erhalten, erhöhte sich bei 7 Patienten das Myeloid-Erythroid-Verhältnis etwa 12 Monate nach der Zynteglo-Infusion von einem Bereich von 0,1 bis 0,5 bei Baseline auf einen Bereich von 0,6 bis 1,9, was darauf hindeutet, dass Zynteglo die Erythropoese bei TDT-Patienten verbessert.

Gesamtergebnisse

Abbildung 1 Medianes Gesamthämoglobin im Zeitverlauf bei Nicht- β^0/β^0 -TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden und Transfusionsunabhängigkeit erreichten (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und LTF-303)



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

Die Balken stellen Interquartilbereiche dar.

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse für Nicht-β⁰/β⁰-TDT-Patienten, die mit Zynteglo behandelt wurden (Studien HGB-204, HGB-205, HGB-207 und LTF-303)

HbA ^{T87Q} (g/dl) in Monat 6 n Median (min.; max.)	HbA ^{T87Q} (g/dl) in Monat 24 n Median (min.; max.)	Hb (g/dl) in Monat 6* n Median (min.; max.)	Hb (g/dl) in Monat 24* n Median (min.; max.)	TI** n/N [^] (%) [95 %-KI]	WA-Hb während TI (g/dl) n Median (min.; max.)	Dauer der TI (Monate) 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 N. e. (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 N. e. (21,2+; 45,3+)
Studie HGB-207						
11 9,494 (3,35; 10,60)	n. z.***	11 11,90 (8,4; 13,3)	n. z.***	4/5 (80,0 %) [28,4; 99,5]	4 12,42 (11,5; 12,6)	4 N. e. (12,0+; 18,2+)

* Patienten, die in den vorangegangenen 60 Tagen keine Transfusion erhalten haben.

**Transfusionsunabhängigkeit (TI): ein gewichteter Durchschnitt von Hb ≥ 9 g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für einen fortlaufenden Zeitraum von ≥ 12 Monaten zu jedem Zeitpunkt während der Studie nach der Arzneimittelinfusion.

*** Derzeit stehen keine auswertbaren Patienten für diese Endpunkte zur Verfügung.

[^]N stellt die Gesamtzahl der für TI auswertbaren Patienten dar, definiert als Patienten, die ihre Hauptstudie abgeschlossen haben (d. h. 24-monatige Nachbeobachtung) oder TI erreicht haben bzw. TI in ihrer Hauptstudie nicht erreichen werden.

N. e. = nicht erreicht. N. z. = nicht zutreffend. Hb = Gesamt-Hb. WA-Hb = gewichteter Durchschnitt des Hbs.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zynteglo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit β-Thalassämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Zynteglo handelt es sich um ein autologes Genterapeutikum, das aus *ex vivo* gentechnisch veränderten autologen Zellen besteht. Aufgrund der besonderen Natur von Zynteglo sind konventionelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine konventionellen Studien zur Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Die Pharmakologie, Toxikologie und Genotoxizität des bei der Herstellung von Zynteglo für die Transduktion verwendeten BB305-LVV wurde *in vitro* und *in vivo* untersucht. Ein *in vitro*-Immortalisierungs (IVIM)-Assay, der mit BB305-LVV transduzierten Maus-Knochenmarkzellen (BMC) durchgeführt wurde, zeigte ein minimales mutagenes Potenzial (Fitness-Score $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). Eine Insertionsstellenanalyse (ISA) von Maus-BMC und menschlichen CD34⁺-HSZ, die vor der Transplantation transduziert wurden, zeigten keine Anreicherung von Insertionen in oder in der Umgebung von Genen, die mit Krebs in Verbindung stehen. Eine Studie zur Pharmakologie, Biodistribution, Toxizität und Genotoxizität wurde in einem Mausmodell für β -Thalassämie durchgeführt. In dieser Studie gab es keine Hinweise auf Toxizität, Genotoxizität oder Onkogenese (Tumorigenität) in Verbindung mit der Integration des BB305-LVV und keine Toxizität in Verbindung mit der Bildung von β^{A-T87Q} -Globin. Eine ISA der BMC nach der Transplantation zeigte keine bevorzugte Integration in der Nähe von oder innerhalb von Genen, die klinisch (für gammaretrovirale Vektoren) entweder mit klonaler Dominanz oder Leukämie in Verbindung stehen, und es wurden keine Hinweise auf klonale Dominanz beobachtet. Zusätzliche Studien mit menschlichen CD34⁺-HSZ, die an immundefiziente Mäuse nach einer Myeloablation verabreicht wurden, zeigten keine Toxizität, Tumorigenität oder Genotoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS5
Natriumchlorid

6.2. Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Gefroren: 1 Jahr bei $\leq -140^{\circ}\text{C}$.
Nach dem Auftauen: maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (20°C – 25°C).

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei $\leq -140^{\circ}\text{C}$ bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern.

Bewahren Sie (den) Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Infusionsbeutel aus Fluorethylenpropylen, jeweils einzeln in einem transparenten Beutel in einer Metallkassette verpackt.

Zynteglo wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallbehälter enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des

Infusionszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Zynteglo. Für einen Patienten können mehrere Infusionsbeutel vorhanden sein.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bestrahlung könnte zu einer Inaktivierung des Arzneimittels führen.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte menschliche Blutzellen. Medizinische Fachkräfte, die Zynteglo handhaben, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Augenschutz) treffen, um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung der Infusion

- Jede Metallkassette der Flüssigstickstoffaufbewahrung entnehmen und jeden Infusionsbeutel aus den Metallkassetten nehmen.
- Bestätigen, dass auf dem/den Infusionsbeutel(n) Zynteglo aufgedruckt ist.
- Bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation übereinstimmt, die sich auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) befinden. Zynteglo darf nicht infundiert werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Alle Infusionsbeutel auf Vollständigkeit prüfen und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblattes für jeden Infusionsbeutel bestätigen, dass sich dieser innerhalb des Verfalldatums befindet.
- Jeder Infusionsbeutel sollte vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beeinträchtigt ist, sollten die lokalen Richtlinien befolgt und umgehend bluebird bio kontaktiert werden.

Auftauen und Verabreichung

- Auftauen von Zynteglo bei 37 °C in einem Wasserbad oder einem Trockenbad. Das Auftauen jedes Infusionsbeutels dauert etwa 2 bis 4 Minuten. Das Arzneimittel nicht übermäßig auftauen lassen. Das Arzneimittel nicht unbeaufsichtigt lassen und die Infusionsports beim Auftauen in einem Wasserbad nicht untertauchen.
- Das Arzneimittel nach dem Auftauen durch Kneten des Infusionsbeutels vorsichtig mischen bis der gesamte Inhalt homogen ist. Den sterilen Port am Infusionsbeutel durch Abziehen der Schutzfolie, die den Port abdeckt, freilegen.
- Den Infusionsbeutel mit dem Arzneimittel anschließen und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundieren. Keinen In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwenden.
- Keine Probe des Arzneimittels entnehmen und dieses nicht verändern oder bestrahlen.
- Jeden Infusionsbeutel von Zynteglo per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von weniger als 30 Minuten verabreichen. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel vorhanden ist, jeden Infusionsbeutel vollständig verabreichen, bevor der nächste Infusionsbeutel aufgetaut und verabreicht wird.
- Zynteglo sollte so bald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen verabreicht werden. Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Zynteglo und alle verbundenen Schläuche mit mindestens 50 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung spülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Das Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Für nicht verwendete Arzneimittel und Abfallmaterial sollten lokale Richtlinien zur biologischen Sicherheit befolgt werden. Alle Materialien, die in Berührung mit Zynteglo gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sollten als potenziell

infektiöse Abfälle in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur biologischen Sicherheit gehandhabt und beseitigt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1367/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

{TT. Monat JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> und auf den Internetseiten <Name der nationalen Behörde (Link)> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN
BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
DEUTSCHLAND

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

apceth Biopharma GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
DEUTSCHLAND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Zynteglo in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien und des Programms zur kontrollierten Verteilung, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Programm zur Schulung und kontrollierten Verteilung dient dazu, Informationen zur sicheren Anwendung von Zynteglo zur Verfügung zu stellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Zynteglo vermarktet wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten/Betreuern, bei denen erwartet wird, dass sie Zynteglo verschreiben, abgeben und/oder erhalten, die folgenden Schulungsunterlagen zugänglich sind/durch Berufsverbände verteilt werden:

- Schulungsmaterialien für Ärzte
- Patienteninformationspaket
- **Die Schulungsmaterialien für den Arzt** sollen Folgendes enthalten:
 - die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
 - eine Broschüre für Angehörige von Gesundheitsberufen
 - eine Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung
- **Die Broschüre für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
 - Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Wirkstoffe zur Mobilisierung und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.
 - Die Behandlung mit Zynteglo im Rahmen der klinischen Studien war mit verzögertem Thrombozyten-Engraftment assoziiert. Es wurde keine Korrelation zwischen der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) von Blutungen und der Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Blutungen als Konsequenz von Thrombozytopenie sind zu ergreifen. Patienten sollten auf das Risiko von nicht leicht zu identifizierenden Blutungsereignissen wie innere Blutungen aufmerksam gemacht werden.
 - Theoretisch ist die Behandlung mit Zynteglo mit dem Risiko einer Insertionsmutagenese assoziiert, die potenziell zur Entwicklung einer Malignität führen kann. Alle Patienten müssen hinsichtlich Anzeichen von Leukämie beraten werden und bei Vorliegen dieser Anzeichen umgehend ärztliche Hilfe aufsuchen.
 - Ein negativer serologischer Test auf HIV ist notwendig, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Zynteglo angenommen wird.
 - Das potenzielle Risiko eines Verlusts des Ansprechens auf Gentherapie kann zum Verlust der Transfusionsunabhängigkeit oder zu einer Zunahme des Transfusionsbedarfs bei Patienten, die keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, führen.
 - Bei allen Patienten sollte eine jährliche Kontrolle des vollständigen Blutbildes und des Gesamthämoglobinspiegels zur Überwachung auf Leukämie/Lymphom bzw. der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit durchgeführt werden.
 - Das kurzfristige potenzielle Behandlungsrisiko mit Zynteglo besteht in einem fehlenden Engraftment, was durch die Verabreichung von Reservezellen behandelt werden soll.
 - Die Notwendigkeit, Folgendes zu erklären und das Verständnis der Patienten sicherzustellen:
 - potenzielle Risiken einer Behandlung mit Zynteglo
 - Anzeichen von Leukämie/Lymphom und die zu ergreifenden Maßnahmen
 - den Inhalt der Patientenbroschüre
 - die Notwendigkeit, den Patientenausweis bei sich zu tragen und ihn allen Angehörigen des Gesundheitswesens vorzuzeigen

- Aufnahme in das Arzneimittelregister
- Umfang des Registers und Aufnahme von Patienten
- **Die Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
 - Anweisungen zur Annahme und Lagerung von Zynteglo sowie zur Überprüfung von Zynteglo vor der Anwendung
 - Anweisungen zum Auftauen von Zynteglo
 - Anweisungen zur Schutzausrüstung und Behandlung von verschüttetem Material
- **Das Patienteninformationspaket** soll Folgendes enthalten:
 - die Packungsbeilage
 - eine Patienten-/Betreuerbroschüre
 - einen Patientenausweis
- **Die Patienten-/Betreuerbroschüre** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
 - Die Behandlung mit Zynteglo ist theoretisch mit dem Risiko der Entwicklung einer Malignität assoziiert. Anzeichen einer Leukämie und die Notwendigkeit, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn diese Anzeichen vorhanden sind.
 - Der Patientenausweis und die Notwendigkeit, ihn bei sich zu tragen und allen behandelnden Angehörigen von Gesundheitsberufen mitzuteilen, dass man mit Zynteglo behandelt wurde.
 - Das potenzielle Risiko eines Verlusts des Ansprechens auf Gentherapie kann zum Verlust der Transfusionsunabhängigkeit oder zu einer Zunahme des Transfusionsbedarfs bei Patienten, die keine Transfusionsunabhängigkeit erreicht haben, führen.
 - Die Wichtigkeit jährlicher Untersuchungen.
 - Die Behandlung mit Zynteglo ist mit dem Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments assoziiert, was zu einer verstärkten Blutungsneigung führen kann.
 - Anzeichen und Symptome von Blutungen und die Notwendigkeit, einen Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen für ungewöhnliche oder verlängerte Blutungen oder andere relevante Anzeichen bestehen.
 - Aufnahme in das Arzneimittelregister.
- **Der Patientenausweis** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
 - Informationen zum Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments, das potenziell zu Blutungen führt, und theoretische Risiken.
 - Erklärung darüber, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden darf.
 - Erklärung darüber, dass der Patient mit Zynteglo behandelt wurde, einschließlich der Chargennummer und des Behandlungsdatums bzw. der -daten.
 - Einzelheiten zur Meldung unerwünschter Ereignisse.
 - Informationen über die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse bestimmter kommerzieller HIV-Tests aufgrund von Zynteglo.
 - Kontaktangaben dazu, wo Angehörige von Gesundheitsberufen weitere Informationen erhalten können.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Zynteglo vermarktet wird, ein über die routinemäßigen Maßnahmen der Risikominimierung hinausgehendes System zur Verteilungskontrolle von Zynteglo besteht. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verordnet, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

- Zynteglo steht nur durch von bluebird qualifizierte Behandlungszentren zur Verfügung, um die Rückverfolgung der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und der Produktionsstätte sicherzustellen. Die Auswahl von Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit nationalen Gesundheitsbehörden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Um die Angemessenheit der Akzeptanzkriterien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Akzeptanzkriterien hinsichtlich Eigenschaften in Bezug auf Wirksamkeitstests unter Verwendung von Chargenfreigabedaten und klinischen Ergebnissen erneut nach 6-monatiger Nachbeobachtung von 20 Patienten, die mit kommerziellen Chargen behandelt wurden, bewerten.	Zwischenberichte: Bei jeder jährlichen Verlängerung Wenn 20 Patienten mit 6-monatiger Nachbeobachtung behandelt wurden
Nichtinterventionelle Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung: Um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) ohne β^0/β^0 -Genotyp weiter zu charakterisieren und zu kontextualisieren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Prüfung basierend auf Daten eines Produktregisters (REG-501) durchführen und die Ergebnisse einreichen und Daten von Patienten, die mit Transfusionen behandelt wurden, und/oder von Patienten eines bestehenden europäischen Registers, die mit HLA-kompatibler, allogener HSZT behandelt wurden, als Vergleichsgruppe verwenden.	Prüfplan- Einreichung: Februar 2020 Zwischenberichte: - bei jeder jährlichen Verlängerung - Dezember 2024 - Dezember 2034 Endergebnisse: Q4 2039

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) ohne β^0/β^0 -Genotyp zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Zwischen- und Abschlussdaten von Studie HGB-207 einreichen.	Zwischen- ergebnisse: Bei jeder jährlichen Verlängerung End- ergebnisse: Dezember 2021

Beschreibung	Fällig am
<p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT) ohne β^0/β^0-Genotype zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Zwischen- und Abschlussdaten von Patienten mit einem schweren Non-β^0/β^0-Genotyp wie IVS-I-110, die in Studie HGB-212 eingeschlossen sind, einreichen.</p>	<p>Zwischen- ergebnisse: Bei jeder jährlichen Verlängerung End- ergebnisse: Dezember 2021</p>
<p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT) ohne β^0/β^0-Genotyp zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Zwischendaten und die Ergebnisse der 5-jährigen Nachbeobachtung aus Studie LTF-303 einreichen.</p>	<p>Zwischen- ergebnisse: Bei jeder jährlichen Verlängerung End- ergebnisse: Dezember 2024</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

METALLKASSETTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

2. WIRKSTOFF(E)

Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β^{A-T87Q}-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor transduzierte hämatopoetische Stammzellen mit einer Stärke von 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml enthält.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Cryostor CS5 und Natriumchlorid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

20 ml

Siehe Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl von Infusionsbeuteln und CD34⁺-Zellen pro kg für diesen Patienten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ -140 °C bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern. Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1367/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Patienten-ID:
COI-ID:
Nachname:
Vorname:
Geburtsdatum:
DIN:
Ch.-B.:
Beutel-ID:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INFUSIONSBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ Zellen/ml Infusionsdispersion
Autologe CD34⁺-Zellen, die für das β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodieren.
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Patienten-ID:
COI-ID:
Nachname
Vorname:
Geburtsdatum:
DIN:
Ch.-B.:
Beutel-ID:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Siehe Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl von Infusionsbeuteln und CD34⁺-Zellen pro kg für diesen Patienten.
20 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

ANGABEN AUF DEM CHARGENINFORMATIONSBLETT, DAS JEDER PATIENTENBEZOGENEN LIEFERUNG BEIGEFÜGT IST

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

2. WIRKSTOFF(E)

Zynteglo ist eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β^{A-T87Q}-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor transduzierte hämatopoetische Stammzellen enthält.

3. SPENDER- UND PRODUKTCODE

PATIENTENDATEN

Name (Nachname, Vorname):

Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ):

Gewicht bei der ersten Entnahme (kg):

Patienten-ID:

4. CHARGENUMMER, INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT UND VERFALLDATUM

INFORMATIONEN ZU GELIEFERTER/N CHARGE(N)

Die folgende(n) Charge(n) wurde(n) hergestellt und ist/sind in der Lieferung enthalten:

Ch.- B./COI-ID	Anzahl der Infusions- beutel	Beutel-ID (erster Infusions- beutel)	Beutel-ID (zweiter- Infusions- beutel)	Stärke (x 10 ⁶ Zellen/ml)	CD34 ⁺ - Zellen (x 10 ⁶ CD34 ⁺ - Zellen)	Verfalld atum (TT.MM. JJJJ)

5. DOSIS DES ARZNEIMITTELS

Gesamtzahl der Infusionsbeutel:

Dosis: {N. N.} x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo beträgt 5,0 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 20 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg verabreicht.

6. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

BEWAHREN SIE DIESES DOKUMENT AUF UND BEREITEN SIE ES SO VOR, DASS ES ZUM ZEITPUNKT DER INFUSION VON ZYNTGLO VERFÜGBAR IST.

Packungsbeilage beachten.
Nur zur autologen Anwendung.

7. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

ANWEISUNGEN FÜR DIE LAGERUNG UND VERWENDUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ -140 °C bis zum Auftauen und zur Verabreichung lagern. Den/Die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) aufbewahren. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu entsorgen.

9. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

INHABER DER ZULASSUNG UND ZULASSUNGSNUMMER

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

10. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1367/001

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuer
Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion
Autologe CD34⁺-Zellen, die für das β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodieren

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Sie erhalten einen **Patientenausweis**, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie über Ihre Behandlung mit Zynteglo wissen müssen. Sie sollten den Patientenausweis immer bei sich tragen und Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wenn Sie einen Arzttermin haben oder in ein Krankenhaus gehen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Lesen Sie den Patientenausweis sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zynteglo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zynteglo beachten?
3. Wie wird Zynteglo verabreicht
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zynteglo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zynteglo und wofür wird es angewendet?

Zynteglo wird zur Behandlung einer schweren genetischen Erkrankung, der transfusionsabhängigen β -Thalassämie (TDT), die die meist als β -Thalassämie major bezeichnete Erkrankung beinhaltet, bei Menschen im Alter ab 12 Jahren angewendet. Menschen mit dieser Erkrankung können nicht genug Hämoglobin produzieren. Hämoglobin ist ein Protein im Blut, das Sauerstoff transportiert. Genauer gesagt, produzieren Menschen mit TDT aufgrund eines genetischen Defekts den β -Globin genannten Teil des Hämoglobins nicht ausreichend. Aufgrund dieses Defekts haben Menschen mit TDT eine Anämie und benötigen häufige Bluttransfusionen, um zu überleben.

Zynteglo ist ein Arzneimittel zur Gentherapie. Es wird individuell für jeden Patienten hergestellt, wobei die eigenen Blutstammzellen des Patienten (auch als autologe Stammzellen bezeichnet) verwendet werden. Zynteglo wirkt, indem es funktionsfähige Kopien des β -Globin-Gens in diese Zellen einbringt, sodass der Patient genug β -Globin produzieren kann, um das Gesamthämoglobin zu erhöhen, die Anämie zu verbessern und mehr Sauerstoff durch den Körper zu transportieren. Dadurch wird die Notwendigkeit von Bluttransfusionen verringert oder aufgehoben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zynteglo beachten?

Zynteglo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind

- wenn Sie schwanger sind oder stillen
- wenn Sie zuvor eine Gentherapie mit Ihren Blutstammzellen erhalten haben
- wenn Sie allergisch gegen einen der Bestandteile der Arzneimittel sind, die Sie für die Mobilisierung und Chemotherapie erhalten (siehe Abschnitt 3).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Zynteglo verabreicht wird.

Vor der Behandlung mit Zynteglo erhalten Sie Arzneimittel, die als Mobilisierungs-Arzneimittel und Chemotherapie-Medikamente bezeichnet werden (siehe Abschnitt 3 und 4 bzgl. weiterer Informationen zu diesen Arzneimitteln einschließlich möglicher Nebenwirkungen).

Vor der Behandlung mit Zynteglo wird Ihr Arzt Tests durchführen, um sicherzustellen, dass Ihr Herz und Ihre Leber ordnungsgemäß funktionieren, damit Sie sicher mit Zynteglo behandelt werden können.

Zynteglo wird speziell für Sie unter Verwendung Ihrer eigenen Blutstammzellen hergestellt.

Nachdem Sie mit Zynteglo behandelt wurden, können Sie zukünftig kein Blut, keine Organe oder Gewebe mehr spenden. Der Grund dafür ist, dass es sich bei Zynteglo um ein Arzneimittel zur Gentherapie handelt.

Das Hinzufügen eines neuen Gens in die DNA Ihrer Blutstammzellen könnte theoretisch Leukämie oder ein Lymphom hervorrufen, obwohl sich bei keinem TDT-Patienten in klinischen Studien mit Zynteglo eine Leukämie oder ein Lymphom entwickelt hat. Nach der Behandlung mit Zynteglo werden Sie gebeten, sich für mindestens 15 Jahre in ein Register aufnehmen zu lassen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo besser zu verstehen. Während der langfristigen Nachbeobachtung wird Ihr Arzt Sie auf Anzeichen von Leukämie oder ein Lymphom überwachen.

Für die Herstellung von Zynteglo werden Teile des humanen Immundefizienzvirus (HIV) verwendet, welche verändert wurden, damit sie keine HIV-Infektion verursachen können. Das modifizierte Virus dient dazu, ein funktionsfähiges β -Globin-Gen in Ihre Blutstammzellen einzubringen. Obwohl Sie durch dieses Arzneimittel keine HIV-Infektion bekommen können, kann Zynteglo in Ihrem Blut bei einigen im Handel befindlichen Tests zu falsch-positiven HIV-Test-Ergebnissen führen, da hierbei ein Teil von HIV erkannt wird, der für die Herstellung von Zynteglo verwendet wird. Wenn Sie nach der Behandlung positiv auf HIV getestet werden, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Bevor Ihnen Zynteglo verabreicht wird, erhalten Sie eine Chemotherapie, um Ihr vorhandenes Knochenmark zu entfernen. Wenn Zynteglo nach einer Chemotherapie nicht verabreicht werden kann oder wenn die modifizierten Stammzellen in Ihrem Körper nicht anwachsen (Engraftment), kann der Arzt Ihnen eine Infusion mit Ihren eigenen ursprünglichen Blutstammzellen verabreichen, die vor Behandlungsbeginn entnommen und aufbewahrt wurden (siehe auch Abschnitt 3: Wie wird Zynteglo verabreicht).

Nachdem Sie Zynteglo erhalten haben, kann die Anzahl der Blutplättchen in Ihrem Blut gering sein. Das bedeutet, dass Ihr Blut möglicherweise weniger gut gerinnt und Sie zu Blutungen neigen können. Sie müssen einen Arzt aufsuchen, wenn Sie:

- sich den Kopf stoßen oder eine Kopfverletzung haben
- Symptome aufweisen, die von inneren Blutungen herrühren könnten, wie z. B. ungewöhnliche Magen- oder Rückenschmerzen oder starke Kopfschmerzen
- ungewöhnliche Blutergüsse oder Blutungen (z. B. Bluterguss ohne Verletzung, Blut im Urin, Stuhl oder Erbrochenem oder Abhusten von Blut) haben.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wenn die Zahl Ihrer Blutplättchen wieder normal ist.

Anwendung von Zynteglo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Sie sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung der Blutstammzellen und für mindestens 7 Tage nach der Zynteglo-Infusion keinen Hydroxyharnstoff (ein Arzneimittel für Bluterkrankungen) und keine Arzneimittel für eine HIV-Infektion einnehmen (siehe auch Abschnitt 3: Wie wird Zynteglo verabreicht?).

Sie sollten Arzneimittel zur Entfernung von Eisen aus Ihrem Körper (sogenannte Chelatbildner: Deferoxamin, Deferipron und/oder Deferasirox) 7 Tage vor Beginn der Chemotherapie vor der Zynteglo-Infusion absetzen (siehe Abschnitt 3 Wie wird Zynteglo verabreicht?). Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob und wann Sie mit der Einnahme dieser Arzneimittel nach der Zynteglo-Infusion beginnen sollen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche Impfungen notwendig sind.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung des Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie eine Frau sind, wird vor Beginn der Mobilisierung, vor der Verabreichung einer Chemotherapie und vor der Behandlung mit Zynteglo ein Schwangerschaftstest durchgeführt, um zu bestätigen, dass Sie nicht schwanger sind.

Frauen, die schwanger werden können, und Männer, die ein Kind zeugen können, müssen mit der Anwendung einer zuverlässigen Methode der Empfängnisverhütung vor der Entnahme ihrer Blutstammzellen beginnen und eine solche bis mindestens 6 Monate nach Erhalt von Zynteglo beibehalten. Zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung beinhalten ein Intrauterinpeppar oder eine Kombination von oralen Verhütungsmitteln (auch bekannt als die Pille) und Kondomen.

Das durch Zynteglo eingebrachte Gen wird nicht an Ihre Kinder vererbt. Bei Ihren Kindern besteht weiterhin das Risiko, Ihr ursprüngliches β -Globin-Gen zu erben.

Zynteglo darf nicht angewendet werden, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Zynteglo in die Muttermilch übergehen können.

Möglicherweise können Sie nach dem Erhalt von Chemotherapie-Medikamenten nicht mehr schwanger werden oder ein Kind zeugen. Sie sollten vor der Behandlung mit Ihrem Arzt über einen möglichen Kinderwunsch sprechen. Mögliche Optionen können die Abgabe von Fortpflanzungsmaterial und Lagerung in einer Gewebekbank für die spätere Verwendung beinhalten. Für Männer kann es sich dabei um Spermia oder Hodengewebe handeln. Bei Frauen kann dies Eizellen (Oozyten) oder Eierstockgewebe beinhalten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zynteglo wirkt sich nicht auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 391–1564 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Tafelsalz) pro Dosis. Dies entspricht 20–78 % der empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung für einen Erwachsenen.

3. Wie wird Zynteglo verabreicht?

Zynteglo wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht. Es kann nur in einem spezialisierten Krankenhaus von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit der Behandlung von TDT-Patienten, der Durchführung von Knochenmarktransplantationen und der Anwendung von Arzneimitteln zur Gentherapie haben.

Zynteglo kann nur hergestellt werden, wenn genug Blutstammzellen des richtigen Typs aus Ihrem Blut entnommen werden können (CD34⁺-Blutstammzellen). Ungefähr 2 Monate vor der Behandlung mit Zynteglo erhalten Sie ein Mobilisierungsmedikament, das Ihre Blutstammzellen von Ihrem Knochenmark in Ihren Blutkreislauf ausschwemmt. Die Blutstammzellen können dann mit einer Maschine, die die Blutbestandteile voneinander trennt (Apheresemaschine), entnommen werden. Möglicherweise ist mehr als 1 Tag notwendig, damit genug Blutstammzellen für die Herstellung von Zynteglo und die Aufbewahrung von Ersatzzellen gewonnen werden können, falls Zynteglo nicht verabreicht werden kann oder nicht wirkt.

Zeitpunkt	Was passiert	Warum
Ungefähr 2 Monate vor der Zynteglo-Infusion	Es wird ein Medikament für die Mobilisierung verabreicht.	Um die Blutstammzellen von Ihrem Knochenmark in Ihren Blutkreislauf auszuschwemmen.
Ungefähr 2 Monate vor der Zynteglo-Infusion	Blutstammzellen werden entnommen.	Um Zynteglo herzustellen und um als Ersatzzellen zu dienen, falls diese benötigt werden.
Mindestens 6 Tage vor der Zynteglo-Infusion	Sie erhalten 4 Tage lang ein Chemotherapie-Medikament in einem Krankenhaus.	Um Ihr Knochenmark auf die Behandlung mit Zynteglo vorzubereiten.
Beginn der Zynteglo-Behandlung	Zynteglo wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht. Dies wird in einem Krankenhaus durchgeführt und dauert weniger als 30 Minuten pro Infusionsbeutel. Die Anzahl der Infusionsbeutel ist von Patient zu Patient unterschiedlich.	Um Ihrem Knochenmark Blutstammzellen mit funktionsfähigen Kopien des β -Globin-Gens hinzuzufügen.
Nach der Zynteglo Infusion	Sie bleiben ungefähr 3–6 Wochen im Krankenhaus,	Um zu genesen und überwacht zu werden, bis Ihr Arzt der Meinung ist, dass es für Sie sicher ist, das Krankenhaus zu verlassen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Zynteglo beobachtet wurden, stehen in Zusammenhang mit der Mobilisierung und der Entnahme von Blutstammzellen oder den Chemotherapie-Medikamenten, die zur Vorbereitung Ihres Knochenmarks für die Behandlung mit Zynteglo verwendet werden.

Besprechen Sie mögliche Nebenwirkungen durch Arzneimittel für die Mobilisierung und die Chemotherapie-Medikamente mit Ihrem Arzt. Sie sollten auch die Packungsbeilagen für diese Arzneimittel lesen.

Mobilisierung und Stammzellgewinnung

Die meisten dieser Nebenwirkungen treten während oder innerhalb von wenigen Tagen nach der Mobilisierung und der Entnahme der Blutstammzellen auf, sie können aber auch später auftreten. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Geringe Konzentration von Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verringern kann
- Knochenschmerzen
- Taubheitsgefühl und Schmerzen in den Händen und Füßen
- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Niedriger Kalziumspiegel im Blut

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Blutungen
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
- Niedriger Blutdruck
- Bauchschmerzen
- Rückenschmerzen
- Knochen- oder Muskelschmerzen
- Beschwerden oder Schmerzen im Brustkorb
- Andere Schmerzen
- Agitiertheit (Erregung und Unruhe)
- Anormale Bluttestergebnisse (verringertes Magnesium- und Kaliumspiegel, zu viel Ziträt oder erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen)
- Anormaler Herzrhythmus
- Blutergüsse, Blutungen oder Schmerzen aus dem Katheter oder der Injektionsstelle
- Reaktion an der Injektionsstelle
- Blutergüsse
- Schwindelgefühl, Müdigkeit
- Beschwerden im Kopfbereich
- Übermäßiges Schwitzen
- Grippeähnliche Erkrankung
- Geschwollene Lippen
- Kribbeln oder Taubheit in den Händen, Füßen oder dem Mund
- Fieber
- Ausschlag
- Vergrößerte Milz, was zu Schmerzen im linken Oberbauch oder der linken Schulter führen kann
- Erbrechen

Medikamente zur Chemotherapie

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche der folgenden Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Medikamenten zur Chemotherapie auftreten. Diese treten gewöhnlich innerhalb der ersten Tage und Wochen nach der Verabreichung von Chemotherapie-Medikamenten auf, sie können aber auch sehr viel später auftreten.

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Schmerzen im rechten Oberbauch unterhalb der Rippen, Gelbfärbung der Augen oder Haut, schnelle Gewichtszunahme, Schwellung von Armen, Beinen und Bauch sowie Atembeschwerden. Hierbei kann es sich um Anzeichen einer sogenannten Lebervenen-Verschlusskrankheit, einer schwerwiegenden Lebererkrankung, handeln.
- Verlängerte Blutungen oder Blutungen ohne Verletzung, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder vaginale Blutungen.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Geringe Konzentration roter und weißer Blutkörperchen, manchmal mit Fieber
- Erhöhung bestimmter Enzyme im Blut, was auf ein Problem mit Ihrer Leber hinweisen kann
- Geringe Konzentration von Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verringern kann
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder dünner werdendes Haar
- Magenschmerzen, Magenverstimmung, Verstopfung, Durchfall
- Übelkeit, Erbrechen
- Fieber
- Schmerzen im Mund
- Entzündung des Rachens
- Veränderungen der Blutchemie, was niedriges Kalzium, niedriges Kalium, niedriges Magnesium, niedriges Natrium, niedriges Phosphat, verringertes Protein oder verringertes Albumin beinhalten kann
- Dunkle Stellen auf der Haut
- Schmerzen im Analbereich
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Juckende Haut

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Eine lebensbedrohliche entzündliche Reaktion auf eine Infektion zusammen mit einer geringen Anzahl von weißen Blutkörperchen
- Infektionen, die zu Wärmegefühl, Schüttelfrost oder Schwitzen führen können
- Vergrößerter Bauch/Blähbauch
- Vergrößerte Leber
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Bauchschmerzen
- Blutungen oder Blutergüsse
- Blut im Urin
- Kleiner Riss im Gewebe, das den After auskleidet
- Schwindelgefühl oder Gefühl des Gleichgewichtsverlusts oder als ob sich das Zimmer drehen würde
- Angst
- Positives Testergebnis für Aspergillus (durch Pilz verursachte Lungenerkrankung)
- Veränderungen und Abweichungen des Herzrhythmus
- Schmerzen im Rücken, in den Knochen, der Haut, den Gliedmaßen, dem After oder den Muskeln
- Sodbrennen
- Entzündung der Gallenblase
- Gallensteine
- Husten
- Veränderter Geschmackssinn
- Schluckstörung
- Anschwellen des Gesichts
- Kältegefühl
- Überschüssiges Wasser im Körper

- Entzündung oder Infektion der Haarfollikel
- Abnahme der Luftgeschwindigkeit beim Verlassen der Lunge
- Magenbeschwerden mit Übelkeit und Erbrechen
- Entzündung im Verdauungstrakt
- Zahnfleischerkrankung
- Hämorrhoiden
- Schluckauf
- Niedriger Blutdruck
- Niedrige Körpertemperatur
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
- Gelbfärbung der Haut und der Augen
- Kehlkopfschmerzen
- Energiemangel
- Schmerzen und Schwellungen der Schleimhaut des Verdauungstrakts, der vom Mund bis zum After reicht
- Unregelmäßige Menstruation
- Funktionsverlust der Eierstöcke
- Vorzeitige Menopause
- Punkte auf der Haut von Blutungen unter der Haut
- Haut, die verfärbt, fleckig, oder dunkler oder heller als normal ist.
- Flüssigkeit in der Lunge oder um die Lunge
- Trockene, juckende Haut
- Trockene Lippen
- Ausschlag mit Läsionen, gelegentlich eitrig
- Entzündete Hautläsionen
- Hautabschürfung/Kratzer
- Störung der Schweißdrüsen
- Transfusionsreaktion
- Gewichtsabnahme
- Abnorme Leberwerte
- Erhöhte Hämoglobinkonzentration in den Zellen
- Abnahme von Magnesium, Kalzium, Kalium, Phosphat, Albumin und Natrium im Blut
- Übersäuerung des Körpers, die nicht von den Nieren aus dem Körper entfernt wird
- Zunahme oder Abnahme der weißen Blutkörperchen
- Geringe Anzahl unreifer (nicht vollständig entwickelter) roter Blutkörperchen
- Zunahme oder Abnahme von Proteinen im Blut
- Zunahme weiblicher Hormone
- Erniedrigter Testosteronspiegel

Zynteglo

Die meisten Nebenwirkungen treten während oder innerhalb von wenigen Tagen nach der Behandlung mit Zynteglo auf, sie können aber auch später auftreten. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen schwer oder schwerwiegend werden.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedriger Spiegel von Blutplättchen, was die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verringern kann
- Kurzatmigkeit
- Brustschmerzen ohne zugrundeliegende Herzerkrankung
- Magenschmerzen
- Hitzewallungen (Rötung und Wärmegefühl der Haut)
- Schmerzen in den Beinen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zynteglo aufzubewahren?

Diese Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Da dieses Medikament von einem qualifizierten Arzt verabreicht wird, ist dieser für die ordnungsgemäße Aufbewahrung des Arzneimittels vor und während der Anwendung sowie für die bestimmungsgemäße Entsorgung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem/n auf dem/n Etikett(en) des/r äußeren Behälter(s) und dem/n Infusionsbeutel(n) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Arzneimittel bis zu einem Jahr bei $\leq -140\text{ °C}$ lagern. Das Arzneimittel bis unmittelbar vor der Anwendung nicht auftauen. Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufbewahren und innerhalb von 4 Stunden verwenden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Zellen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur biologischen Sicherheit entsorgt werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zynteglo enthält

- Der Wirkstoff von Zynteglo besteht aus Ihren eigenen Blutstammzellen, die funktionsfähige Kopien des β -Globin-Gens enthalten, was in Ihrem Blut bestimmt werden kann. Die Konzentration beträgt $1,2\text{--}20 \times 10^6$ CD34+-Zellen (Blutstammzellen) pro Milliliter.
- Die sonstigen Bestandteile sind eine Lösung, die für die Konservierung gefrorener Zellen verwendet wird, und Natriumchlorid. Siehe Abschnitt 2, Natriumgehalt.

Wie Zynteglo aussieht und Inhalt der Packung

Zynteglo ist eine klare bis leicht trübe, farblose bis gelbe oder rosafarbene Zelldispersion, die in einem oder mehreren klaren Infusionsbeuteln geliefert wird, von denen jeder in einem durchsichtigen Beutel in einem geschlossenen Metallbehälter verpackt ist.

Ihr Name und Ihr Geburtsdatum sowie kodierte Informationen, die Sie als den Patienten identifizieren, sind auf jeden Infusionsbeutel und jeden Metallbehälter aufgedruckt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Niederlande

medinfo@bluebirdbio.com

Hersteller

apceth Biopharma GmbH

Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Deutschland

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

Italia

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

France

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

Nederland

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, Hrvatska, Irland, Island, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Tlf/Tηλ/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

United Kingdom

bluebird bio (UK) Limited

Tel: +44 (0) 207 660 0754

(0800-069-8046)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Packungsbeilage wird, falls erforderlich, aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> <und auf den Internetseiten <Name der nationalen Behörde (Link)> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zynteglo wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Zynteglo. Für einen Patienten können mehrere Infusionsbeutel vorhanden sein. Die Infusionsbeutel müssen innerhalb der Metallkassette(n) aufbewahrt werden, bis sie aufgetaut und verwendet werden.

Es ist zu bestätigen, dass auf dem/n Infusionsbeutel(n) Zynteglo aufgedruckt ist. Bestätigen Sie vor der Infusion, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation übereinstimmt, die sich auf dem/den Zynteglo-Infusionsbeutel(n) und der/den Metallkassette(n) befinden. Die Infusionsbeutel sind auf Vollständigkeit zu prüfen und es ist unter Verwendung des begleitenden Chargeninformationsblatts zu bestätigen, dass sich jeder Infusionsbeutel mit Zynteglo vor dem Verfalldatum befindet.

Jeder Infusionsbeutel muss vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die lokalen Richtlinien zur biologischen Sicherheit zu befolgen und bluebird bio ist umgehend zu kontaktieren.

Zynteglo ist nur zur autologen Anwendung bestimmt.

Nachdem der äußere Metallbehälter vorsichtig entfernt wurde, wird jeder Infusionsbeutel bei 37 °C in einem Wasserbad oder einem Trockenbad für etwa 2–4 Minuten aufgetaut. Das Arzneimittel nicht übermäßig auftauen lassen. Das Arzneimittel nicht unbeaufsichtigt lassen und die Schlauchanschlüsse beim Auftauen in einem Wasserbad nicht untertauchen. Das Arzneimittel nach dem Auftauen durch Massieren des Infusionsbeutels vorsichtig mischen, bis der gesamte Inhalt homogen ist. Den sterilen Anschluss am Infusionsbeutel durch Abziehen der Schutzfolie, die den Anschluss abdeckt, freilegen. Den Infusionsbeutel anschließen und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundieren. Keinen In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwenden. Keine Probe des Arzneimittels entnehmen und dieses nicht verändern oder bestrahlen.

Jeden Infusionsbeutel per intravenöse Infusion über einen Zeitraum von weniger als 30 Minuten verabreichen. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel vorhanden ist, jeden Infusionsbeutel vollständig verabreichen, bevor der nächste Infusionsbeutel aufgetaut und verabreicht wird.

Zynteglo darf nach dem Auftauen nicht wieder eingefroren werden. Die Infusion sollte sobald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen verabreicht werden.

Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Zynteglo und alle verbundenen Schläuche mit mindestens 50 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung spülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte Zellen. Die für solche Produkte geltenden lokalen Richtlinien zur biologischen Sicherheit sind zu befolgen.

Medizinische Fachkräfte, die Zynteglo handhaben, sollten die Standard-Vorsichtsmaßnahmen einhalten (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Augenschutz), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Zynteglo in Berührung gekommen sind, müssen mit einem viruziden Desinfektionsmittel gemäß den Anweisungen des Herstellers dekontaminiert werden. Für nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sollten lokale Richtlinien zur biologischen Sicherheit befolgt werden.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.