

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynteglo 1,2–20 × 10⁶ sejt/ml diszperzió infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1. Általános leírás

A Zynteglo (betibeglogen-autotemcel) genetikailag módosított, autológ, CD34⁺ sejtekkel gazdagított haemopoeticus őssejteket (HSC) tartalmazó sejtpopuláció, amelyeket a β^{A-T87Q}-globin gént kódoló lentivírus vektorral (LVV) transzdukáltak.

2.2. Minőségi és mennyiségi összetétel

A késztermék egy vagy több infúziós zsákból áll, amelyek 1,2–20 × 10⁶ sejt/ml diszperzióját tartalmazzák szuszpendált kriotartósító oldatban. Minden infúziós tasak körülbelül 20 ml Zynteglo-t tartalmaz.

A termék hatékonyságára, CD34⁺-sejtekre és a gyógyászati termék dózisára vonatkozó mennyiségi információkat a tétel információs lapja tartalmazza. A tétel információs lapja a Zynteglo szállítására használt krio-szállítódoboz fedelének belsejében található.

Ismert hatású segédanyag

Minden adag 391–1564 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Tiszta vagy enyhén zavaros, illetve színtelen, sárga vagy rózsaszín diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1. Terápiás javallatok

A Zynteglo transzfúziófüggő β-thalassaemia (TDT) kezelésére javallott 12 éves és idősebb betegeknél, akik nem rendelkeznek β⁰/β⁰ genotípussal, és akik számára a haemopoeticus őssejt- (HSC) transzplantáció megfelelő, de nem áll rendelkezésre humán leukocita antigén (HLA) szerint kompatibilis rokon HSC-donor (lásd a 4.4 és 5.1 pontot).

4.2. Adagolás és alkalmazás

A Zynteglo-t a HSC-transzplantációban, illetve a TDT-ben szenvedő betegek kezelésében jártas orvos(ok) adhatják be minősített kezelőközpontban.

A kezelt betegeket obszervációs nyilvántartásba kell venni a – Zynteglo biztonságosságának és hatásosságának jobb megértése céljából végzett – követéshez.

Adagolás

A Zynteglo ajánlott legkisebb adagja $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg. Klinikai vizsgálatokban akár 20×10^6 CD34⁺ sejt/kg dózist is alkalmaztak. A legkisebb ajánlott adag megegyezik a felnőttek és a 12 éves és idősebb serdülők esetében.

A Zynteglo autológ használatra javallt (lásd 4.4 pont), és csak egyszer adható be.

Mobilizáció és aferézis

A betegeknek HSC-mobilizáláson, majd aferézisen kell átesniük a gyógyszer előállításához alkalmazott CD34⁺ őssejtek kinyeréséhez (a klinikai vizsgálatokban használt mobilizációs séma leírását lásd az 5.1 pontban).

A begyűjtendő CD34⁺ sejtek minimális célértéke 12×10^6 CD34⁺ sejt/kg. Ha a legkisebb, $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg-os Zynteglo-adag nem elegendő a kezdeti gyógyszer-előállítás után, ahhoz, hogy több sejtet nyerjenek a további gyártáshoz, a beteg áteshet egy vagy több további mobilizációs cikluson és aferézisen, de ezek között legalább 14 napnak kell eltelnie.

A CD34⁺-őssejteket biztonsági mintavétellel szükséges kinyerni, $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg (ha aferézissel nyerik) vagy $> 1,0 \times 10^8$ TNC/kg (ha csontvelő-biopsziával nyerik) mennyiségben. Ezeket a sejteket a mieloablációs kondicionálás és a Zynteglo-infúzió előtt kell a betegtől kell begyűjteni és kriotartósítani. A biztonsági mintára a mentő (rescue) kezelésnél lehetszükség, amennyiben: 1) a mieloblatív kondicionálás megkezdése és a Zynteglo-infúzió beadása között sérül a Zynteglo, 2) a primer megtapadás (engraftment) sikertelen, vagy 3) a megtapadás a Zynteglo-infúzió után elveszik az átültetés (lásd 4.4 pont).

Kezelés előtti kondicionálás

A kezelőorvosnak a myeloablatív kondicionálás megkezdése előtt meg kell erősítenie, hogy a HSC transzplantáció megfelelő a beteg számára (lásd 4.4 pont).

A Zynteglo infúziója előtt teljes myeloablatív kondicionálást kell alkalmazni (a klinikai vizsgálatokban használt mobilizációs séma leírását lásd az 5.1 pontban). Ajánlott, hogy a betegek hemoglobinszintje (Hb) a mobilizálás előtt és a myeloablatív kondicionálás során legalább 30 napon át ≥ 110 g/l (11,0 g/dl) legyen. A vas-kelátképződést legalább 7 nappal a myeloablatív kondicionálás előtt le kell állítani. A máj venoocclusiv betegségének (VOD) prophylaxisa javasolt. Mérlegelni kell a prophylaxis szükségességét a görcsrohamok kialakulása ellen (a klinikai vizsgálatokban használt mobilizációs séma leírását lásd az 5.1 pontban).

A myeloablatív kondicionálás nem kezdődhet meg addig, amíg a Zynteglo adagját képező infúziós tasak(ok) teljes készletét nem kapták meg és nem tárolják az adagolás helyszínén, és a biztonsági minta rendelkezésre állását meg nem erősítik.

Zynteglo adagolása

A Zynteglo alkalmazásáról és kezeléséről lásd az Alkalmazás módja című bekezdést és a 6.6 pontot.

A Zynteglo alkalmazása után

A Zynteglo infúziót követő első 3 hónapban a szükségessé váló vérkészítményeket sugárkezelésnek kell alávetni.

Szükséges lehet a vas-kelátképzés újraindítása a Zynteglo infúzió után, és ennek a klinikai gyakorlaton kell alapulnia (lásd 4.5 és 5.1 pont). A vas-kelátképzés helyett flebotómiát lehet alkalmazni, amennyiben az indokolt.

Speciális betegcsoportok

Idősek

A Zynteglo alkalmazását 65 éves kor felett nem vizsgálták. A HSC-transzplantációnak alkalmasnak kell lennie a Zynteglo-val kezelendő TDT-ben szenvedő betegek számára (lásd 4.4 pont). Dózismódosítás nem szükséges.

Veseelégtelenség

A Zynteglo-t veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A betegeket meg kell vizsgálni, hogy fennáll-e náluk veseelégtelenség (kreatinin-clearance ≤ 70 ml/perc/1,73 m²), hogy a HSC transzplantáció megfelelő legyen számukra. Dózismódosítás nem szükséges.

Májelégtelenség

A Zynteglo-t májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A betegeket meg kell vizsgálni, hogy fennáll-e náluk májelégtelenség, hogy a HSC transzplantáció megfelelő legyen számukra (lásd 4.4 pont). Dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

A Zynteglo biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Pozitív szerológiai eredmény a humán immundeficiencia vírus (HIV) vagy humán T-limfotrop vírus (HTLV)

A Zynteglo-t még nem vizsgálták HIV-1, HIV-2, HTLV-1 és HTLV-2 vírust hordozó betegeken. A Zynteglo előállításához szükséges aferézisminta elfogadásához negatív HIV-szerológiai eredmény. Pozitív HIV-teszt esetén a betegtől levett aferézisminta nem fogadható el a Zynteglo előállításához.

Az alkalmazás módja

A Zynteglo kizárólag intravénásan alkalmazható (az alkalmazás folyamatának részleteit lásd a 6.6 pontban).

A 4 napos myeloablatív kondicionálás befejezése után a Zynteglo infúzió előtt legalább 48 óras kimosási időt kell hagyni.

Az infúzió beadása előtt ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Zynteglo infúziós tasak(ok)on található betegazonosító adataival. A beadásra szánt gyógyszer infúziós zsákjainak számát is meg kell erősíteni tételszámokat (Lot) tartalmazó adatlapon (lásd 4.4 pont).

A Zynteglo infúzió beadását a lehető leghamarabb – és legfeljebb 4 órával kioltás után – be kell fejezni. Az egyes infúziós tasakok tartalmát 30 percnél rövidebb idő alatt kell beadni. Ha egynél több

infúziós tasak van, mindegyik infúziós tasak tartalmát be kell adni. Minden egyes infúziós tasak teljes tartalmát be kell adni.

A Zynteglo infúzió beadását követően a HSC transzplantáció utáni standard betegellátási protokollt kell követni.

4.3. Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Korábbi kezelés a HSC génterápiával.

Figyelembe kell venni a mobilizációhoz és a myeloablatív kondicionáláshoz alkalmazott szerek ellenjavallatait.

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejtterápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a termék nevét, gyártási tételszámát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni.

Általános figyelmeztetések

Figyelembe kell venni a mobilizációhoz és a myeloablatív kondicionáláshoz alkalmazott szerek figyelmeztetéseit és óvintézkedéseit.

A Zynteglo-val kezelt betegeknek a jövőben soha nem szabad vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket adományozni transzplantáció céljából. Ezt az információt a betegkártya tartalmazza, amelyet a kezelés után át kell adni a betegnek.

Zynteglo kizárólag autológ alkalmazásra való és tilos beadni más betegeknek. Meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg személyazonossága megfelel a Zynteglo infúziós zsák(ok)on és a fém kazettá(ko)n feltüntetett egyedi betegazonosítón szereplő adatoknak. Ne adja be a Zynteglo-t, ha az infúziós zsáko(ko)n vagy a fém kazettá(ko)n található betegazonosító címke adatai nem egyeznek meg annak a betegnek az adataival, akinél a beadást tervezik.

A TDT-vel és a vastülterheléssel kapcsolatos kockázatok

A TDT-ben szenvedő betegeknél a vörösvérsejtek (VVS) tartós transzfundálása következtében vastülterhelés lép fel, ami célszervkárosodáshoz vezethet. A myeloablatív kondicionálással végzett HSC transzplantáció nem megfelelő azoknak a TDT-ben szenvedő betegeknél, akiknél a szívben erősen megemelkedett a vas szintje, vagyis a T2* <10 ms értékkel rendelkező betegeknél, MR-képalkotással bizonyítva ezt. A myeloablatív kondicionálás előtt minden betegen máj MR-vizsgálatot kell végezni. A további értékeléshez ≥ 15 mg/g májbeli vastartalmat mutató MR-lelet esetén ajánlott májbiopsziát végezni. Ha a májbiopszia szerkezeti torzulással járó (bridging) fibrózist, cirrózist vagy aktív hepatitist mutat, akkor a myeloablatív kondicionálással végzett HSC transzplantáció nem megfelelő.

Az inszerciós onkogenezis kockázata

A Zynteglo-val végzett klinikai vizsgálatokban nem jelentettek myelodisplasiát, leukémiát vagy lymphomát TDT-ben szenvedő betegeknél. Nincsenek jelentések Zynteglo-kezelés után az LVV által közvetített inszerciós mutagenézisről, ami daganatképződéshez vezetne. Mindazonáltal Zynteglo-kezelés után fennáll a myelodisplasia, leukémia és a lymphoma elméleti kockázata.

A Zynteglo-kezelés után 15 évig a betegeket legalább évente myelodisplasia, leukémia és lymphoma (beleértve a teljes vérképet is) vonatkozásában figyelemmel kell kísérni. Ha a Zynteglo-val kezelt betegnél myelodisplasia, leukémia vagy lymphoma észlelhető, az integrációs hely kimutatásához vérmintákat kell venni.

Szerológiai vizsgálatok

Minden beteget meg kell vizsgálni a HIV-1/2 vonatkozásában a mobilizálással és aferézis előtt, hogy biztosítsák a Zynteglo-gyártáshoz szükséges aferézisanyag elfogadását (lásd 4.2 pont).

A HIV-tesztek zavaró hatása

Fontos megjegyezni, hogy a Zynteglo-val kezelt betegek valószínűleg a HIV-pozitív eredményt adnak polimeráz-láncreakció (PCR) vizsgálatokkal az LVV provírus inszerciója miatt, ami hamis pozitív HIV-tesztet eredményez. Ezért a Zynteglo-t kapó betegeket nem szabad PCR-alapú vizsgálattal végezni a HIV-tesztet.

Neutrofil -megtapadással mért transzplantációs kudarc

A Zynteglo-kezelés a CD34+ HSC-k infúzióját és megtapadását tartalmazza, amelyet genetikailag *ex vivo* módosítottak LVV-vel. A klinikai vizsgálatok során egyik beteg esetében sem volt sikertelen a csontvelő beültetése, a neutrofil-megtapadással mérve (n=45). A neutrofilok megtapadása az infúzió beadása után a 21,0. napon (medián érték, minimum 13 nap, maximum 38 nap) történt. A neutrofil-megtapadás sikertelensége rövid távú, de potenciálisan súlyos kockázat, amelyet úgy definiálunk, hogy a Zynteglo infundálása után a 43. napig különböző napokon vett mintákban, három egymást követő mérés során az abszolút neutrofilszám (ANC) nem éri el a ≥ 500 sejt/mikroliter értéket. Azoknak a betegeknél, akiknél nem jön létre a neutrofil-megtapadás, a rescue kezelést kell kapniuk a biztonsági minta felhasználásával (lásd 4.2 pont).

Lassú vérlemezke-megtapadás

A vérlemezkek megtapadása akkor sikeres, ha egymást követően háromszor $\geq 20 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámot mértek a Zynteglo-infúzió után, különböző napokon, úgy, hogy az értékelési időszak előtti 7 napon és az értékelés alatt nem kapott a beteg vérlemezke-transzfúziót. A Zynteglo-val kezelt TDT-beteg esetében, akiknél bekövetkezett a vérlemezke-megtapadás, ennek medián ideje a klinikai vizsgálatokban 42,0 nap volt (minimális érték: 19 nap; maximális érték 191 nap; n = 45). Nem találtak összefüggést a vérzés incidenciája és a lassú vérlemezke-megtapadás között. A betegek figyelmét fel kell hívni a vérzés vérlemezke-funkció helyreállásáig fennálló kockázatára. A betegeket a standard irányelveknek megfelelően monitorozni kell a thrombocytopenia és a vérzés tekintetében. A vérlemezkeszámot az orvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni, amíg a vérlemezkek megtapadása és a vérlemezke-funkció helyreállása be nem következik. A vérzésre utaló klinikai tünetek megjelenésekor azonnal meg kell fontolni a vérsejtek számának meghatározását és egyéb megfelelő vizsgálatokat.

Retrovírusok elleni szerek és hidroxürea alkalmazása

A betegek nem szedhetnek retrovírusellenes gyógyszereket vagy hidroxüreát legalább egy hónappal a mobilizáció előtt kezdve, egészen addig, amíg el nem telik legalább 7 nap a Zynteglo-infúzió után (lásd 4.5 pont). Ha a beteg a HIV-prophylaxishoz antiretrovirális szert igényel, a Zynteglo-kezelés megkezdését késleltetni kell, ideértve a CD34⁺-sejtek Zynteglo infúzió keresztül történő mobilizációját és aferézisét, addig amíg a HIV-vizsgálatra vonatkozó helyi útmutatások alapján a fertőzés tényét megfelelően ki nem zárták.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 391–1564 mg nátriumot tartalmaz dózisonként, ami megfelel a WHO által a felnőtteknek javasolt maximális napi 2 g-os nátriumbevitel 20-78%-ának.

4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A betegek nem szedhetnek retrovírusellenes gyógyszereket és hidroxüreát abban az időszakban, amely a mobilizáció előtt 30 nappal kezdődik és a Zynteglo-infúzió után legalább 7 nappal fejeződik be (lásd 4.4 pont).

A vas-kelátképzők és a myeloablatív kondicionáló szer közötti gyógyszer-kölsönhatásokat figyelembe kell venni. A vas-kelátképzők adását 7 nappal a kondicionálás megkezdése előtt meg kell szakítani. A CYP3A-szubsztrátokkal való együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatokkal kapcsolatban a vas-kelátképző és a myeloablatív kondicionáló szer alkalmazási előírását (SmPC) kell megnézni.

Néhány vas-kelátképző myeloszuppresszív hatású. A Zynteglo-infúzió után 6 hónapig nem alkalmazhatók az ilyen vas-kelátképzők. Ha vas-kelátképzésre van szükség, a nem myeloszuppresszív vas-kelátképzők alkalmazását kell megfontolni (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Formális gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Nem várható, hogy a Zynteglo kölsönhatásba lép a máj citokróm P-450 enzimsaládjával vagy gyógyszer-transzporterekkel.

A Zynteglo-val kezelt betegeknél nincs klinikai tapasztalat az erythropoesist stimuláló szerek alkalmazásával kapcsolatban.

A Zynteglo-kezelés alatt vagy azt követően végzett, élő vírusvakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát még nem vizsgálták.

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes életkorú nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nincs elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy pontos ajánlást lehessen adni a fogamzásgátlás időtartamáról a Zynteglo-kezelés után. A fogamzóképes életkorú lévő nőknek és a nemzőképes férfiaknak megbízható fogamzásgátló módszert kell használniuk (intrauterin eszköz vagy hormonális és barrier fogamzásgátló kombinációja) a mobilizáció kezdetétől a Zynteglo alkalmazása után legalább 6 hónapig. A kondicionálásban részesülő betegeknél a hatékony fogamzásgátlás szükségességével kapcsolatos információkról a myeloablatív kondicionáló szer alkalmazási előírásában olvashat.

Terhesség

A negatív terhességi tesztet – szérumból kimutatva – a mobilizáció elindítása előtt, majd a kondicionálási eljárásokat megelőzően, továbbá a gyógyszer beadása előtt újra meg kell erősíteni.

Terhesség alatti alkalmazásra nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

Zynteglo-val nem végeztek reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokat. A Zynteglo-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni a myeloablátív kondicionálás miatt (lásd 4.3 pont). Nem ismert, hogy a Zynteglo transzdukált sejtek a méhen belül átterjedhetnek-e a magzatba.

Nincs lehetőség a β^{A-T87Q} -globin gén csíravonalkbéli transzmissziójára a Zynteglo-kezelés után, ezért a β^{A-T87Q} -globin gén szomatikus expresszáldásának valószínűsége az utódnál elhanyagolhatónak tekinthető.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Zynteglo kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyának adott Zynteglo szoptatott gyermekre gyakorolt hatását nem vizsgálták.

A Zynteglo-t tilos szoptató nőknél alkalmazni.

Termékenység

A Zynteglo termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Állatokkal végzett vizsgálatokban a hím és nőstény termékenységre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták.

Adatok állnak rendelkezésre a myeloablátív kondicionáló meddőségi kockázatáról. Ezért lehetőség szerint a kezelés előtt javasolt a sperma vagy a petesejtek kriotartósítása.

4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zynteglo nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Figyelembe kell venni a mobilizációs szerek és a myeloablátív kondicionáló szer gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatását.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Zynteglo biztonságosságát 45 TDT-ben szenvedő betegnél értékelték. A Zynteglo-val összefüggésbe hozható egyetlen nemkívánatos hatás a thrombocytopenia volt (2,42%). Tekintettel a kis betegpopulációra és a kohorszok méretére, az alábbi táblázatban a nemkívánatos hatások nem nyújtanak teljes rálátást ezen események jellegére és gyakoriságára vonatkozóan.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A nemkívánatos hatásokat a MedDRA-szervrendszeri kategóriák és gyakorisági csoportok szerint soroljuk fel. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100$ és $<1/10$ között). A mellékhatásokat az egyes gyakorisági kategóriákon belül csökkenő súlyosság szerint adjuk meg.

Az 1., 2. és 3. táblázat a mobilizáció/aferézis, myeloablátív kondicionálás és a Zynteglo által okozott mellékhatások külön listái, melyeket a Zynteglo-val végzett klinikai vizsgálatokban a TDT-ben szenvedő betegek tapasztaltak.

1. táblázat A mobilizációval/aferézissel összefüggő nemkívánatos hatások

Szervrendszeri kategória (SOC)	Nagyon gyakori (≥10%)	Gyakori (≥1% – <10%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia	Splenomegalia, leukocytosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalcaemia	Hypokalaemia, Hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek		Nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, perifériás szenzoros neuropathia	Szédülés, kellemetlen érzés a fejben, paraesthesia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Flutter (szívritmuszavar)
Érbetegségek és tünetek		Alacsony vérnyomás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Hypoxia, orrvérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Hányás, ajakduzzanat, hasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, orális paraesthesia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés, hyperhydrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Csontfájdalom	Hátfájás, vázizomrendszeri diszkomfortérzés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz, influenzaszerű betegség, mellkasi diszkomfortérzés, mellkasi fájdalom, az injekció beadási helyén fellépő reakció, a katéter helyén fellépő véraláfutás/vérzés, az injekció beadási helyén fellépő véraláfutás, nem szív eredetű mellkasi fájdalom, a szúrás helyén fellépő fájdalom, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent magnéziumszint a vérben

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Citrát-toxicitás, zúzódás, a beavatkozással kapcsolatos fájdalom
--	--	--

2. táblázat A myeloablatív kondicionálással összefüggő nemkívánatos hatások

Szervrendszeri kategória SOC	Nagyon gyakori (≥10%)	Gyakori (≥1% – <10%)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Neutropeniás szepszis, szisztémás fertőzés, staphylococcus-fertőzés, pneumonia, alsó légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, nyálkahártya-fertőzés, cellulitis, vaginális fertőzés, pustulás bőrkárosítás, folliculitis, gingivitis, vulvovaginalis candidiasis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia, lázas neutropenia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia	Limfopénia, leukocitózis, a monocitaszám csökkenése, neutrofilia, az átlagos sejt hemoglobin koncentráció megnövekedése
Endokrin betegségek és tünetek		Primaer hypogonadizmus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Hypokalcaemia, hypokalaemia, metabolikus acidózis, folyadék túlterhelés, folyadékretenció, hypomagnezaemia, hyponatraemia, hypofoszfataemia, hyperphosphataemia
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés, letargia, dysgeusia, ageusia, memóriakárosodás
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Kötőhártya bevérvése
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Szédülés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség, pitvarfibrilláció
Érbetegségek és tünetek		Hipotenzió, hematóma, hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrvérzés, gégegyulladás	Hypoxia, pulmonalis térfoglaló folyamat, dyspnoe, pleuralis effúzió, tüdőzörejek, felső légúti köhögés szindróma, köhögés, gégefájdalom, csuklás, oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, anális gyulladás, székrekedés,	Anális vérzés, gastritis, gastrointestinalis gyulladás,

Szervrendszeri kategória SOC	Nagyon gyakori (≥10%)	Gyakori (≥1% – <10%)
	hasmenés, dyspepsia, fogínyvérzés, hányinger, stomatitis, hányás	hasi feszülés, gyomortáji fájdalom, anális fissura, dyspepsia, dysphagia, oesophagitis, haemorrhoidok, proctalgia, száraz ajak
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Alanin-aminotranszferáz szintjének emelkedése, Aszpartát-aminotranszferáz szintjének emelkedése, Megemelkedett vér bilirubinszint, Venooclusiv májbetegség	Cholecystitis, cholelithiasis, hepatomegalia, sárgaság, emelkedett transzaminázok, emelkedett gamma-glutamil transzferáz
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia, pruritus, A bőr hiperpigmentációja	Petechiák, ecchymosis, fájdalmas bőr, tapintható purpura, pigmentációs zavarok, generalizált pruritus, purpura, verejtékmirigy-rendellenesség, urticaria, száraz bőr, kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Csontfájdalom, myalgia, fájdalom a végtagokban, hátfájás,
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Hematuria, pollakisuria
A nemi szervekkel és az emlőkkal kapcsolatos betegségek és tünetek	Vaginális vérzés	Petefészek-elégtelenség, rendsztelen menstruáció, korai menopauza, follikulusstimuláló hormon magnövekedett vérszintje, csökkent vér-tesztoszteronszint
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz, fáradtság, nyálkahártya- gyulladás	Arcödéma, hipotermia, hidegérzés, fájdalom, xerosis
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett C-reaktív-protein- szint, pozitív Aspergillus-teszt, csökkent káliumszint a vérben, csökkent testtömeg, csökkent alkalikus foszfatáz-szint a vérben, csökkent magnéziumszint a vérben, csökkent erőltetett kilégzési áramlás, csökkent összfehérjeszint, csökkent albuminszint a vérben, csökkent retikulocitaszám, csökkent reticulocitaarány
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció, bőrabrázió

3. táblázat A Zynteglo által okozott mellékhatások

SOC	Nagyon gyakori ($\geq 10\%$)	Gyakori ($\geq 1\% - < 10\%$)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Érbetegségek és tünetek		Hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Nem szív eredetű mellkasi fájdalom

Bizonyos mellékhatások leírása*Vérzés*

A vérzés a thrombocytopenia potenciális szövődménye a myeloablátív kondicionálás és a Zynteglo-kezelés után. A jelentett események többségénél a vérzéssel kapcsolatos események nem voltak súlyosak. A vérlemezkek megtapadása előtt fennáll a vérzés kockázata, és a vérlemezkek megtapadása után is folytatódhat a thrombocytopeniás betegeknél.

A vérlemezke-megtapadás után minden betegnél $\geq 20 \times 10^9/l$ volt a vérlemezkeszint. A transzfúzió nélkül $\geq 50 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszám fennmaradásának medián időtartama 51 nap volt (minimum 20 nap, maximum 268 nap) (N=45), a $\geq 100 \times 10^9/l$ -es vérlemezkeszám fennmaradásának medián időtartama 63,5 (20, 1231) (N=42) nap volt (a thrombocytaszám monitorozására és kezelésére vonatkozóan lásd a 4.4 pontot).

Hepaticus venoocclusiv betegség

A máj súlyos venoocclusiv betegsége (Veno-Occlusive Disease, VOD) a betegek 11,1%-ánál jelentkezett a myeloablátív kondicionálást követően – ezen betegek 80%-a nem kapott VOD elleni preventív kezelést. Minden beteget, akinél VOD-t tapasztaltak, defibrotiddal kezelték és meggyógyultak. A TDT-s betegeknél a myeloablátív kondicionálás után nagyobb a kockázata a VOD kialakulásának a többi betegpopulációhoz képest.

Infúzióval kapcsolatos reakciók a Zynteglo alkalmazása kapcsán

Az infúziós reakciók megelőzésre adott premedikáció az orvos megítélése alapján történt. Infúzióval kapcsolatos reakciók a Zynteglo alkalmazása kapcsán a betegek 13,3%-ánál figyeltek meg, és a Zynteglo alkalmazásának napján jelentkeztek. Minden mellékhatás rendeződött és a legtöbb enyhe volt. Az események közé tartozik a hasi fájdalom (a betegek 11,1%-ánál), a dyspnoe (2,2%-nál), a hőhullám (2,2%-nál) és nem szív eredetű mellkasi fájdalom (2,2%-nál) fordult elő.

Gyermekek és serdülők

A rendelkezésre álló adatok szerint a 12–17 éves serdülőknél a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló a felnőttekéhez, kivéve a VOD-t és a lázat, amelyek a serdülők esetében gyakrabban jelentkeztek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9. Túladagolás

Klinikai vizsgálatokból származó adatok nem állnak rendelkezésre a Zynteglo túladagolásával kapcsolatban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb hematológiai szerek, ATC kód: B06AX02

Hatásmechanizmus

A Zynteglo egy módosított β -globin gén funkcionális példányát adja hozzá a betegek HSC-hez autológ CD34⁺ sejtek transzdukciójával a BB305 LVV-vel, ezáltal a betegség mögöttes genetikai okára összpontosít. A Zynteglo infúzió után a transzdukált CD34⁺ HSC-k beágyazódnak a csontvelőbe, és megkülönböztetik a biológiailag aktív β^{A-T87Q} -globin (módosított β -globin fehérje) tartalmú vörösvérsejteket, amelyek az α -globinnal együtt funkcionális Hb-tartalmú β^{A-T87Q} -globint hoznak létre (HbA^{T87Q}). A β^{A-T87Q} -globin a perifériás vérben található többi globinfajhoz viszonyítva mennyiségileg meghatározható nagy nyomású folyadékkromatográfiával. A β^{A-T87Q} -globin expressziója úgy van kialakítva, hogy korrigálja a β/α -globin egyensúlyhiányt a TDT-ben szenvedő betegek eritroid sejtjeiben, és potenciálisan növeli az összhemoglobin értékét a normál szintre, és megszünteti a krónikus vörösvérsejt-transzfúzióktól való függést. A sikeres megtapadás és a transzfúzió-függetlenség elérése után a beteg esetében a terméknek várhatóan élethosszig tartó hatása lesz.

Farmakodinámiás hatások

Valamennyi nem β^0/β^0 genotípusos TDT-ben szenvedő beteg, akik a Zynteglo-t legalább 3 hónapos utánkövetéssel kapták, HbA^{T87Q}-t hoznak létre (n=10, HGB-204; n=4, HGB-205; n=15, HGB-207; n=3, HGB-212). Azoknál a betegeknél, akiket legalább 6 hónapig követtek, a HbA^{T87Q} általában a Zynteglo infúzió után egyenletesen emelkedett, és kb. 6 hónapra stabilizálódott. A betegek 6 hónapos medián (min, max) HbA^{T87Q} értékei: 4,901 (1,03, 9,59) g/l az 1/2. fázisú vizsgálatokban (n=14, HGB-204 és HGB-205) és 9,409 (3,35, 10,60) g/l a folyamatban lévő 3. fázisú vizsgálatokban (n=16 HGB-207 és HGB-212).

A HbA^{T87Q} a 24. hónapig általában stabil maradt, 6,444 (1,10; 10,13) g/dl mediánnal (min, max) a befejezett 1/2. fázisú vizsgálatokban (n=14, HGB-204 és HGB-205), és 8,766 (0,89; 11,40) g/dl a folyamatban lévő 3. fázisú vizsgálatokban (n=3, HGB-207). A HbA^{T87Q} továbbra is stabil maradt az

utolsó utánkövetés 60. hónapján keresztül, amely a β^{A-T87Q} -globin gén stabil integrációját mutatja a hosszú távú HSC-kben és a β^{A-T87Q} -globin gén stabil expresszióját az eritroid sejtvonalakban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hatásosságot 32 felnőtt és serdülőkorú TDT-s és egy nem β^0/β^0 genotípusos, Zynteglo-val kezelt beteg alapján értékelték (n=10, HGB-204; n=4, HGB-205; n=15, HGB-207; n=3, HGB-212). Néhány beteg vett részt a klinikai vizsgálatokban olyan genotípusokkal, amelyekre jellemző az alacsony endogén β -globin termelés, amely fenotípusosan hasonló a β^0/β^0 genotípusú betegekhez, mint például az IVS-I-110 vagy IVS-I-5 esetében homozigóta betegek.

4. táblázat Kiindulási jellemzők a Zynteglo-val kezelt, nem β^0/β^0 betegek esetében, akiknél a TDT ≥ 12 éves korban kezelt (HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303 vizsgálatok)

Vizsgálat	Betegek teljes létszáma (fiatal felnőttek/serdülők)	Életkor (év) medián (min, max)	Bevásztás előtti transzfúziós térfogat (ml/kg/év) medián (min, max)	Bevásztás előtti transzfúzió gyakorisága (szám/év) medián (min, max)
HGB-205	4 (2)	(fiatal felnőttek/serdülők)*	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)	(felnőttek/serdülők)*	175,51 (170,7, 209,6)	21,50 (17,5, 39,5)

*A betegek személyazonosságának védelme érdekében a kortartományt nem adják meg.

Transzfúziódependens β -thalassaemia (TDT)

A betegeket transzfúziódependensnek ítélték, ha legalább 100 ml/kg/év vörösvérsejtet vagy ≥ 8 transzfúziót kaptak évente a bevonást megelőző 2 évben. A klinikai vizsgálatokban a betegek átlagosan (min., max.) 175,74 (138,8, 251,3) ml/kg/év vörösvérsejt-transzfúziós térfogatot és átlagosan (min, max) 14,75 (10,0, 39,5) vörösvérsejt-transzfúziót kaptak évente.

A serdülőket kizárták a 3. fázisú vizsgálatokból, ha ismert és elérhető HLA-illesztett HSC-donorral rendelkeztek. A vizsgálatokban a medián (min, max) életkor 19,0 (12, 34) év volt, 56,3% nő volt, 59,4% ázsiai és 40,6% fehér bőrű. Minden páciens Karnofsky/Lansky-teljesítménypontszáma ≥ 80 volt, a legtöbb pedig (18/32, 56,3%) 100-nál nagyobb teljesítménypontszámot kapott. A kardiális T2* a kiinduláskor >20 ms volt. A medián (min, max) szérumferritin-szint a kiinduláskor 3778,7 (784, 22517) pmol/l volt, a medián (min, max) máj vaskoncentráció pedig 6,75 (1,0, 41,0) mg/g volt (n=10, HGB-204; n=4, HGB-205; n=15, HGB-207; n=3, HGB-212).

Mobilizálás és aferézis

Minden beteg G-CSF-et és plerixafort kapott az őssejtek mobilizálására az aferézis eljárás előtt. A G-CSF tervezett dózisa 10 µg/kg/nap volt a léppel rendelkező betegeknél, és 5 µg/kg/nap a lép nélküli betegeknél, a mobilizáció 1–5. napján, reggel beadva. A plerixafor tervezett dózisa 0,24 mg/kg/nap volt, a mobilizáció 4. és 5. napján, este beadva. Ha a mintavétel harmadik napja szükséges volt, a plerixafor és a G-CSF adagolását a 6. napra kiterjesztették. Ha a fehérvérsejtek (FVS) száma $100 \times 10^9/l$ -nél nagyobb volt, a G-CSF adagját felére csökkentették az aferézis napja előtt. A legtöbb beteg összegyűjtötte a minimális számú CD34⁺ sejtet a Zynteglo gyártásához 1 mobilizációs és aferézis ciklus alatt.

Előkezelés kondicionálás

Minden betegnél teljes myeloablatív kondicionálást végeztek buszulfánnal a Zynteglo-kezelés előtt. A buszulfán tervezett dózisa 3,2 mg/kg/nap volt ≥ 18 éves betegeknél, 3 órás iv. infúzióban naponta 4 napig, ajánlott cél 3800-4500 µM*min. AUC₀₋₂₄-val. A buszulfán tervezett dózisa 0,8 mg/kg volt 12-17 éves korú betegeknél 2 órás IV infúzióban 6 óránként összesen 16 adagban, ajánlott 950-1125 µM* min. AUC₀₋₆ céllal. A buszulfán SmPC-t használták a testtömeg alapú adagolás meghatározására szolgáló megfelelő módszer meghatározásáért. A buszulfán adagolásának módosítását szükség szerint a farmakokinetikai megfigyelések alapján végezték.

A medián (min, max) buszulfán-dózis 3,50 (2,5, 5,0) mg/kg/nap (n=32) volt. Az AUC₀₋₂₄ értéket az 1. nap során mérték, és tájékoztak a 3. napi dózisoról; a medián (min, max) becsült napi AUC 4394,5 (3030, 9087) µM * min (n=32). Minden nem β⁰/β⁰ genotípussal rendelkező beteg a buszulfán megkezdése előtt a fenitoinnal eltérő más szerekekkel görcsroham elleni profilaxist kapott. A fenitoint nem használtuk roham kialakulásának megelőzésére, mivel jól ismert glutation-S-transzferáz és citokróm P450 indukál hatása, valamint a buszulfán megnövekedett clearance-e, illetve mert hatékony görcsrohamoldó gyógyszerek álltak rendelkezésre, amelyek nem befolyásolják a buszulfán-anyagcserét.

A HGB-207 és a HGB-212 vizsgálatokban a profilaxis a hepatikus venoocclusiv betegség (VOD) / májszínusz-elzáródási szindróma megelőzésére volt szükség az intézményi gyakorlat szerint ursodezoxikolsavval vagy defibrotiddal.

A Zynteglo alkalmazása

Minden betegnek Zynteglo-t adtunk, melynek medián (min, max) sejtdózisa $7,80 \times 10^6$ (5,0, 19,4) CD34⁺ sejt/kg volt intravénás infúzióban (n=32).

A Zynteglo beadása után

A betegek összesen 31,1%-a (14/45; A HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212) a Zynteglo-infúzió után 21 napon belül kapott G-CSF-et. A 3. fázisú vizsgálatokban azonban a Zynteglo-infúzió után 21 napig nem javasolt a G-CSF alkalmazása.

HGB-204 és HGB-205 vizsgálatok

A HGB-204 és a HGB-205 1/2. fázisú, nyílt, egykaros, 24 hónapos vizsgálatok voltak, amelyekben 22 Zynteglo-val kezelt, TDT-s beteg működött közre (n=18, HGB-204; n=4, HGB-205), közülük 14-nek volt nem β⁰/β⁰ genotípusa (n=10, HGB-204; n=4, HGB-205) és 8-nak volt β⁰/β⁰ genotípusa a HGB-204-ben. Minden beteg befejezte a HGB-204-et és a HGB-205-t, és bevonásra került az LTF-303 vizsgálat hosszú távú utánkövetési szakaszába. A nem β⁰/β⁰ genotípusú betegek utánkövetésének

medián (min, max) időtartama 44,63 (35,8, 61,3) hónap volt. Az utolsó utánkövetési vizit idején minden beteg életben volt.

Az elsődleges végpont a transzfúziótól való függetlenség (TI) a 24. hónapig, melynek definíciója a Hb ≥ 9 g/dl súlyozott átlagértéke vörövérsajt-transzfúzió nélkül a vizsgálat alatt bármikor, folyamatosan a Zynteglo infúziója utáni ≥ 12 hónapos időtartam során. A nem β^0/β^0 genotípusú betegek közül a 14-ből 11 fő (78,6%, 95%-os CI 49,2–95,3%) ért el TI-t a 24. hónapig (2. táblázat). A 11 beteg közül a medián (min, max) össz-Hb súlyozott átlaga a TI alatt 105,1 (93, 13,3) g/l volt (5. táblázat).

Minden beteg, aki bármikor elérte a TI-t, a TI-t a 36. hónapban a TI medián időtartama esetében, a min. és max. 28,3+, 57,6+ hónap (N=11). Az utolsó vörövérsajt-transzfúzióig eltelt idő mediánja (min, max) 0,46 (0,2, 5,8) hónap volt a Zynteglo-infúzió után.

A három beteg esetében, akik nem értek el TI-t, a transzfúziós térfogatszükséglet 100%-os, 86,9%-os és 26,8%-os csökkenését, a transzfúziós gyakoriság 100%, 85,3% és 20,7%-os csökkenését figyelték meg a 6. és a 24. hónapos vizitek között, a vörövérsajt-transzfúziók vizsgálat előtti szintjeihez képest. A térfogat és a gyakoriság csökkentéseit az LTF-303-ban fenntartották az utolsó utánkövetéskor. ó

A 6. hónapban a medián (min, max) teljes Hb a betegeknél, akik nem kaptak transzfúziót az előző 60 napban, 10,60 (7,6, 13,4) g/dl volt (n=11). Az össz-Hb-érték stabil maradt a 24. hónapban, medián (min, max) 10,60 (8,8, 13,7) g/dl (n=12) értékkel, a 36. hónapban pedig medián (min, max) 10,0 (7,8, 13,5) g/dl értékkel (n=13).

A Zynteglo-infúzió után a beteg vaskelátképzését a kezelőorvos döntése szerint kezelték. A HGB-204 és HGB-205 vizsgálatban kezel, a 6. hónapot befejező 14 nem β^0/β^0 beteg közül 9 beteg (64,3%) számolt be arról az utolsó utánkövetésen, hogy továbbra is vas-kelátképzőket használ. A fennmaradó 5 beteg (35,7%) abbahagyta a vaskelátképzést, közülük 4 beteg (28,6%) legalább 6 hónapig abbahagyta a kelátképzést, ennél a 4 betegnél az utolsó utánkövetésig a kelátképzés abbahagyásától számított medián (min, max) idő 26,40 (11,5, 42,2) hónap volt. Továbbá a HGB-205-vizsgálatban kezelt 14 beteg közül 3 beteg (21,4%) részesült flebotomiában a vas eltávolítása érdekében. A TI-t elérő 11 beteg közül 4 (36,4%) hagyta abba a kelátképzést legalább 6 hónapig, és 3 beteg (27,3%) részesült flebotomiában.

A Zynteglo infúzióját követő 48. hónapban a TI-t elérő betegeknél a szérumferritin-szint medián (min, max) változása a kiindulási értékhez viszonyítva 70,00% (84,8, 39,2) volt, a máj vastartalma esetében pedig 62,50% volt (83,3 269,2) (n=5, HGB-204; n=2, HGB-205).

HGB-207 és HGB-212 vizsgálatok

A HGB-207 és a HGB-212 folyamatban lévő, 3. fázisú, nyílt, egykaros, 24 hónapos vizsgálatok, amelyekbe a tervek szerint mintegy 39 TDT-s felnőtt, serdülő és gyermek vesz majd részt (n=23, HGB-207; n=16, HGB-212), közülük 29-nek van nem β^0/β^0 genotípusa (n=23, HGB-207; n=6, HGB-212) és 10-nek van β^0/β^0 genotípusa a HGB-212-ben. Ezeket a vizsgálatokat javított transzdukciónal hajtották végre az 1/2. fázisú vizsgálatokhoz képest, ami az autológ CD34⁺ sejtekbe integrált transzgén (β^A-T87Q -globin) funkcionális példányainak átlagos számát növelte. Tizennyolc TDT-s felnőttet és serdülőt, nem β^0/β^0 genotípussal, a 3. fázisú vizsgálatokban Zynteglo-val kezeltek (n=15, HGB-207; n=3, HGB-212) és az utánkövetés medián (min, max) időtartama 15,92 (5,6, 26,3) hónap volt. Az utolsó utánkövetésnél minden beteg életben volt.

Az elsődleges végpont a transzfúziótól való függetlenség (TI) a 24. hónapig, melynek definíciója a Hb ≥ 9 g/dl-es súlyozott átlaga, vörövérsajt-transzfúziók nélkül, a Zynteglo infúziója utáni ≥ 12 hónapos időszakban folyamatosan, a vizsgálat alatt bármikor. Tíz beteg volt alkalmas a TI értékelésére. Ezek

közül a 9/10 (90,0%, 95%-os CI 55,5–99,7%) a TI-t elérte az utolsó utánkövetéskor (2. táblázat). E 9 beteg közül a TI alatt a medián (min, max) súlyozott átlagos 12,22 (11,4, 12,8) gg/dl (5. táblázat).

Minden beteg, aki elérte a TI-t, fenntartotta a TI-t (n=4) min. és max. 12,1+, 21,3+ (n=9) TI-időtartammal. Az utolsó VVS transzfúzióig eltelt idő mediánja (min, max) 1,08 (0,5, 2,2) hónap volt a Zynteglo-infúzió után.

Az egyetlen másik, TI-re értékelhető beteg esetében, de akik nem értek el TI-t, 51,5%-os csökkenést figyeltek meg a transzfúziós térfogatigényben és 43,4% %-os csökkenést a transzfúzió gyakoriságában a 12. hónap és a 24. hónap között, a vizsgálat előtti VVS-transzfúziós szintjeihez képest.

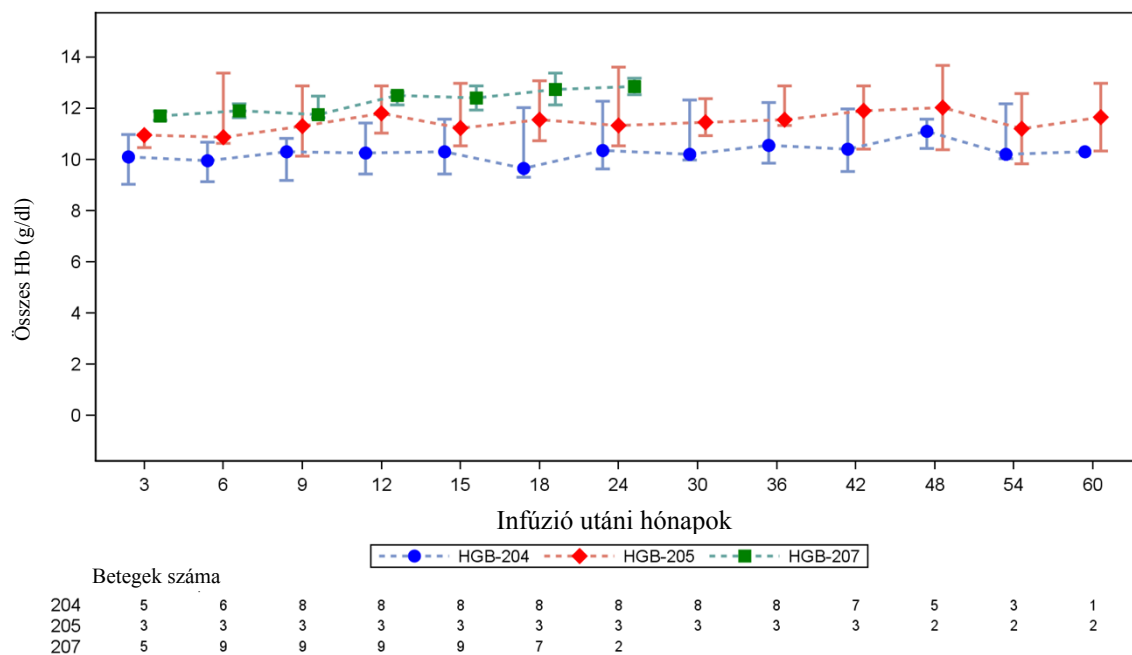
A 6. hónapban a medián (min, max) össz-Hb-érték azon betegeknél, akik nem kaptak transzfúziót az előző 60 napban, 11,85 (8,4, 13,3) g/dl (n=18). Az összes Hb stabil maradt a 24. hónapra a 12,85 (12,5, 13,2) g/dl (n=2) medián (min, max) értékkel.

A Zynteglo-infúzió után a beteg vas kelátképzését a kezelőorvos döntése szerint kezelték. A HGB-207 és HGB-212- vizsgálatban kezelt, a 6. hónapot befejező 18 nem $\beta^0\beta^0$ beteg közül 5 beteg (27,8%) számolt be arról az utolsó utánkövetésen, hogy továbbra is vaskelátképzőket használ. A fennmaradó 13 beteg (72,2%) abbahagyta a vaskelátképzést, közülük 9 beteg (50,0%) legalább 6 hónapig abbahagyta a kelátképzést, ennél a 9 betegnél az utolsó utánkövetésig a kelátképzés abbahagyásától számított medián (min, max) idő 16,89 (6,9, 25,4)) hónap volt. Továbbá a HGB-207-vizsgálatban kezelt 18 beteg közül 5 beteg (27,8%) kapott flebotómiát a vas eltávolítása érdekében. A TI-t elérő 9 beteg közül 6 (66,7%) hagyta abba a kelátképzést legalább 6 hónapig és 2 beteg (22,2%) kapott flebotómiát.

A diszeritropoézis, ami a TDT alapvető patofiziológiai jellemzője, a csontvelőben történő felbontását értékelő, feltáró jellegű vizsgálatokat végeztünk. A kezelés előtt vett csontvelő biopsziák összhangban voltak a TDT diagnózisával, beleértve az alacsony mieloid/eritroid arányt (n=15, HGB-207; n=3, HGB-212), ami eritroid hiperpláziát mutat. 9 olyan beteg esetében, elérték a TI-t a 12 hónapos csontvelővizsgálatához, a mieloid/eritroid arányok mediánja (min, max) 0,2 volt (0,1-0,7) a kiinduláskor, és a 12. hónapra a medián (min, max) 0,83 lett (0,6 - 1,9), a Zynteglo infúzió után, ami arra utal, hogy a Zynteglo javítja az eritropoezist TDT-ben szenvedő betegeknél.

Általános eredmények

1. ábra A medián összhemoglobinszint (g/dl-ben megadva) nem β^0/β^0 TDT-s, Zynteglo-val kezelt betegeknél, akik transzfúziós függetlenséget értek el, az idő függvényében (HGB-204, HGB-205, HGB-207, LTF-303 vizsgálatok)



A sávok interkvartilis tartományokat jelentenek.

A teljes Hb-értékek azoknál, akiknél nem történt akut vagy krónikus vörövérsajt-transzfúzió a mérés napját megelőző 60 napon belül.

5. táblázat A Zynteglo-val kezelt, nem β^0/β^0 TDT-s betegek hatásossági eredményei (HGB-204, HGB-205, HGB-207, HGB-212, LTF-303 vizsgálatok)

HbA^{T87Q} a 6. hónapban n (g/dl) medián (min, max)	HbA^{T87Q} a 24. hónapban n (g/dl) medián (min, max)	Hb a 6. hónapban* (g/dl) n medián (min, max)	Hb a 24. hónapban* (g/dl) n medián (min, max)	TI** n/N^ (%) [95% CI]	WA Hb TI alatt (g/dl) n medián (min, max)	TI időtartama (hónapok) n medián (min, max)
HGB-205						
4 7,543 (4,94, 9,59)	4 8,147 (6,72, 10,13)	4 10,73 (7,6, 13,4)	4 10,91 (8,8, 13,6)	3/4 (75,0%) [19,4, 99,4]	3 11,35 (10,5, 13,0)	3 NR (38,2+, 57,6+)
HGB-204						
10 4,153 (1,03, 8,52)	10 5,418 (1,10, 9,60)	7 9,20 (7,7, 13,3)	8 10,35 (9,1, 13,7)	8/10 (80,0%) [44,4, 97,5]	8 10,27 (9,3, 13,3)	8 NR (28,3+, 51,3+)
HGB-207						
13 9,324 (3,35, 10,60)	3 8,766 (0,89, 11,40)	15 11,80 (8,4, 13,3)	2 12,85 (12,5, 13,2)	9/10 (90,0%) [55,5, 99,7]	9 12,22 (11,4, 12,8)	9 NR (12,1+, 21,3+)
HGB-212						
3 10,094 (5,06, 10,33)	nincs adat***	3 12,10 (8,5, 12,2)	nincs adat***	nincs adat***	nincs adat***	nincs adat***

*Az elmúlt 60 napban transzfúziót nem kapott betegek.

**Transzfúziófüggetlenség (transfusion independence, TI): súlyozott átlagos Hb $\geq$ 9 g/dl VVS-transzfúzió nélkül a vizsgálat során a gyógyszeres infúzió után bármikor, legalább 12 hónapig folyamatosan.

***Ezekre a végpontokra jelenleg nincs értékelhető beteg.

N^ a teljes TI-re értékelhető betegszámot mutatja, akik a fő vizsgálatot (azaz 24 hónapos utánkövetést) befejezték, vagy akik elérték a TI-t, vagy nem fogják elérni a TI-t a fő vizsgálatban.

NR= Nem érte el. NA = Nem alkalmazható. Hb= Teljes Hb. WA Hb= Súlyozott átlagos Hb.
(A hemoglobinszint g/dl-ben megadva)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a β -thalassaemiában szenvedő gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Zynteglo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

A Zynteglo egy autológ génterápiás gyógyszer, amely genetikailag ex vivo módosított autológ sejtekből áll. A Zynteglo jellege olyan, hogy a farmakokinetikával, felszívódással, eloszlással, anyagcserével és eliminációval kapcsolatos hagyományos vizsgálatok nem alkalmazhatók.

5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hagyományos mutagenitási, karcinogenitási és reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokat nem végeztek.

A Zynteglo előállításánál a transzdukcióhoz használt BB305 LVV farmakológiai, toxikológiai és genotoxicitását értékelték *in vitro* és *in vivo*. Egy *in vitro*, a BB305 LVV-transzdukált egér csontvelősejtekkel (BMC-k) végzett immortalizációs (IVIM) vizsgálat minimális mutagén potenciált mutatott ki (fitness pontszám $\approx 0,1 \times 10^{-4}$). A transzplantáció előtti, transzdukált egér BMC-k és humán CD34⁺ HSC-k behelyezési helyén végzett elemzések (Insertion site analysis, ISA) nem mutattak dúsulást a daganathoz kapcsolt génekben vagy azok közelében. Farmakológiai, biológiai eloszlási, toxicitási és genotoxicitási vizsgálatokat végeztünk a β -thalassaemia egérmodelljében. Ebben a vizsgálatban a BB305 LVV integrációval kapcsolatos toxicitás, genotoxicitás vagy onkogenézis (tumorigénitás) esetére nem volt bizonyíték, és a β^{A-T87Q} -globin termelésével kapcsolatban sem mutatkozott toxicitás. A transzplantáció utáni BMC-k ISA-ja nem mutatott előnyös integrációt klinikailag (gamma-retrovirális vektorok esetén) kapcsolódó gének közelségében vagy azokon belül, klón dominancia vagy leukaemia mellett, és a klonális dominancia bizonyossága nem volt megfigyelhető. A további vizsgálatok humán CD34⁺ HSC-kkel, melyet immunhiányos, mieloablált egereknek adtak be, nem mutattak toxicitást, tumorigénitást vagy genotoxicitást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

Cryostor CS5
Nátrium-klorid

6.2. Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

Fagyasztva: 1 év ≤ -140 °C-nál.

Kiolvasztás után: maximum 4 óra szobahőmérsékleten (20 °C-25 °C).

6.4. Különleges tárolási előírások

Tárolja a folyékony nitrogén gőzfázisában, ≤ -140 °C-on a kiolvasztásig és alkalmazásig.

Tartsa az infúziós tasak(ok)at a fém kazettá(k)ban.

Ne fagyassza vissza kiolvasztás után.

6.5. Csomagolás típusa és kiserelése

20 ml fluorozott etilén-propilén infúziós tasak(ok), amelyek mindegyike egy átlátszó tasakba van csomagolva egy fém kazetta belsejében.

A Zynteglo-t a gyártótól az infúziós központ raktárába egy krioszállító dobozban szállítják, amely több fém kazettát tartalmazhat egyetlen beteg számára. Minden fém kazetta egy infúziós tasakot tartalmaz Zynteglo-val. Egy beteghez több infúziós tasak is tartozhat.

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A besugárzás a termék inaktiválásához vezethet.

A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések

- Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. A Zynteglo-t kezelő egészségügyi szakembereknek a vérkészítmények kezelésére vonatkozó standard óvintézkedéseket kell alkalmazniuk (beleértve a kesztyű, a védőruházat és a szemvédő viselését), a fertőző betegségek lehetséges átvitelének elkerülése érdekében.

Az infúzió előkészítése

- Távolítson el minden fémkazettát a folyékony nitrogénnel hűtött tartályból, és távolítson el minden infúziós tasakot a fémkazettából.
- Ellenőrizze, hogy Zynteglo van-e az infúziós tasak(ok)ra nyomtatva.
- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Zynteglo infúziós tasak(ok)on található egyedi azonosító adatokkal. Ne fecskendezze be a Zynteglót, ha az infúziós tasakon lévő betegspecifikus címkén szereplő információk nem egyeznek meg a tervezett beteggel.
- Az összes Zynteglo infúziós tasakot figyelembe véve ellenőrizzen minden egyes infúziós tasakot, hogy a lejárat ideje a mellékelt táblázatban található információk alapján lejárat időn belüli-e.
- Mindegyik infúziós tasakot meg kell vizsgálni, hogy ép-e, a kiolvasztás és infúzió előtt. Ha egy infúziós tasak sérült, kövesse a helyi előírásokat és azonnal értesítse a bluebird bio-t.

Kiolvasztás és beadás

- Olvassa ki az infúziós tasakot 37 °C-on vízfürdőn vagy száraz fürdőben. Minden infúziós tasak kiolvasztása körülbelül 2-4 percet vesz igénybe. Ne olvassa túl sokáig a gyógyszert. Ne hagyja a gyógyszert felügyelet nélkül, és ne merítse a víz alá az infúziós portokat, ha vízfürdőben olvasztja ki.
- A kiolvasztást követően az infúziós tasak masszírozásával óvatosan keverje össze a gyógyszert, amíg az összes tartalom egyenletesen el nem oszlik. Nyissa ki az infúziós tasak steril csatlakozóját úgy, hogy lehúzza a védőcsomagolást, amely lefedi a portot.
- Nyissa ki az infúziós tasakot, és indítsa el az infúziót a beadás helyén a sejterápiás készítmények beadására vonatkozó szokásos eljárások szerint. Ne használjon vezetékbe épített vérszűrőt vagy infúziós pumpát.
- Ne vegyen mintát, ne változtassa meg és ne sugarazza a gyógyszert.
- Az egyes Zynteglo infúziós tasakok tartalmát intravénás infúzióban, 30 percnél rövidebb idő alatt kell beadni. Abban az esetben, ha egynél több infúziós tasak van, adja be mindegyik infúziós tasak tartalmát teljesen, mielőtt kiolvasztaná a következő tasakot és elkezdene annak a beadását.
- A Zynteglo infúziót a lehető leghamarabb – és legfeljebb 4 órával a kiolvasztás után – kell beadni. Az összes infúziós zsákban maradt Zynteglo-t és az ahhoz kapcsolódó csöveket öblítse át legalább 50 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal, hogy a lehető legtöbb sejtet juttassák a betegbe.

A gyógyszer ártalmatlanításával kapcsolatos óvintézkedések

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszerek vagy hulladékanyagok esetében az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi iránymutatásokat kell követni. Minden olyan anyagot, amely a Zynteglo-val érintkezett (szilárd és folyékony hulladék), az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően, potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1367/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. május 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. április 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

Részletes információ a gyógyszerről az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu> <, és a(z) {MS Ügynökség neve (link)} honlapján>.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NÉMETORSZÁG

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NÉMETORSZÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilancia tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Zynteglo minden tagállamban történő forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az oktatási és ellenőrzött forgalmazási program tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs médiát, a terjesztési módokat és a program bármely más aspektusát az illetékes országos hatósággal.

Az oktatási és ellenőrzött forgalmazási program célja a Zynteglo biztonságos használatára vonatkozó információk biztosítása.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Zynteglo-t forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember és beteg, aki részt vesz a Zynteglo felírásában, kiadásában és/vagy felhasználásában, hozzáférjen a következő oktatási csomaghoz, amelyet szakmai szervezeteken keresztül terjesztenek:

- Orvosoknak szóló oktatási anyag
- Beteginformációs csomag
- **Az orvosoknak szóló oktatási anyagnak** tartalmaznia kell:
 - Alkalmazási előírás
 - Tájékoztató egészségügyi szakembereknek
 - Tájékoztató a kezelésről és alkalmazásról
- **A tájékoztató egészségügyi szakembereknek** dokumentumnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
 - A mobilizációs szerek és a myeloablatív kondicionáló szer figyelmeztetései és óvintézkedéseit.
 - A myeloablatív kondicionálást követően a rosszindulatú daganatos megbetegedés megnövekedett kockázatát kifejezetten meg kell említeni és el kell magyarázni a betegeknek.
 - A klinikai vizsgálatokban a Zynteglo-kezelést késleltetett thrombocyta-megtapadással társították. Nem figyeltek meg korrelációt a vérzéses nemkívánatos hatások (AE-k) előfordulási gyakorisága és a thrombocyta megtapadásának ideje között. A thrombocytopenia vérzéses következményeivel kapcsolatos óvintézkedéseket meg kell tenni. A betegek figyelmét fel kell hívni a nem könnyen azonosítható vérzéses események kockázatára, például a belső vérzésre.
 - A Zynteglo-kezelést elméletileg a beültetési mutagenézis kockázatával társítják, ami potenciálisan malignitáshoz vezethet. Minden beteget figyelmeztetni kell a myelodysplasia, leukaemia és lymphoma jeleire, és ha ilyen jelek vannak, azonnal forduljon orvoshoz.
 - A Zynteglo előállításához szükséges aferézis-anyag elfogadásához HIV-negatív szerológiai lelet szükséges.
 - A génterápiára adott válasz elvesztésének potenciális kockázata a transzfúzió függetlenségének elvesztéséhez vagy a transzfúziós igények növekedéséhez vezethet azok számára, akik nem jutottak el a transzfúzió függetlenségéhez.
 - Minden betegnek legalább évente ellenőriznie kell a teljes vérképet és az össz. hemoglobinszintet a myelodysplasia/leukaemia/lymphoma monitorozása és a hatékonyság fenntartása érdekében.
 - A Zynteglo-kezelés rövid távú potenciális kockázata az átültetés kudarcát jelenti, amelyet a „rescue” sejtek beadásával kell kezelni.

- Szükséges elmagyarázni, hogy a betegek biztosan megértsék a következőket:
 - a Zynteglo-val történő kezelés lehetséges kockázatai
 - a myelodysplasia/leukaemia/lymphoma tünetei és mit kell tenni, ha ezeket tapasztalják
 - a beteg útmutatójának tartalma
 - a betegkártya hordozásának szükségessége és bemutatása minden egészségügyi szakember számára
 - gyógyszernyilvántartásba kerülés
- A nyilvántartás hatóköre és a betegek bekerülésének módja
- **A tájékoztató a kezelésről és alkalmazásról** dokumentumnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
 - Utasítások a Zynteglo érkeztetésére és tárolására, valamint a Zynteglo beadása előtti ellenőrzésre
 - Utasítások a Zynteglo felolvasztására
 - Utasítások a védőfelszerelésekről és a kiömlések kezeléséről.
- **A beteg információs csomagnak** tartalmaznia kell:
 - Betegtájékoztató
 - Beteg/gondozói útmutató
 - Betegkártya
- **A beteg/gondozói útmutatónak** a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
 - A Zynteglo-kezelést elméletileg a malignitás kialakulásának kockázatával társítják. A myelodysplasia, leukaemia és lymphoma jelei és a sürgős orvosi ellátás igénylése, ha ezeket a jeleket észleli.
 - A betegkártya és annak szükségessége, hogy hordozzák magukkal, és tájékoztassák az egészségügyi szakembereket arról, hogy a Zynteglo-kezelésben részesültek.
 - A génterápiára adott válasz elvesztésének potenciális kockázata a transzfúzió függetlenségének elvesztéséhez vagy a transzfúziós igények növekedéséhez vezethet azok számára, akik nem jutottak el a transzfúzió függetlenségéhez.
 - Az évente legalább egyszeri ellenőrzés fontossága.
 - A Zynteglo-kezelés a késleltetett thrombocyta-beültetés kockázatával jár, ami fokozott vérzési hajlamhoz vezethet.
 - A vérzés jelei és tünetei, valamint az orvos értesítésének szükségessége, ha a szokatlan vagy hosszantartó vérzés jeleit vagy bármely más releváns jelet észlel.
 - Gyógyszernyilvántartásba kerülés
- **A betegkártyának** a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
 - Tájékoztató a thrombocyta-beültetés késleltetésének kockázatáról, ami vérzésekhez vezethet, és az elméleti kockázatokról.
 - Nyilatkozat arról, hogy a beteget génterápiával kezelték, és nem adományozhat vért, szervet, szövetet vagy sejteket.
 - Nyilatkozat arról, hogy a beteget a Zynteglo-val kezelték, beleértve a LOT-számot és a kezelési dátumot.
 - A nemkívánatos hatások bejelentésének részletei.
 - Tájékoztató bizonyos kereskedelmi HIV-tesztek hamis pozitivitásának lehetőségéről a Zynteglo miatt.
 - Kapcsolattartási adatok, ahol az egészségügyi szakember további információkat kaphat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Zynteglo-t forgalomba hozzák, felállít egy rendszert, amely a rutinszerű kockázatsökkentő

intézkedések által biztosított ellenőrzési szinten túl a Zyngleto terjesztésének kontrollálására irányul. A következő előírásoknak meg kell felelniük a termék felírása, gyártása, kiadása és felhasználása előtt:

- A Zynteglo csak a bluebird biológiailag minősített kezelőközpontokon keresztül lesz elérhető a beteg sejtjeinek és a gyártott gyógyszerek nyomon követhetőségének biztosítása érdekében a kezelő kórház és a gyártóhely között. A kezelési központok kiválasztását az országos egészségügyi hatóságokkal együttműködve kell elvégezni.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az elfogadási kritériumok megfelelőségének további megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának újra kell értékelnie az erősségvizsgálatokhoz kapcsolódó tulajdonságok elfogadási kritériumait az időszakosan felszabadított adatok és a klinikai eredmények alapján, 20, kereskedelmi forgalomban lévő adagokkal kezelt beteg 6 hónapos nyomonkövetése után.	Időközi jelentés: az évenkénti megújítás alkalmával 20 kezelt beteg 6 hónapos nyomonkövetése után
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): Annak érdekében, hogy a Zynteglo hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a transzfúzió-dependens β -thalassaemia (TDT) 12 évesnél idősebb és β^0/β^0 genotípussal nem rendelkező betegeknél tovább jellemezze és kontextusba helyezze, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az eredményeket el kell végeznie és be kell nyújtania egy vizsgálat eredményeit, mely egy terméknyilvántartás (REG-501) és a HLA-val egyeztetett allogén HSCT-vel kezelt betegekről európai nyilvántartásból származó adatok összehasonlító csoportként használt adatain alapul.	Protokoll benyújtása: 2020. december Időközi eredmények: - az évenkénti megújítás alkalmával - 2024. dec. - 2034. dec. Végső eredmények: 2039. 4. negyedév

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania:

Leírás	Lejárat napja
Annak érdekében, hogy a Zynteglo hatásosságát és biztonságosságát 12 évesnél idősebb, a transzfúziódependens β -thalassaemiában szenvedő (TDT) betegeknél megerősítsék, akiknek nincs β^0/β^0 genotípusa, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a HGB-207 vizsgálatra vonatkozó időközi és végleges adatokat.	Időközi eredmények: az évenkénti megújítás alkalmával Végző eredmények: 2021. december
Annak érdekében, hogy a Zynteglo hatásosságát és biztonságosságát 12 évesnél idősebb, a transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő (TDT) betegeknél megerősítsék, akiknek nincs β^0/β^0 genotípusa, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a HGB-212 vizsgálatra vonatkozó időközi és végleges adatokat.	Időközi eredmények: az évenkénti megújítás alkalmával Végző eredmények: 2021. december
Annak érdekében, hogy a Zynteglo hatásosságát és biztonságosságát 12 évesnél idősebb, a transzfúzió-dependens β -thalassaemiában szenvedő (TDT) betegeknél megerősítsék, akiknek nincs β^0/β^0 genotípusa, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az LTF-303 vizsgálatra vonatkozó időközi és az 5 éves nyomonkövetési adatokat.	Időközi eredmények: az évenkénti megújítás alkalmával Végző eredmények: 2024. december

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK – FÉM KAZETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ sejt/ml diszperzió infúzióhoz
(betibeglogen-autotemcel)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Genetikailag módosított, autológ CD34⁺sejtekkel gazdagított sejtpopuláció, amely haemopoeticus őssejteket (HSC) tartalmaz, amelyek a β^{A-T87Q}-globin gént kódoló lentivirus vektorral (LVV) transzdukáltak és 1,2-20 × 10⁶ sejt/ml erősségű.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Cryostor CS5-öt és nátrium-kloridot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzióhoz

20 ml

Lásd a „Tétel (Lot) információs lapot” az infúziós tasakok és CD34⁺ sejt/kg adott betegre vonatkozó értékeiért.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tárolja a folyékony nitrogén gőzfázisában, –140 °C-on a kiolvasztásig és alkalmazásig. Tartsa az infúziós tasak(ok)at a fém kazettá(k)ban. Ha kiolvadt, ne fagyassza le újra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. A fel nem használt az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

bluebird bio (Netherlands) BV
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Hollandia
Tel.: +31 (0) 303 100 450
e-mail: medinfo@bluebirdbio.com

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1367/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Betegazonosító:
COI azonosító:
Vezetéknév:
Utónév:
Születési idő:
DIN:
Gy.sz.:
Tasakazonosító:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ sejt/ml diszperzió infúzióhoz
(betibeglogen-autotemcel)
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Betegazonosító:
COI azonosító:
Vezetéknév
Utónév:
Születési idő:
DIN:
Gy.sz.:
Tasakazonosító:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Lásd: Tétel információs lap az infúziós tasakok és CD34⁺ sejtek/kg betegre vonatkozó értékeiért.
20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

A TÉTEL INFORMÁCIÓS LAPON FELTÜNTETENDŐ ADATOK, MELYET AZ ADOTT BETEGHEZ TARTOZÓ MINDEN EGYES SZÁLLÍTMÁNY TARTALMAZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ sejt/ml diszperzió infúzióhoz
(betibeglogen-autotemcel)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Zynteglo genetikailag módosított autológ CD34⁺sejteket gazdagított sejtpopuláció, amely haemopoeticus őssejteket (HSC) tartalmaz, amelyek a β^{A-T87Q} -globin gént kódoló lentivirus vektorral (LVV) transzdukáltak.

3. DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Név (vezetéknév, utónév):

Születési dátum (NN/HH/ÉÉÉÉ):

Testtömeg az első mintavételkor (kg):

Betegazonosító:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA, LEJÁRATI IDŐ

A SZÁLLÍTOTT TÉTEL(EK) ADATAI

A következő tétel(ek)e)t gyártották és szállították a szállítmányban:

Tételszám/ COI azonosító	DIN (Minden mintavétel nél)	Az infúziós tasakok száma	Tasakazonos ító (Infúziós tasakonként)	Erősség ($\times 10^6$ sejt/ml)	CD34 ⁺ sejtek ($\times 10^6$ CD34 ⁺ sejtek)	Lejárat idő (NN/HH/ÉÉ ÉÉ)

5. A GYÓGYSZER ADAGJA

Az infúziós tasakok összes száma: ____

Dózis: $\{N,N\} \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg

A Zynteglo ajánlott legkisebb adgja $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg. Klinikai vizsgálatokban akár 20×10^6 CD34⁺ sejt/kg dózist is beadtak.

6. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES
--

ŐRIZZE MEG EZT A DOKUMENTUMOT, ÉS KÉSZÍTSE ELŐ, HOGY A ZYNTÉGLO-INFÚZIÓ ALKLAMAZÁSAKOR HOZZÁFÉRHETŐ LEGYEN.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag autológ alkalmazásra.

7. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

TÁROLÁSI ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁSOK

Tárolja a folyékony nitrogén gőzfázisában, –140 °C-on a kiolvasztásig és alkalmazásig. Tartsa az infúziós tasako(ka)t a fém kazettá(k)ban. Ha kiolvadt, ne fagyassza le újra.

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell ártalmatlanítani.

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA ÉS SZÁMA

bluebird bio (Netherlands) BV
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Hollandia
e-mail: medinfo@bluebirdbio.com

10. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/19/1367/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a betegvagy gondozó számára

Zynteglo 1,2-20 × 10⁶ sejt / ml diszperziós infúzióhoz

betibeglogen-autotemcel

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti használni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Kap majd egy **Betegkártyát**, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyeket a Zynteglo-kezeléséről tudnia kell. A betegkártyáját mindig magánál kell tartani és megmutatni az orvosnak vagy nővérnek, amikor ambuláns vagy kórházi ellátásban részesül.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Olvassa el figyelmesen a betegkártyát, és kövesse a rajta található utasításokat.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynteglo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zynteglo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell beadni aZynteglo-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell tárolni Zynteglo-t
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynteglo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zynteglo-t legalább 12 éves betegeknél a transzfúziófüggő béta-talasszémia (TDT) – gyakran béta-talasszémia major néven említett – súlyos genetikai betegség kezelésére alkalmazzák. Az ilyen betegségben szenvedő emberek nem képesek elég hemoglobint előállítani, vagyis azt a fehérjét, ami a vérben az oxigént szállítja. Közelebbről, a TDT-ben szenvedők szervezete egy génhiba miatt nem állít elő megfelelő mennyiséget a hemoglobin molekula béta-globinnak nevezett részéből. Ezen hiba miatt a TDT-ben szenvedő emberek vérszegények (anémiasok) és gyakori vérátömlesztésre van szükségük az életben maradáshoz.

A Zynteglo olyan típusú gyógyszer, amelyet génterápiának neveznek. Ez kifejezetten az adott beteg számára készült, a beteg saját véréből származó (más néven autológ) őssejtjeinek felhasználásával. A Zynteglo úgy működik, hogy a béta-globin gén funkcionális példányait hozzáadja ezekhez a sejtekhez, hogy a beteg elegendő béta-globint állítson elő az összehemoglobinszint növelése, az anémia javítása érdekében, és több oxigént szállítson a szervezetében. Ez csökkenti vagy megszünteti a vérátömlesztések szükségességét.

2. Tudnivalók a Zynteglo alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Zynteglo-t, ha Ön:

- allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely összetevőjére
- terhes vagy szoptat
- korábban már részesült vérbeli őssejtek felhasználásával génterápiában
- allergiás a gyógyszer bármely összetevőjére, amelyet a mobilizáláshoz és a kemoterápiához kap majd (lásd 3. pont).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zynteglo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Zynteglo-kezelés előtt mobilizációs és kemoterápiás gyógyszernek nevezett gyógyszereket fog kapni (további információért ezekről a gyógyszerekről és lehetséges mellékhatásaikról, lásd a 3. és 4. pontot).

A Zynteglo-kezelés előtt orvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a szíve és a mája megfelelően működik-e, így biztonságosan kezelhető-e Zynteglo-val.

A Zynteglo kifejezetten az Ön számára készült, az Ön saját vér-őssejtjeinek felhasználásával.

Miután a Zynteglo-val kezelték, a jövőben nem adhat vért, szerveket vagy szöveteket. Ennek oka, hogy a Zynteglo génterápiás gyógyszer.

Az új gén hozzáadása a vér-őssejtek DNS-éhez elméletileg mielodiszpláziát, leukémiát vagy limfómát okozhat, bár a TDT-ben szenvedő betegeknel a Zynteglo-val végzett klinikai vizsgálatokban egyetlen betegnél sem alakult ki mielodiszplázia, leukémia vagy limfóma. A Zynteglo-kezelést követően felkérjük Önt az adatbázisba való bekerülésre legalább 15 évre, hogy jobban tisztázni lehessen a Zynteglo hosszú távú hatásait. A Zynteglo-kezelést követő hosszú távú követés során orvosa évente legalább egyszer ellenőrizni fogja a mielodiszplázia, leukémia vagy a limfóma jeleit.

A Zynteglo-t olyan humán immundeficiencia vírus (HIV) -részek felhasználásával állítják elő, amelyeket megváltoztattak, így nem okozhatnak HIV-fertőzést. A módosított vírust a működőképes béta-globin gén vér-őssejtekbe való bejuttatására használják. Bár ezt a gyógyszert alkalmazva Ön nem lesz HIV-fertőzött, a Zynteglo jelenléte a vérben hamis pozitív HIV-teszt-eredményt okozhat néhány olyan kereskedelemben kapható teszt esetében, amelyek a HIV azon darabját ismerik fel, amelyet a Zynteglo készítésére használtak. Ha a kezelés után pozitív lesz a HIV-tesztje, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A Zynteglo beadása előtt kemoterápiában részesül a csontvelő eltávolítása céljából. Ha a Zynteglo-t nem lehet kemoterápia után beadni, vagy ha a módosított őssejteket nem fogadja be a szervezete, akkor a kezelőorvosa beadhatja a saját eredeti csere vérőssejtjeit, amelyeket a kezelés megkezdése előtt vettek le és tároltak (lásd még a 3. pontot, Hogyan kell alkalmazni a Zynteglo-t).

Miután a Zynteglo-t megkapta, alacsony lehet a vérlemezkék száma a vérében. Ez azt jelenti, hogy a vére esetleg nem képes normálisan megalvadni, és lehet, hogy hajlamos lesz a vérzésre. Ha az alábbiak valamelyikét észleli, orvoshoz kell fordulni:

- ha a fejét beüti vagy fejsérülést szenved
- ha olyan tüneteket észlel, amelyek oka akár belső vérzés is lehet, például a szokatlan gyomor- vagy hátfájás, vagy súlyos fejfájás

- ha rendellenes véraláfutásokat vagy vérzést észlel (pl. sérülések nélküli véraláfutás, vér a vizeletben, székletben, hányadékban vagy vérköhögés).

Kezelőorvosa elmondja majd Önnek, amikor a vérlemezék száma normális szintre emelkedett.

Egyéb gyógyszerek és a Zynteglo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedjen hidroxüreát (vérképzőszervi betegségekre adott gyógyszert) vagy bármely HIV-fertőzésre szedett gyógyszert, legalább egy hónappal a mobilizálás előtt kezdve, egészen addig, amíg el nem telik legalább 7 nap a Zynteglo-infúzió után (lásd még a 3. pontot, Hogyan kell alkalmazni a Zynteglo-t).

A Zynteglo infúziója előtti kemoterápia megkezdése előtt 7 nappal le kell állítani a vas eltávolításához szükséges gyógyszereket (ún. kelátképző szerek: deferoxamin, deferipron és/vagy deferazirox) (lásd 3. pont, Hogyan kell alkalmazni a Zynteglo-t). Kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt, hogy szükséges-e és mikor szükséges újra szedni ezeket a gyógyszereket a Zynteglo-infúzió után.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen védőoltást kell kapnia.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön nő, akkor a mobilizálás megkezdése előtt, a kemoterápia megkezdése előtt, továbbá a Zynteglo-kezelés előtt terhességi tesztet kell végezni annak megerősítése érdekében, hogy Ön nem terhes.

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, és a nemzőképes férfiaknak megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, már a vér-összetevők levétele előtt kezdve, a Zynteglo adását követően legalább 6 hónapig. A megbízható fogamzásgátló módszerek közé tartozik a méhen belüli eszköz vagy a szájon át szedhető fogamzásgátló és óvszer kombinációja.

A Zynteglo-ból hozzáadott gént nem adja tovább a jövőbeli gyermekeinek. Gyermekeinél továbbra is fennáll annak kockázata, hogy öröklik Öntől az eredeti béta-globin gént.

Ha szoptat, nem kaphatja a Zynteglo-t. Nem ismert, hogy a Zynteglo összetevői bejutnak-e az anyatejbe.

Lehetséges, hogy a kemoterápiás kezelés után már nem eshet teherbe vagy nemzhet gyermeket. Ha gyermeket szeretne, beszéljen orvosával a kezelés előtt. A lehetőségek magukban foglalhatják szövetbankban tárolásra szánt reprodukzív anyag későbbi felhasználását. A férfiak számára ez lehet sperma vagy hereszövet. Nők esetében ez lehet petesejt (oocita) vagy petefészekszövet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zynteglo nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mobilizációs és kemoterápiás készítmények azonban szédülést és ájulást okozhatnak. Ha szédül, fáradt vagy nem érzi jól magát, kerülje a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 391-1564 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz adagonként. Ez a felnőtt javasolt napi étrend nátriumtartalmának 20-78%-a.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zynteglo-t

A Zynteglo-t cseppinfúzióval vénába adják. Kizárólag szakintézményben alkalmazható, és csak olyan orvos adhatja be, akik jártas a TDT-s betegek kezelésében, csontvelő-átültetésben és genterápiás készítmények használatában.

A Zynteglo csak akkor állítható elő, ha a vérből elegendő mennyiségű vörösesjt gyűlik össze (CD34⁺ vörösesjtek). Körülbelül 2 hónappal a Zynteglo-kezelés előtt Önnek olyan mobilizációs gyógyszert adnak, amely a vér őssejtjeit a csontvelőből a véráramba viszi (mobilizáció). Ezután a vörösesjteket egy olyan géppel lehet begyűjteni, amely elválasztja a vér egyes összetevőit (aferezis). A Zynteglo előállításához és a biztonsági sejtek tárolásához – arra az esetre, ha a Zynteglo nem adható vagy nem működik – szükséges mennyiségű vörösesjt begyűjtéséhez több mint 1 napra is szüksége lehet.

A Zynteglo-kezelés előtt, alatt és után

Mikor	Mi történik	Miért
Körülbelül 2 hónappal a Zynteglo-infúzió előtt	Mobilizációs gyógyszert adnak	A vörösesjtek átvitelére a csontvelőből a vérbe.
Körülbelül 2 hónappal a Zynteglo-infúzió előtt	A vörösesjteket begyűjtik	A Zynteglo előállításához, és biztonsági sejtek raktározásához, szükség esetére.
Legalább 6 nappal a Zynteglo-infúzió előtt	Kemoterápiás gyógyszert adnak, 4 napig, kórházban	Hogy a csontvelőt előkészítsék a Zynteglo-kezeléshez.
A Zynteglo-kezeléskezdeté	A Zynteglo-t cseppinfúzió formájában adják be egy vénába. Ez kórházban történik, és minden infúziós tasakonként kevesebb, mint 30 percig tart. A tasakok száma betegenként eltérő.	Hogy a béta-globin működő formáját tartalmazó őssejteket bejuttassák a csontvelőbe.
A Zynteglo-infúzió után	Körülbelül 3-6 hétig kell kórházban maradnia.	Hogy felgyógyuljon és meg tudják figyelni, amíg az orvos meggyőződik arról, hogy biztonságos a kórház elhagyása.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Zynteglo-val végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt néhány mellékhatás a mobilizáláshoz és a vér-őssejtek begyűjtéséhez, illetve a csontvelő Zynteglo-kezelésre történő előkészítéséhez használt kemoterápiás gyógyszerhez kapcsolódik.

Beszéljen orvosával a mobilizációs gyógyszerek és a kemoterápiás gyógyszer lehetséges mellékhatásairól. Olvassa el azon gyógyszerek betegtájékoztatóit is.

Mobilizáció és a vér-őssejtek begyűjtése

E mellékhatások többsége a mobilizációs és vér-őssejtek gyűjtése alatt vagy után néhány napon belül jelentkezik, de később is előfordulhatnak. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a mellékhatások súlyosak vagy erősek lesznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony vérlemezkeszám, ami csökkentheti a vér alvadási képességét
- csontfájdalom
- zsibbadás és fájdalom a kezekben és lábakban
- émelygés (hányinger)
- fejfájás
- alacsony kalciumszint a vérben

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés
- alacsony oxigénszint a vérben
- alacsony vérnyomás
- hasi fájdalom
- hátfájás
- csont- vagy izomfájdalom
- mellkasi fájdalom vagy diszkomfortérzés
- egyéb fájdalom
- nyugtalanság
- rendellenes vérvételi laboratóriumi eredmények (a magnézium- és a káliumszint csökkenése a vérben, túl sok citrát a vérben, vagy a fehérvérsejtek számának növekedése)
- rendellenes szívritmus
- véraláfutás, vérzés vagy fájdalom a katéter vagy az injekció helyén
- az injekció beadásának helyén fellépő reakció
- véraláfutás
- szédülés, fáradtság
- kellemetlen érzés a fejben
- túlzott verejtékezés
- influenzaszerű betegség
- ajakduzzanat
- a kéz vagy láb, vagy száj bizsergése vagy zsibbadása
- láz
- kiütés
- megnagyobbodott lép, ami fájdalmat okozhat a gyomortájon vagy bal vállban
- hányás

Kemoterápiás gyógyszer

Azonnal értesítse orvosát, ha a kemoterápiás kezelés után az alábbi mellékhatások valamelyikét észleli. Ezek általában a kemoterápiás gyógyszer alkalmazását követő első néhány napban fordulnak elő, de sokkal később is kialakulhatnak.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Fájdalom a has jobb felső részén a bordák alatt, a szem vagy a bőr sárgulása, gyors súlygyarapodás, a karok, a lábak és a has duzzanata, valamint légzési nehézségek. Ezek a a veno-okklúziós betegségnek nevezett, súlyos májbetegség jelei lehetnek.
- A vér megalvasadásának elhúzódása vagy vérzés sérülés nélkül, például orrvérzés, fogínyvérzés vagy hüvelyi vérzés.

Más lehetséges mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a mellékhatások súlyosak vagy erősek lesznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a vörös- és fehérvérsejtek alacsony szintje, néha lázzal
- bizonyos enzimek szintjének növekedése a vérben, ami májproblémákra utalhat
- alacsony vérlemezkeszám, ami csökkentheti a vér alvadási képességét
- szokatlan hajhullás vagy -elvékonyodás
- gyomorfájdalom, székrekedés, hasmenés
- émelygés (hányinger), hányás
- láz
- fájdalom a szájban
- torokgyulladás
- sötét foltok a bőrön
- fájdalom a végbél területén
- alvásproblémák
- csökkent étvágy
- fejfájás
- fáradtság
- viszkető bőr
- fájdalom és duzzanat az emésztőrendszer nyálkahártyáján, a szájüregtől a végbélnyílásig bárhol

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- életveszélyes gyulladásos reakció fertőzésre, alacsony fehérvérsejtszámmal
- szívelégtelenség
- fertőzések, melyektől melegérzete lehet, fázhat vagy izzadhat
- szövetszaporulat a tüdőben
- megnagyobbodott has
- megnagyobbodott máj
- légzési nehézség
- hasi fájdalom
- vérzés vagy véraláfutás
- véres vizelet
- a szem vagy a bőr sárgasága
- kisméretű szövetszakadás a végbélnyílás vonalában
- szédülés, egyensúlyvesztés, forgó érzés
- memóriaproblémák
- szorongás
- pozitív Aspergillus-tenyésztési lelet (gomba okozta tüdőbetegség)
- változások és rendellenességek a szívritmusban
- a hát, a csontok, a bőr, a végtagok, a végbélnyílás vagy az izmok fájdalma
- gyomorégés
- a hüvely gombás fertőzése
- epehólyag-gyulladás
- epekő
- köhögés
- rendellenes ízérzékelés vagy az ízérzékelés elvesztése
- nyelési nehézség
- az arc duzzanata
- megfázásérzés
- felesleges víz a szervezetben
- hajhagymák gyulladása vagy fertőzése

- a kilégzett levegő kiáramlásának lassulása
- diszkomfortérzés a gyomorban hányingerrel és hányással
- emésztőrendszeri gyulladás
- ínybetegség
- aranyér
- csuklás
- alacsony vérnyomás
- alacsony testhőmérséklet
- alacsony oxigénszint a vérben
- fájdalom a szájban, a torokban vagy a gégében (hangrés)
- energiátlanság
- rendszertelen menstruáció
- a petefészkek vagy a herék működésének kiesése vagy csökkenése
- korai menopauza
- bőr alatti vérzés miatti foltok a bőrön
- elszíneződött, foltos vagy a szokásosnál sötétebb vagy világosabb bőr
- folyadék a tüdőben vagy a tüdő körül
- hõhullámok
- gyakoribb vizelés
- száraz, viszketõ bőr
- száraz ajkak
- kiütések, néha sebbel vagy gennyképzõdéssel
- gyulladt bőrelváltozások
- bőrabrázió/karcolás
- verejtékmirigy rendellenesség
- transzfúziós reakció
- testsúlycsökkenés
- rendellenes májműködési érvizsgálati eredmények
- a hemoglobin koncentrációjának növekedése a sejtekben
- a magnézium, a kalcium, a kálium, a foszfát, az albumin, a fehérje, a nátrium szintjének megváltozása a vérben
- gyulladásra utaló érvizsgálati eredmények
- felesleges sav a szervezetben, amelyet a vesék nem távolítanak el
- fehérvérsejtek számának növekedése vagy csökkenése
- az éretlen (nem teljesen fejlett) vörösvértestek alacsony száma
- a női hormonok koncentrációjának növekedése
- csökkent tesztoszteronszint

Zynteglo

A legtöbb mellékhatás a Zynteglo-kezelés alatt vagy után néhány napon belül jelentkezik, de később is előfordulhatnak. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a mellékhatások súlyosak vagy erősek lesznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- gyomorfájdalom

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- alacsony vérlemezkeszám, ami csökkentheti a vér alvadási képességét
- alacsony fehérvérsejtszám
- légszomj
- mellkasi fájdalom nem szívprobléma miatt

- kipirulás (bőrpír és melegség)
- lábfájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zynteglo- t tárolni?

Ez az információ kizárólag az orvosoknak szól.

Mivel ezt a gyógyszert szakképzett orvos adja, ő felel a gyógyszer helyes tárolásáért a használat előtt és alatt, valamint a megfelelő megsemmisítésért is.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

$\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó, legfeljebb egy évig. Ne olvassza ki a terméket, amíg az használatra nem kész. Miután kiolvadt, tárolja szobahőmérsékleten ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) és 4 órán belül használja fel.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított vörösejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszerek esetében az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi vonatkozó iránymutatásokat kell követni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zynteglo

- A Zynteglo hatóanyaga a saját vörösejtjeiből áll, amelyek a béta-globin gén funkcionális példányait tartalmazzák, melyeket a vérben mérhetünk. A koncentráció $1,2\text{-}20 \times 10^6$ CD34⁺ sejt (vér-össejtek) milliliterenként.
- Egyéb összetevők: a fagyasztott sejtek tartósítására használt oldat és nátrium-klorid. A nátriumtartalmat lásd a 2. pontban.

Milyen a Zynteglo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zynteglo tiszta vagy enyhén zavaros, színtelen vagy sárga, vagy rózsaszínű sejtdiszperzió, amely egy vagy több átlátszó, infúziós tasakban van, amely mindegyik egy zárt fém tartályban található átlátszó tasakba van csomagolva.

Minden infúziós tasakra és minden fém tartályra rányomtatják az Ön nevét és születési dátumát, valamint a kódolt betegazonosítót.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

bluebird bio (Netherlands) BV
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Hollandia
medinfo@bluebirdbio.com

Gyártó

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Deutschland

bluebird bio (Germany) GmbH
Tel: +49 (0) 893 803 7456 (0800 181 0702)

Italia

bluebird bio (Italy) Srl
Tel: +39 029 475 9755 (800 728 026)

Ελλάδα/ Κύπρος

bluebird bio Greece Single Member L.L.C.
Τηλ: +30 21 0300 5938

Nederland

bluebird bio (Netherlands) BV
Tel: +31 (0) 303 100 450

France

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

United Kingdom

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

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

bluebird bio (Netherlands) BV
Tél/Tel/Тел/Tlf/Simi/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ/HH}>

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Részletes információ a gyógyszerről az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu> <, és a(z) {MS Ügynökség neve (link)} honlapján>.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Zynteglo-t a gyártótól az infúziós központ raktárába egy krioszállító dobozban szállítják, amely több zárt fém külső kazettát tartalmazhat egyetlen beteg számára. Minden fém kazetta egy-egy Zynteglo infúziós tasakot tartalmaz. Egy beteghez több infúziós tasak is tartozhat. Az infúziós tasak(oka)t a fém kazett(ák)ban kell tartani, amíg meg nem kezdik a kiolvasztást és felhasználást.

Ellenőrizze, hogy Zynteglo van-e az infúziós tasak(ok)ra nyomtatva. A beteg személyazonosságát az infúzió beadása előtt az infúziós tasak(ok)on és a fém tartály(ok)on elhelyezett egyedi betegazonosító adatokkal kell egyeztetni. Számolja meg az összes Zynteglo-infúziós tasakot, ellenőrizzen minden egyes infúziós tasakot, hogy a lejárat ideje a mellékelt tétel információs lapon található lejárat időn belüli-e.

A kiolvasztás és beadás előtt mindegyik infúziós tasakot meg kell vizsgálni, hogy ép-e. Ha egy infúziós tasak sérült, kövesse az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi előírásokat és azonnal értesítse a bluebird bio-t.

A Zynteglo kizárólag autológ alkalmazásra készült.

A külső fém tartály óvatos eltávolítása után olvassza ki az infúziós tasakot 37 °C-on vízfürdőn vagy száraz fürdőben kb. 2-4 percig. Ne olvassza túl sokáig a gyógyszert. Ne hagyja a gyógyszert felügyelet nélkül, és ne merítse a víz alá az infúziós portokat, ha vízfürdőben olvasztja ki. A kiolvasztást követően az infúziós tasak masszírozásával óvatosan keverje össze a gyógyszert, amíg az összes tartalom egyenletesen el nem oszlik. Nyissa ki az infúziós tasak steril csatlakozóját úgy, hogy lehúzza a védőcsomagolást, amely lefedi a portot. Nyissa ki az infúziós tasakot, és indítsa el az infúziót a beadás helyén a sejterápiás készítmények beadására vonatkozó szokásos eljárások szerint. Ne használjon vezetékbe épített vérszűrőt vagy infúziós pumpát. Ne vegyen mintát, ne változtassa meg és ne sugározza be a gyógyszert.

Az egyes Zynteglo-infúziós tasakokat intravénás infúzióban, 30 percnél rövidebb idő alatt kell beadni. Ha egynél több infúziós tasak van, adja be mindegyik infúziós tasakot teljesen, mielőtt kiolvasztaná a következő tasakot és elkezdené annak a beadását.

A Zynteglo újrafagyasztása tilos. Az infúziót a lehető leghamarabb, és legfeljebb 4 órával a kiolvasztás után kell beadni.

Az infúziós tasakban és az ahhoz kapcsolódó csövekben maradó összes Zynteglo-t öblítse át legalább 50 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldattal, hogy a lehető legtöbb sejtet bejuttassák az infúzióval a betegbe.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. Az ilyen típusú anyagokra, és az emberi eredetű anyagok kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó helyi iránymutatásokat be kell tartani.

A Zynteglo-t kezelő egészségügyi szakembereknek a vérkészítmények kezelésére vonatkozó standard óvintézkedéseket kell alkalmazniuk (beleértve a kesztyűt, a védőruházat és a szemvédő viselését), a fertőző betegségek lehetséges átvitelének elkerülése érdekében.

A Zynteglo-val potenciálisan érintkezett munkafelületeket és anyagokat viricid fertőtlenítőszerrel kell szennyeződésmentesíteni a gyártó utasításai szerint.