

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skysona 2 – 30×10^6 buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Skysona (elivaldogen autotemcel) je geneticky modifikovaná o CD34⁺ buňky obohacená populace autologních buněk, která obsahuje krvetvorné kmenové buňky (HSC) transdukované *ex vivo* vektorem lentiviru (LVV) kódujícím komplementární deoxyribonukleovou kyselinu (cDNA) *ABCD1* pro lidský adrenoleukodystrofický protein (ALDP).

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Skysona specifického pro daného pacienta obsahuje elivaldogen autotemcel s populací obohacenou o geneticky modifikované autologní CD34⁺ buňky v koncentraci závislé na šarži. Konečný produkt je balen do jednoho nebo více infuzních vaků obsahujících populaci obohacenou o CD34⁺ buňky v disperzi 2 – 30×10^6 buněk/ml suspendovaných v kryoprezervačním roztoku. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 20 ml infuzní disperze.

Kvantitativní informace o léčivém přípravku, týkající se síly, CD34⁺ buněk a dávky pro konkrétního pacienta, jsou uvedeny v informačním listu šarže. Informační list šarže je vložen dovnitř víka kryopřeparky, která slouží k přepravě přípravku Skysona.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje 391 – 1564 mg sodíku (jako součást pomocné látky Cryostor CS5).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Disperze, bezbarvá až bílá až červená, včetně odstínů bílé nebo růžové, světle žluté a oranžové.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Skysona je indikován k léčbě časně mozkové adrenoleukodystrofie u pacientů mladších 18 let s genetickou mutací *ABCD1*, pro které není k dispozici sourozenský dárce krvetvorných kmenových buněk (HSC) s odpovídajícím lidským leukocytárním antigenem (HLA) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Skysona musí být podáván v kvalifikovaném léčebném centru lékařem (lékaři) se zkušenostmi s transplantací HSC a léčbou pacientů s neurologickými poruchami.

Dávkování

Léčba spočívá v podání jednorázové infuzní dávky obsahující disperzi CD34⁺ buněk v jednom nebo více infuzních vacích.

Minimální doporučená dávka přípravku Skysona je 5×10^6 CD34⁺ buněk/kg. V klinických studiích byly podávány dávky až $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg.

Mobilizace a aferéza

Pacienti musí podstoupit mobilizaci HSC následovanou aferézou za účelem získání CD34⁺ kmenových buněk, které budou použity pro výrobu léčivého přípravku (viz bod 5.1, kde je popsán mobilizační režim používaný v klinických studiích).

K výpočtu konečné dávky je třeba použít hmotnost pacienta při prvním aferetickém odběru.

Minimální cílový počet CD34⁺ buněk, které se mají odebrat, je 12×10^6 CD34⁺ buněk/kg. Pokud není minimální dávky buněk v přípravku Skysona, tj. 5×10^6 CD34⁺ buněk/kg, dosaženo po úvodní výrobě léčivého přípravku, může pacient podstoupit jeden nebo více dalších cyklů mobilizace a aferézy s odstupem nejméně 14 dnů za účelem získání více buněk pro další výrobu.

Je nutno provést odběr záložních CD34⁺ kmenových buněk, a to v množství $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg. Tyto buňky musí být odebrány pacientovi a zamrazeny před úvodním přípravným režimem a infuzí přípravku Skysona. Odběr záložních buněk může být nutný pro záchrannou léčbu, pokud: 1) dojde ke znehodnocení přípravku Skysona po zahájení přípravného režimu a před infuzí přípravku Skysona, 2) dojde k selhání primárního engraftmentu nebo 3) dojde ke ztrátě engraftmentu po infuzi přípravku Skysona (viz bod 4.4).

Přípravný režim před léčbou

Před zahájením přípravného režimu (viz bod 4.4) musí ošetřující lékař potvrdit, že léčba přípravkem Skysona je pro daného pacienta vhodná.

Před infuzí přípravku Skysona musí být podán myeloablativní přípravný režim - tzv. kondicionování (popis režimů kondicionování použitých v klinických studiích viz bod 5.1).

Přípravný režim nesmí být zahájen, dokud nebyla přijata a uložena v místě podání kompletní sada infuzních vaků obsahujících dávku přípravku Skysona a dokud není potvrzena dostupnost odebraného záložního materiálu.

Podání přípravku Skysona

Podrobnosti o podávání přípravku Skysona a zacházení s ním viz Způsob podání popsany níže a bod 6.6.

Po podání přípravku Skysona

Veškeré krevní přípravky, jejichž podání je potřebné během prvních 3 měsíců po infuzi přípravku Skysona, musí být ozářeny.

Zvláštní populace

Předchozí použití genové terapie

Přípravek Skysona nebyl hodnocen u pacientů dříve léčených některým léčivým přípravkem genové terapie. Nejsou dostupné žádné zkušenosti s léčbou pacienta více než jedním podáním přípravku Skysona.

Zhoršená funkce ledvin

Přípravek Skysona nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti mají být vyšetřeni na poruchy funkce ledvin, aby bylo zajištěno, že léčba přípravkem Skysona je pro ně vhodná. Není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Přípravek Skysona nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti mají být vyšetřeni na poruchy funkce jater, aby bylo zajištěno, že léčba přípravkem Skysona je pro ně vhodná. Není nutná úprava dávkování.

Pacientky ženského pohlaví

Bezpečnost a účinnost přípravku Skysona u pacientek ženského pohlaví nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Skysona u dětí ve věku do 3 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti séropozitivní na virus lidské imunodeficiency (HIV)

Přípravek Skysona nebyl hodnocen u pacientů s HIV-1, HIV-2, HTLV-1 a HTLV-2. Aby bylo zajištěno, že materiál z aferézy pro výrobu přípravku Skysona bude přijat, je nutný negativní sérologický test na HIV. Materiál z aferézy od pacientů s pozitivním testem na HIV nebude přijímán k výrobě přípravku Skysona.

Způsob podání

Přípravek Skysona je určen pouze k intravenóznímu podání.

Pro podrobné pokyny k přípravě, podávání, náhodné expozici a likvidaci přípravku Skysona viz bod 6.6.

Po dokončení přípravného režimu musí být pacient před infuzí přípravku Skysona minimálně 48 hodin bez léčby („washout“).

Před infuzí je nutno potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá jedinečným informacím o pacientovi uvedeným na infuzním vaku (vaciích) přípravku Skysona. Celkový počet infuzních vaků, které mají být podány, musí být rovněž potvrzen v informačním listu šarže (viz bod 4.4).

Infuze přípravku Skysona má být dokončena co možná nejdříve a ne déle než 4 hodiny po rozmrazení. Jeden infuzní vak má být podán za méně než 60 minut. V případě, že je k dispozici více než jeden infuzní vak, musí být jeden po druhém podány všechny infuzní vaky. V infuzi má být podán celý objem každého infuzního vaku.

Po infuzi přípravku Skysona mají být dodrženy standardní postupy pro léčbu pacienta s transplantací HSC.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Musí být zváženy kontraindikace podání mobilizačních přípravků a přípravků podávaných v rámci přípravného režimu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost léčivých přípravků na bázi buněk pro pokročilou terapii. Pro zajištění sledovatelnosti se má uchovávat název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta po dobu 30 let po datu expirace přípravku.

Autologní použití

Přípravek Skysona je určen výhradně k autolognímu použití a nesmí být v žádném případě podán jiným pacientům. Infuze přípravku Skysona nesmí být podána, pokud informace na štítku specifickém pro daného pacienta na infuzním vaku (vacích), informačním listu šarže a na kovové kazetě (kovových kazetách) neodpovídají údajům léčeného pacienta.

Mobilizační přípravky a přípravný režim

Musí být zvážena upozornění a opatření týkající se mobilizačních přípravků a přípravků pro přípravný režim.

Hypersenzitivní reakce

Dimethylsulfoxid (DMSO) obsažený v přípravku Skysona může způsobovat těžké hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe.

Selhání engraftmentu měřené neutrofilním engraftmentem

Léčba přípravkem Skysona zahrnuje infuzi a engraftment HSC CD34⁺ buněk, které byly geneticky modifikovány *ex vivo* s použitím lentivirového vektoru (LVV). Selhání neutrofilního engraftmentu je krátkodobé, ale potenciálně závažné riziko, které je definováno jako nedosažení 3 po sobě jdoucích absolutních počtů neutrofilů (ANC) ≥ 500 buněk/ μ l, získaných v různých dnech do 43. dne po infuzi přípravku Skysona (viz bod 5.1). U pacientů, u nichž došlo k selhání neutrofilního engraftmentu, má být podána záchranná léčba ze záložního odběru (viz bod 4.2).

Protrahované cytopenie

U pacientů se mohou objevit cytopenie přetrvávající po dobu několika měsíců po absolvování přípravného režimu a infuzi přípravku Skysona; byly hlášeny také případy pancytopenie. V klinických studiích s přípravkem Skysona se objevily cytopenie 3. nebo vyššího stupně za více než 60 dnů po infuzi u 26 % pacientů a zahrnovaly snížený počet krevních destiček (13 %), snížený počet neutrofilů (17 %) a sníženou hladinu hemoglobinu (2 %). Po 100 dnech po infuzi mělo 16 % pacientů cytopenii 3. nebo vyššího stupně, včetně sníženého počtu krevních destiček (9 %), sníženého počtu neutrofilů (11 %); žádný pacient nevykazoval sníženou hladinu hemoglobinu 3. nebo vyššího stupně (0 %). Po infuzi přípravku Skysona je třeba sledovat krevní obraz a vyšetřovat pacienty s ohledem na příznaky krvácení a infekce.

Riziko inzerční onkogeneze

V souvislosti s přípravkem Skysona nebyla zaznamenána žádná hlášení inzerční mutogeneze zprostředkované LVV vedoucí k onkogenezi, včetně myelodysplazie, leukémie nebo lymfomu. Nicméně po léčbě přípravkem Skysona existuje teoretické riziko. U některých pacientů léčených přípravkem Skysona byla pozorována klonální expanze vedoucí ke klonální predominanci bez klinického důkazu malignity.

Pacienti mají být 15 let po léčbě přípravkem Skysona minimálně jednou za rok sledováni s ohledem na výskyt myelodysplazie, leukémie nebo lymfomu (včetně vyšetření úplného krevního obrazu). Pokud je u jakéhokoli pacienta, který dostal přípravek Skysona, zjištěna myelodysplazie, leukémie nebo lymfom, mají být odebrány vzorky krve pro analýzu integračního místa.

Sérologické testování

Všichni pacienti musí být před mobilizací a aferézou vyšetřeni na HIV-1/-2, aby bylo zajištěno, že materiál z aferézy pro výrobu přípravku Skysona bude přijat (viz bod 4.2).

Užívání antiretrovirových přípravků

Pacienti nesmí užívat antiretrovirové léčivé přípravky nejméně jeden měsíc před mobilizací (viz bod 4.5). Pokud pacient potřebuje antiretrovirové přípravky na profylaxi HIV, má být léčba přípravkem Skysona odložena, včetně mobilizace a aferézy CD34⁺ buněk prostřednictvím infuze přípravku Skysona, dokud nebude možné adekvátně vyloučit infekci HIV podle místních pokynů pro testování na HIV.

Interference při sérologickém testování

Je důležité mít na paměti, že pacienti, kteří dostali přípravek Skysona, budou mít pravděpodobně pozitivní testy provedené pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) na HIV v důsledku inzerce proviru LVV, což vede k falešně pozitivnímu testu na HIV. Pacienti, kteří dostali přípravek Skysona, proto nemají být vyšetřováni na infekci HIV pomocí testu založeného na PCR.

Darování krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Skysona nesmí nikdy v budoucnosti darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny v informacích pro pacienta a také v kartě pacienta, která musí být předána pacientovi.

Po podání přípravku Skysona

Nejsou k dispozici žádné údaje ukazující účinek léčby přípravkem Skysona na nedostatečnost nadledvin související s ALD. Substituční terapie má pokračovat.

Očekává se zařazení pacientů do registru studie, kde budou sledováni za účelem lepšího porozumění dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Skysona.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 391–1 546 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 20 až 78 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacienti nesmí užívat antiretrovirové přípravky od doby nejméně jeden měsíc před mobilizací do doby, dokud není alespoň dokončena aferéza (viz bod 4.4).

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie interakcí. Neočekává se, že by přípravek Skysona vykazoval interakce se skupinou enzymů či transportérů léčivých látek cytochromu P-450 v játrech.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby nebo po léčbě přípravkem Skysona nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje během 6 týdnů před zahájením myeloablační přípravy a až do doby hematologického zotavení po léčbě přípravkem Skysona.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Nejsou dostupné dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout přesné doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Skysona. Ženy ve fertilním věku a muži, kteří mohou zplodit dítě, a jejich partnerky musí používat účinnou metodu antikoncepce (nitroděložní tělísko nebo kombinace hormonální a bariérové antikoncepce) od začátku mobilizace po dobu nejméně 6 měsíců po podání přípravku Skysona. Ohledně informací o potřebě účinné antikoncepce u pacientů, kteří podstoupili přípravný režim, je nutné si přečíst souhrn údajů o přípravku k přípravku použitému pro přípravný režim.

U žen ve fertilním věku musí být před zahájením mobilizace proveden negativní těhotenský test ze séra a znovu potvrzen před postupy kondicionování (přípravného režimu) a před podáním léčivého přípravku.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici během těhotenství.

Studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku Skysona nebyly provedeny. Přípravek Skysona se nesmí podávat během těhotenství kvůli kondicionování (viz bod 4.3). Není známo, zda může dojít k nitroděložnímu přenosu transdukovaných buněk obsažených v přípravku Skysona na plod. Je třeba poradit se s ošetřujícím lékařem o těhotenství po léčbě přípravkem Skysona.

Neexistuje žádná příležitost ke germinálnímu přenosu LVV, který kóduje *ABCD1* cDNA pro lidský ALDP po léčbě přípravkem Skysona, proto je pravděpodobnost, že potomek bude vykazovat celkovou somatickou expresi lentivirového vektoru, který kóduje *ABCD1* cDNA pro lidský ALDP, považována za zanedbatelnou.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Skysona vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinek podání přípravku Skysona matkám na jejich kojene děti nebyl dosud studován.

Přípravek Skysona nesmí být podán kojícím ženám.

Fertilita

Údaje o účinku přípravku Skysona na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Účinky na fertilitu samců a samic nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

Jsou dostupné údaje o riziku neplodnosti po použití přípravného režimu. Proto se doporučuje před léčbou zvažít kryokonzervaci spermatu nebo vajíček.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Skysona nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Je třeba vzít v úvahu účinek mobilizačních přípravků a přípravků přípravného režimu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebo provozování činností, jako je jízda na kole nebo na skateboardu.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Skysona byla hodnocena u 51 pacientů s mozkovou adrenoleukodystrofií (cerebral adrenoleukodystrophy, CALD) v rámci studií ALD-102, ALD-104 a LTF-304 (viz bod 5.1). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem přisuzovaným přípravku Skysona byla pancytopenie (3,9 %). Vzhledem k malé populaci pacientů a velikosti kohort, neposkytují nežádoucí účinky uvedené v následující tabulce úplný pohled na povahu a četnost těchto nežádoucích účinků. Informace týkající se cílových parametrů bezpečnosti používaných ve studiích jsou uvedeny v bodě 5.1.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánového systému MeDRA a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). V každé skupině jednotlivých frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle závažnosti v sestupném pořadí.

Tabulky 1, 2 a 3 jsou seznamy nežádoucích účinků přisuzovaných mobilizaci/aferéze, přípravnému režimu, resp. přípravku Skysona, které se vyskytly u pacientů s CALD v klinických studiích s přípravkem Skysona.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky přisuzované mobilizaci/aferéze

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, anémie
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie	Hypomagnezémie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy
Cévní poruchy		Hypertenze
Gastrointestinální poruchy		Zvracení, nauzea, orální parestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest kostí, bolest v končetině
Vyšetření		Snížená hladina hemoglobinu

Tabulka 2 Nežádoucí účinky přisuzované přípravnému režimu

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Pseudomonádová bakteriémie, bakteriémie, streptokoková bakteriémie, pneumonie, bakteriální infekce, infekce související se zdravotnickým prostředkem, infekční enterokolitida, virová gastroenteritida, orální kandidóza, zánět středouší, streptokoková faryngitida, infekce respiračním syncytiálním virem, rhinovirová infekce, sinusitida, kožní infekce, bakteriální infekce horních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, folikulitida, anální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie,	Bolest lymfatických uzlin

	anemie, leukopenie, lymfopenie	
Endokrinní poruchy		Insuficience nadledvin, nevhodná sekrece antidiuretického hormonu
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie, hypomagnezémie, snížená chuť k jídlu, hypofosfatémie	Hypoglykémie, zadržování tekutin, hyponatrémie
Psychiatrické poruchy		Averze, nespavost
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Ztráta senzorických funkcí, třes, hyporeflexie
Poruchy oka		Krvácení do spojivky
Srdeční poruchy		Bradykardie, sinusová tachykardie, tachykardie
Cévní poruchy	Hypertenze	Petechie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe	Hypoxie, tachypnoe, kašel, orofaryngeální bolest, rinorea
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida, zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa, nauzea	Gastritida, gastrointestinální zánět, anální fisura, proktitida, anální pruritus, dyspepsie, bolest v ústech, proktalgie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie, hyperpigmentace kůže	Pustulózní vyrážka, exfoliace kůže, plenková dermatitida, léková vyrážka, suchá kůže, hyperhidróza, svědění, vyrážka, makulopapulózní vyrážka
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie, inkontinence, inkontinence moči, dysurie, bolest močových cest
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Bolest penisu, vřed na šourku
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Otok obličeje, zánět sliznic, únava
Vyšetření	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Pozitivní vyšetření na okultní krvácení, pozitivní test na adenoviry, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr (INR), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížená hladina imunoglobulinu G v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Alergická reakce na transfuzi

Tabulka 3 Nežádoucí účinky přisuzované přípravku Skysona

Třída orgánového systému (SOC)	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Virová cystitida
Poruchy krve a lymfatického systému		Pancytopenie
Gastrointestinální poruchy		Zvracení

Popis vybraných nežádoucích účinků*Rekonstituce krvetvorby*

U dvou pacientů se vyskytly dvě závažné reakce ve formě pancytopenie, které se objevily po neutrofilním engraftmentu. Oba tyto pacienti měli opožděnou rekonstituci krvetvorby vyžadující protražovanou podporu ve formě transfuzí krve a krevních destiček a podávání růstových faktorů (G-CSF a eltrombopagu). Jeden pacient měl interkurentní parvovirovou infekci. Oba nežádoucí účinky probíhaly nejméně 18 měsíců po infuzi přípravku Skysona.

Reakce související s infuzí

U dvou pacientů došlo ke zvracení v den infuze, které potenciálně mohlo souviset s kryokonzervační látkou. Dle úsudku lékaře lze podat premedikaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinických studií nejsou k dispozici žádné údaje ohledně předávkování přípravkem Skysona.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Přípravek Skysona přidává funkční kopie *ABCD1* cDNA do HSC pacientů transdukcí autologních CD34⁺ buněk prostřednictvím Lenti-D LVV. Po infuzi přípravku Skysona se transdukované HSC CD34⁺ engraftují v kostní dřeni a diferencují na různé typy buněk, včetně monocytů (CD14⁺), které migrují do mozku, kde se předpokládá, že se dále diferencují na makrofágy a mozkové mikrogliaální buňky, které mohou vytvářet funkční ALDP. Funkční ALDP pak může umožnit lokální odbourávání mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCFA) v mozku, což může stabilizovat onemocnění tím, že se zabrání dalšímu zánětu a demyelinizaci. Nicméně se nepředpokládá, že léčba přípravkem Skysona bude mít vliv na další manifestace ALD, včetně nedostatečnosti nadledvin. Vliv léčby přípravkem Skysona na adrenomyeloneuropatii dosud nebyl hodnocen. Po úspěšném engraftmentu geneticky modifikovaných buněk se očekává, že exprese ALDP bude celoživotní.

Farmakodynamické účinky

Jeden měsíc po léčbě přípravkem Skysona všichni hodnotitelní pacienti ve studii ALD-102 (n = 25) produkovali ALDP v CD14⁺ buňkách periferní krve s mediánem (min, max) CD14⁺ ALDP+ 29,50 % (8,20 %; 49,65 %), což prokazuje časnou expresi transgenu. U pacientů s nejméně 6 měsíci následného

sledování se hladina CD14⁺ ALDP⁺ buněk po infuzi přípravku Skysona obecně mírně snížila a stabilizovala se přibližně do 6. měsíce. Ve studii ALD-102 (n = 27) měli pacienti při mediánu (min, max) v 6. měsíci podíl CD14⁺ %ALDP⁺ 22,20 % (2,00 %; 71,40 %).

Procento ALDP⁺ buněk v CD14⁺ buňkách periferní krve zůstalo ve studii ALD-102 (n = 26) obecně stabilní až do 24. měsíce s mediánem (min, max) 16,90 % (5,80 %; 44,60 %). Procento CD14⁺ ALDP⁺ buněk bylo při poslední kontrole nadále stabilní až do 60. měsíce a vykazovalo dlouhodobou expresi transgenního ALDP v potomstvu hematopoetických kmenových buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Skysona byla hodnocena v otevřené jednoramenné studii u pacientů s CALD (ALD-102; n = 32) a porovnána s účinností a bezpečností alo-HSCT u pacientů s CALD v souběžně probíhající srovnávací studii (ALD-103; n = 59). Všichni pacienti, kteří dokončili nebo předčasně ukončili studii ALD-102, byli požádáni, aby se zúčastnili dlouhodobé následné studie LTF-304.

Zařazování do studie ALD-102 je dokončeno s 32 zařazenými a léčenými pacienty; v 24. měsíci je hodnotitelný primární cílový parametr účinnosti u 30 pacientů.

Kromě toho stále probíhá druhá otevřená, jednoramenná studie (ALD-104; n = 19); žádný z pacientů zatím nedosáhl časového bodu pro hodnocení po 24 měsících, proto ti pacienti nejsou zařazeni do analýz účinnosti.

Mobilizace a aferéza

Všem pacientům byl před aferézou podáván G-CSF při mediánu dávky 10 µg/kg minimálně po dobu 4 dní pro mobilizaci kmenových buněk.

Ve studii ALD-102 byli pacienti hodnoceni ráno po 4. dávce G-CSF. Pokud byl počet CD34⁺ buněk v periferní krvi v dané ráno <50 buněk/µl, byla podána 5. dávka G-CSF a byl podán plerixafor v dávce 0,24 mg/kg tělesné hmotnosti přibližně 10 hodin před odběrem buněk aferézou následující den. Plerixafor mohl být podáván denně po dobu až 4 dnů. Jedenáct z 32 (34,4 %) pacientů ve studii ALD-102 dostalo plerixafor.

U všech pacientů postačoval 1 cyklus mobilizace a aferézy k odběru minimálního počtu CD34⁺ buněk nutného pro výrobu přípravku Skysona.

Přípravný režim před léčbou

Ve studii ALD-102 byl 32 pacientům před léčbou přípravkem Skysona podáván farmakokineticky dávkovaný busulfan společně s cyklofosfamidem. Busulfan byl podáván s doporučenou kumulativní AUC 17 000 až 21 000 µmol*min/l po dobu čtyř dnů přípravného režimu. U pacientů s tělesnou hmotností ≤12 kg byl busulfan podáván v dávce 1,1 mg/kg/dávka i.v. každých 6 hodin a u pacientů s tělesnou hmotností >12 kg byl busulfan podáván v dávce 0,8 mg/kg/dávka i.v. každých 6 hodin po dobu 4 dnů. Dávkování busulfanu bylo podle potřeby upraveno na základě farmakokinetického monitorování. Pacientům byla podávána profylaxe ve formě přípravků proti záchvatům, antitumorik a antibiotik v souladu s pokyny zdravotnického zařízení. Doporučená dávka cyklofosfamidu byla 50 mg/kg/den. Medián (min, max) průměrné denní dávky busulfanu byl 3,5 (2,8, 4,2) mg/kg/den (n = 31) a medián (min, max) odhadované průměrné denní AUC byl 4729 (4039, 5041) µmol*min/l/den (n = 31).

Ve studii ALD-104 byl 19 pacientům před léčbou přípravkem Skysona podáván farmakokineticky dávkovaný busulfan v kombinaci s fludarabinem.

Podání přípravku Skysona

Všem pacientům byl podán přípravek Skysona v intravenózní infuzi s mediánem (min, max) dávky $11,78 (5,0; 38,2) \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg (n = 51).

Po podání přípravku Skysona

Ve studii ALD-102 dostávali pacienti po léčbě přípravkem Skysona G-CSF dle uvážení zkoušejícího lékaře podle praxe daného zdravotnického zařízení. Z 32 léčených pacientů 24 obdrželo po léčbě přípravkem Skysona G-CSF.

Ve studii ALD-104 měli pacienti od 5. dne po léčbě přípravkem Skysona dostávat G-CSF.

Klinické hodnocení ALD-102

Studie ALD-102 byla otevřená, jednoramenná, 24měsíční studie, která zahrnovala celkem 32 pacientů s CALD léčených přípravkem Skysona. Ve studii ALD-102 byla časná CALD definována jako Loesovo skóre mezi 0,5 a 9 (včetně), demyelinizační léze na zobrazení magnetickou rezonancí (MR) se zvýrazněním gadoliniem a skóre neurologických funkcí (NFS) ≤ 1 , což naznačovalo omezené změny neurologických funkcí. Pacienti byli ze studie ALD-102 vyloučeni, pokud měli ochotného a dostupného sourozeneckého dárce HSC s odpovídající charakteristikou HLA. Medián (min, max) věku při infuzi přípravku Skysona byl 6,0 (4, 14) let, 100 % pacientů bylo mužského pohlaví a 46,9 % byli běloši. Medián (min, max) Loesovo skóre ve výchozím stavu byl 2,00 (1,0; 9,0). Z 32 pacientů 31 mělo ve výchozím stavu NFS 0 a jeden měl NFS 1. Všichni pacienti, kteří dokončili studii ALD-102, byli zařazeni do dlouhodobého sledování ve studii LTF-304. Medián (min, max) doby sledování byl 38,59 (13,4; 82,7) měsíců.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří nevykazovali žádné z 6 hlavních funkčních postižení (MFD), byli naživu, nedostali druhou alo-HSCT ani jim nebyly podány záchranné buňky a nebyli vyřazeni ani nebyli ztraceni pro sledování ve 24. měsíci (tj. přežití bez MFD ve 24. měsíci). 6 MFD zahrnuje: ztrátu komunikace, kortikální slepotu, krmení sondou, úplnou inkontinenci, závislost na invalidním vozíku nebo úplnou ztrátu volního pohybu.

Byla provedena analýza poté, co bylo k dispozici 30 pacientů hodnotitelných na primární cílový parametr účinnosti, tj. přežívání bez MFD ve 24. měsíci. Dvacet sedm ze 30 pacientů (90 %, 95% interval spolehlivosti (CI): 73,5; 97,9) dosáhlo přežívání bez MFD ve 24. měsíci, s dolní hranicí 95% CI nad klinicky smysluplným srovnávacím ukazatelem (míra přežití bez MFD ve 24. měsíci činí 50 %), což naznačuje, že léčba přípravkem Skysona poskytuje klinicky významný přínos zachováním motorických funkcí a komunikačních schopností a zlepšuje přežití v porovnání s neléčenými pacienty v časném stádiu onemocnění mozku.

Byla prováděna souběžně probíhající srovnávací studie u 59 pacientů s CALD léčených alo-HSCT (bezpečnostní populace ALD-103). Podskupina 27 pacientů (populace pro hodnocení účinnosti ve studii ALD-103) byla spárována s populací ALD-102 podle výchozího Loesova skóre, přítomnosti zvýraznění kontrastní látkou a skóre NFS. Tato populace byla dále rozdělena na ty, kteří obdrželi alo-HSCT od vyhovujícího sourozence jako dárce (n = 10; populace pro hodnocení účinnosti s MSD ve studii ALD-103) a ty, kteří obdrželi alo-HSCT z alternativního dárcovského zdroje, tj. nikoli od vyhovujícího sourozence jako dárce (n = 17; populace pro hodnocení účinnosti ALD-103 bez MSD).

Přežívání bez MFD v průběhu času a celkové přežití bylo analyzováno u 32 pacientů ve studii ALD-102 a srovnáváno se 17 pacienty léčenými alo-HSCT v populaci pro hodnocení účinnosti ALD-103 (bez MSD), které jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

Přípravek Skysona vykazoval setrvalý účinek na přežívání bez MFD, přičemž většina pacientů (26/27, 96,3 %) zařazených do studie LTF-304 zůstávala naživu a udržela si svůj stav bez MFD až do poslední kontroly ve studii, včetně 14 pacientů s 5 a více lety následného sledování. Jeden pacient další následné sledování odmítl.

Tabulka 4: Cílové parametry účinnosti

	Léčba přípravkem Skysona ve studii ALD-102^a (n=32)	Populace pro hodnocení účinnosti ve studii ALD-103^b: Alo-HSCT (n=27)	Populace pro hodnocení účinnosti ve studii ALD-103^c: Alo-HSCT (bez MSD) (n=17)	Populace pro hodnocení účinnosti ve studii ALD-103^d: Alo-HSCT (s MSD) (n=10)
Podíl přežití bez MFD^e ve 24. měsíci				
Hodnotitelní pacienti ^f	30	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90,0 %	77,8 %	66,7 %	88,9 %
[95% CI]	[73,5; 97,9]	[52,4; 93,6]	[29,9; 92,5]	[51,8; 99,7]
Počet pacientů s událostmi do 24. měsíce				
n	3	8	6	2
%	9,4 %	29,6 %	35,3 %	20,0 %
Počet pacientů přežívajících do 24. měsíce				
n	31	22	14	8
%	96,6	86,2%	86,3 %	88,9%
[95% CI]	[77,9; 99,5]	[62,6; 95,4]	[54,7; 96,5]	[43,3; 98,4]

^a vstupními kritérii byly zvýšené hodnoty VLCFA, Loesovo skóre mezi 0,5 a 9 (včetně), demyelinizační léze na zobrazení MR se zvýrazněním gadoliniem, NFS ≤1 a žádný ochotný a dostupný sourozenský dárce HSC s odpovídající charakteristikou HLA

^b odpovídající populaci ALD-102 s ohledem na výchozí Loesovo skóre, přítomnost zvýraznění kontrastní látkou a skóre NFS

^c odpovídající populaci ALD-102 s ohledem na výchozí Loesovo skóre, přítomnost zvýraznění kontrastní látkou a skóre NFS, přičemž nebyl k dispozici žádný ochotný a dostupný sourozenský dárce HSC s odpovídající charakteristikou HLA

^d odpovídající populaci ALD-102 s ohledem na výchozí Loesovo skóre, přítomnost zvýraznění kontrastní látkou a skóre NFS, přičemž byl k dispozici sourozenský dárce HSC s odpovídající charakteristikou HLA

^e primární cílový parametr účinnosti; podíl pacientů bez jakékoli příhody do 24. měsíce, včetně úmrtí, MFD, podání záchranných buněk nebo následné alo-HSCT

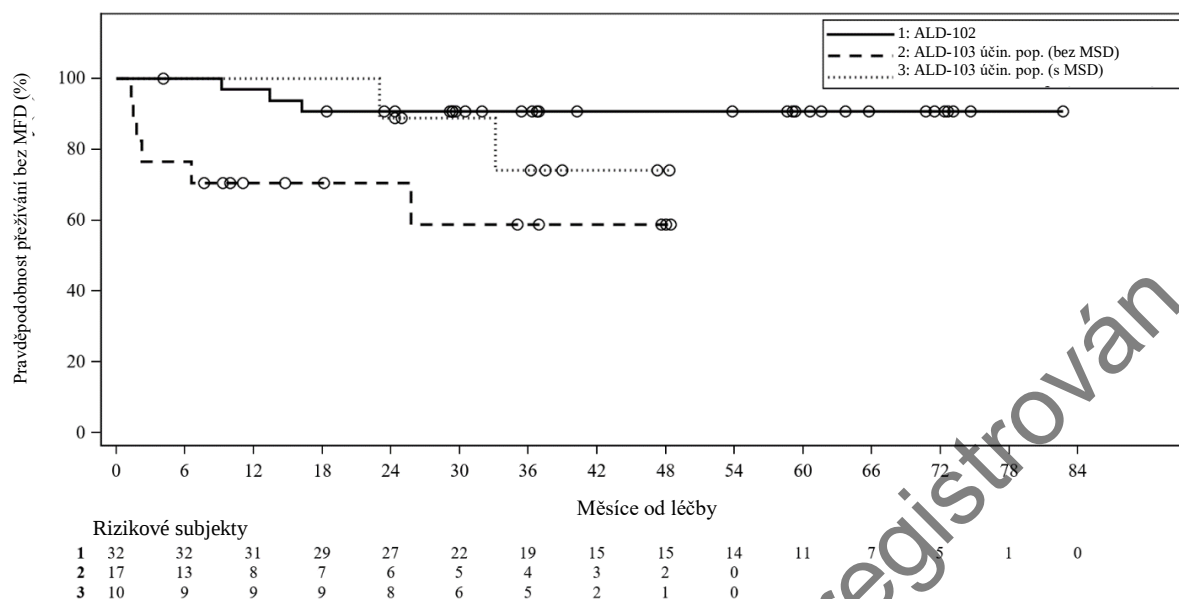
^f Hodnotitelní pacienti ve 24. měsíci ve studii ALD-102 a ALD-103 pro přežívání bez MFD jsou definováni jako léčeni subjekty, které byly sledovány po dobu 24 měsíců, nebo absolvovaly návštěvu ve 24. měsíci, nebo ukončily účast ve studiích (z jakéhokoli důvodu včetně úmrtí), ale byly by sledovány po dobu 24 měsíců, pokud by dosud byly zařazeny ve studii, v době ukončení sběru dat pro tyto analýzy

^g Kaplanova-Meierova analýza doby do události; zahrnuje úmrtí, MFD, podání záchranných buněk nebo následnou alo-HSCT

^h Kaplanova-Meierova analýza doby do události; zahrnuje pouze úmrtí

MSD = odpovídající sourozenský dárce.

Obrázek 1 Kaplanova-Meierova křivka přežívání bez MFD, srovnání mezi populací pro hodnocení účinnosti ve studii ALD-102 (populací léčenou přípravkem Skysona) a populací pro hodnocení účinnosti ve studii ALD-103 (bez MSD a s MSD)



Skóre neurologických funkcí (NFS) bylo použito jako sekundární cílový parametr k vyhodnocení 15 domén neurologických funkcí; celkové maximální skóre je 25. Skóre 0 označuje nepřítomnost abnormality v hodnocených oblastech neurologických funkcí. Ve výchozím stavu se požadovalo, aby pacienti měli NFS ≤ 1 . Ve studii ALD-102 si 26 z 28 hodnotitelných pacientů udrželo NFS menší nebo rovné 1 až do 24. měsíce a u 24 z těchto pacientů nedošlo k žádné změně NFS, čímž se prokázalo zachování neurologických funkcí u většiny pacientů. Většina pacientů ve studii ALD-102 si zachovala kognitivní funkce (IQ, včetně dílčích ukazatelů výkonnosti v IQ) v normálním rozsahu (100 ± 15 bodů), při minimálním poklesu a stabilizaci do 24. měsíce. Malá podskupina pacientů, kteří měli vyšší Loesovo skóre ve výchozím stavu, vykazovala tendenci k méně příznivému výsledku.

Primární cílový parametr bezpečnosti, podíl hodnotitelných pacientů, kteří prodělali buď akutní ($\geq$ stupeň II), nebo chronickou reakci štěpu proti hostiteli (GVHD) ve studii ALD-102 vs. ALD-103 do 24. měsíce, bylo vs. 52 %.

Podíl všech pacientů, kteří měli buď akutní ($\geq$ stupeň II), nebo chronickou GVHD ve studii ALD-102/ALD-104 vs. ALD-103, shrnuje Tabulka 5.

Tabulka 5: Reakce štěpu proti hostiteli

	Léčba přípravkem Skysona		Alo-HSCT
	ALD-102 (n = 32)	ALD-102/104 (n = 51)	Bezpečnostní populace ^a ALD-103 (n = 59)
Akutní (≥ stupeň II) GVHD nebo chronická GVHD			
n	0	0	26
%	0 %	0 %	44,1 %
[95% CI]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[31,2; 57,6]
Akutní (≥ stupeň II) GVHD			
n	0	0	15
%	0 %	0 %	25,4 %
[95% CI]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[15,0; 38,4]
Chronická GVHD			
n	0	0	14
%	0 %	0 %	23,7 %
[95 % CI]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[13,6; 36,6]

^a U pozorování, kde jsou hodnoty známy pouze částečně, v bezpečnostní populaci ve studii ALD-103, se předpokládalo, že v žádné kategorii nebyla pozorována žádná GVHD

Neutrofilní engraftment byl sledován jako sekundární cílový parametr a byl definován jako dosažení 3 po sobě jdoucích absolutních počtů neutrofilů (ANC) ≥ 500 buněk/ μ l získaných v různých dnech do 43. dne po infuzi přípravku Skysona. V klinických studiích byl medián (min, max) neutrofilního engraftmentu pozorován ve 13. (11., 41.) den po infuzi přípravku Skysona (viz bod 4.4) (n = 32, ALD-102; n = 17, ALD-104) ve srovnání se 17. dnem (12, 36) v ALD-103 (n = 53).

U subjektů ve studii ALD-102/ALD-104 (n=51) nebylo pozorováno primární nebo sekundární selhání neutrofilního engraftmentu, ve srovnání s 10/59 (16,9 %) subjekty ve studii ALD-103.

Engraftment trombocytů byl sledován jako sekundární cílový parametr a byl definován jako dosažení 3 po sobě následujících hodnot trombocytů $\geq 20 \times 10^9$ buněk/l, získaných v různých dnech po infuzi přípravku Skysona, bez podávání transfuzí krevních destiček po dobu 7 dnů bezprostředně před a během vyhodnocovacího období. V klinických studiích docházelo k engraftmentu trombocytů s mediánem (min, max) v den 32,0 (14, 108) po infuzi přípravku Skysona (n = 32, ALD-102; n = 15, ALD-104) ve srovnání s dnem 26 (13, 67) ve studii ALD-103 (n = 47).

U pacientů nebyla ve studii ALD-102 a ALD-104 zaznamenána úmrtnost spojená s transplantací (TRM), která byla hodnocena jako sekundární cílový parametr, během 100 dnů nebo 365 dnů po transplantaci. Naproti tomu u 2/59 (3,4 %) pacientů došlo k TRM po 100 dnech a u 8/59 pacientů (13,6 %) došlo k TRM po 365 dnech po transplantaci u bezpečnostní populace ve studii ALD-103.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Skysona je autologní léčivý přípravek pro genovou terapii sestávající z autologních buněk, které byly geneticky modifikovány *ex vivo*. Povaha přípravku Skysona je taková, že konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nejsou použitelné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční mutagenita, karcinogenita a studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny.

Byla hodnocena farmakologie, toxikologie a genotoxicita Lenti-D LVV používaného pro transdukcii *in vitro* a *in vivo*. Ve zkoušce imortalizace *in vitro* vykázaly buňky kostní dřeně myši transdukované Lenti-D LVV výrazně snížený mutagenní potenciál ve srovnání s pozitivními kontrolními vektory.

Analýza místa integrace pretransplantačních lidských HSC CD34⁺ transdukovaných Lenti-D LVV prokázala očekávaný integrační profil LVV se samoinaktivací, bez inzercí do genů souvisejících se zhoubnými nádory nebo do jejich blízkosti.

Byla provedena pivotní kombinovaná studie toxicity, genotoxicity a biodistribuce mobilizovaných HSC CD34⁺ z periferní krve transdukovaných Lenti-D LVV u myši s imunodeficitem po myeloablaci v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP). Nebyla prokázána toxicita, genotoxicita (inzerční mutagenese vedoucí k onkogenním mutacím) nebo onkogeneze (tumorigenicita) související s integrací Lenti-D LVV. Analýza místa integrace u posttransplantačních buněk z kostní dřeně neprokázala žádnou preferovanou integraci v blízkosti nebo v rámci genů souvisejících s nádorovým onemocněním. Další studie bezpečnosti s Lenti-D LVV-transdukovanými lidskými HSC CD34⁺ podaným myši s imunodeficitem po myeloablaci prokázaly engraftment mikrogliálních buněk lidského původu v mozkových tkáních bez toxicity nebo tumorigenicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cryostor CS5

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

6 měsíců

Po rozmrazení: maximálně 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při ≤ -140 °C, dokud není přípravek připraven k rozmrazení a podání.

Uchovávejte infuzní vak (vaky) v kovové kazetě (kazetách).

Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Informace o podmínkách uchovávání po rozmrazení léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přibližně 20 ml v infuzním fluorethylenpropylenovém vaku (vacích), každý balený v průhledném pouzdru uvnitř kovové kazety.

Přípravek Skysona je dodáván z výrobního místa do skladovacího infuzního centra v kryopřevadě, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak s přípravkem Skysona. Jedna šarže léčivého přípravku může být balena v jednom nebo dvou 20ml vacích, v závislosti na celkovém počtu přítomných buněk. Pacientovi může být podáno více šarží v rámci jedné dávky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ozařování by mohlo vést k inaktivaci přípravku.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. Zdravotníci pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Skysona, musí přijmout vhodná opatření (rukavice, ochranný oděv a ochrana očí), aby nedošlo k možnému přenosu infekčních onemocnění.
- Infuzní vak (vaky) uchovávejte v kovové kazetě (kazetách) a skladujte v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $\leq 140^\circ\text{C}$, dokud nebude připraven (nebudou připraveny) k rozmrazení a podání.

Příprava infuze

- Vyjměte každou kovovou kazetu z úložiště kapalného dusíku a vyjměte každý infuzní vak z kovové kazety.
- Potvrďte, zda je na infuzním vaku (vacích) vytištěn název Skysona.
- Potvrďte, zda identita pacienta odpovídá jedinečným identifikačním údajům pacienta umístěným na infuzním vaku (vacích) přípravku Skysona a v informačním listu šarže. Přípravek Skysona je určen výhradně pro autologní použití. Nepodávejte infuzi přípravku Skysona, pokud informace na specifickém štítku pacienta na infuzním vaku neodpovídají údajům léčeného pacienta.
- Pomocí přiloženého informačního listu šarže se ujistěte, že počet infuzních vaků je správný a potvrďte, že nevypřeslo datum použitelnosti každého infuzního vaku.
- Každý infuzní vak má být před rozmrazením a infuzí zkontrolován, zda nedošlo k porušení jeho integrity. Pokud je infuzní vak poškozen, postupujte podle místních pokynů pro nakládání s odpadem lidského původu a kontaktujte okamžitě společnost bluebird bio.

Rozmrazení

- Pokud je podáván více než jeden infuzní vak, podejte každý celý infuzní vak předtím, než začnete rozmrazovat a podávat další infuzní vak.
- Neprovádějte odběr vzorku a léčivý přípravek neupravujte, nezařazujte ani znovu nezmrazujte.
- Rozmrazte přípravek Skysona při 37°C ve vodní lázni nebo v suché lázni. Rozmrazení každého infuzního vaku trvá přibližně 2 až 4 minuty. Léčivý přípravek nadměrně nerozmrazujte. Nenechávejte léčivý přípravek bez dozoru a nepotápějte infuzní porty ve vodní lázni.
- Po rozmrazení jemně promíchejte léčivý přípravek masírováním infuzního vaku, dokud není veškerý obsah jednotný.

Podání

- Odkryjte sterilní port na infuzním vaku odtrhnutím ochranného obalu zakrývacího port.
- Zajistěte přístup do infuzního vaku s léčivým přípravkem a proveďte infuzi podle standardních postupů podání pro podávání přípravků pro buněčnou terapii. Nepoužívejte in-line (do série zapojený) krevní filtr nebo infuzní pumpu.
- Infuze přípravku Skysona má být dokončena co možná nejdříve a přípravek po rozmrazení neskladujte déle než 4 hodiny při pokojové teplotě (20°C – 25°C).
- Každý infuzní vak přípravku Skysona podávejte intravenózní infuzí po dobu kratší než 60 minut.
- Vypláchněte veškerý zbývající přípravek Skysona, který zůstal v infuzním vaku, a propláchněte všechny hadičky použité pro aplikaci alespoň 50 ml roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno v infuzi co možná nejvíce buněk.

Opatření, která je třeba přijmout pro likvidaci léčivého přípravku

Nepoužité léčivé přípravky a veškerý materiál, který byl v kontaktu s přípravkem Skysona (pevný a kapalný odpad), má být zpracován a likvidován jako potenciálně infekční odpad v souladu s místními pokyny pro biologickou bezpečnost materiálů lidského původu.

Náhodná expozice

V případě náhodné expozice je nutné dodržet místní předpisy o nakládání s materiály lidského původu, což může zahrnovat omytí kontaminované pokožky a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které byly potenciálně v kontaktu s přípravkem Skysona, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1563/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NĚMECKO

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NĚMECKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí před uvedením přípravku Skysona na trh v každém členském státě dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů

a plánu implementace, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů tohoto programu.

Cílem edukačních materiálů je poskytnout další informace o používání Skysona.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Skysona uváděn na trh, všichni zdravotničtí pracovníci (HPC) a pacienti/rodiče/ošetřovatelé, u nichž se očekává, že budou předepisovat, vydávat nebo používat přípravek Skysona, obdrželi následující edukační materiály:

- Edukační materiál pro lékaře
- Informace pro pacienta

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
 - Doporučení pro předepisujícího lékaře/zdravotnické pracovníky
 - Pokyny k manipulaci a způsobu podání.
- **Pokyny pro předepisujícího lékaře/zdravotnické pracovníky** mají obsahovat tyto klíčové prvky:
 - Musí být zvažena varování a upozornění týkající se použití mobilizačních přípravků a přípravků pro přípravný režim (kondicionování).
 - Léčba přípravkem Skysona byla v klinických studiích spojována s protrahovanými cytopeniemi/pancytopeniemi. Nebyla pozorována korelace mezi protrahovanými cytopeniemi/pancytopeniemi a výskytem závažných nežádoucích účinků krvácení nebo infekce. Po infuzi přípravku Skysona se má zkontrolovat krevní obraz a pacienti mají být sledováni s ohledem na příhody krvácení a infekce.
 - Léčba přípravkem Skysona je spojena s potenciálním rizikem inzerční onkogeneze (např. myelodysplazie, leukémie, lymfom). Všichni pacienti musí být poučeni o příznacích myelodysplazie, leukémie nebo lymfomu a o tom, že v případě výskytu těchto příznaků musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Všichni pacienti mají minimálně jednou za rok podstoupit vyšetření úplného krevního obrazu v rámci sledování rizika výskytu myelodysplazie, leukémie nebo lymfomu.
 - Aby bylo zajištěno, že materiál z aferézy pro výrobu přípravu Skysona bude přijat, je nutný negativní sérologický test na HIV.
 - Potenciální riziko nedostatku nebo ztráty léčebné odpovědi na genovou terapii může vést k návratu známek a příznaků onemocnění.
 - Léčba přípravkem Skysona je spojována s krátkodobým potenciálním rizikem selhání neutrofilního engraftmentu, které bude léčeno podáním záchranných buněk.
 - Léčba přípravkem Skysona je spojována s potenciálním rizikem selhání engraftmentu trombocytů, který si může vyžádat podpůrnou léčbu.
 - Je nutné vysvětlit pacientům následující skutečnosti a zajistit, aby je pacienti pochopili:
 - možná rizika léčby přípravkem Skysona;
 - známky a příznaky krvácení a infekce a jaká opatření je třeba podniknout;
 - příznaky myelodysplazie, leukémie a lymfomu a jaká opatření je třeba podniknout;
 - důležitost každoročních kontrol, včetně vyšetření úplného krevního obrazu alespoň jednou za rok;
 - obsah pokynů pro pacienta/rodiče/pečovatele;
 - nutnost nosit u sebe kartu pacienta a ukazovat ji každému ošetřujícímu zdravotnickému pracovníkovi;
 - zařazení do registru (studie) REG-502.
 - Rozsah a cíl studie z registru REG-502 a způsob zařazení pacientů.
 - **Pokyny k manipulaci a způsobu podávání pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat následující klíčové prvky:
 - Informace o přijetí a skladování přípravku Skysona cílovým pracovištěm a jak přípravek Skysona před podáním zkontrolovat.

- Informace o rozmrazování a podávání přípravku Skysona.
- Informace o ochranných prostředcích a řešení kontaminace (rozlití materiálu).

Informace pro pacienta mají obsahovat tyto materiály:

- Příbalová informace
 - Pokyny pro pacienta/rodiče/pečovatele
 - Karta pacienta
- **Pokyny pro pacienta/rodiče/pečovatele musí obsahovat** tato klíčová sdělení:
 - Léčba přípravkem Skysona je spojena s rizikem protrahovaných cytopenií/pancytopenií, které by mohly vést ke zvýšenému výskytu infekcí a/nebo krvácení. Potřeba kontaktovat lékaře v případě známek a příznaků krvácení a infekcí.
 - Léčba přípravkem Skysona je spojena s možným rizikem vzniku malignity (např. myelodysplazie, leukémie, lymfomu). Příznaky myelodysplazie, leukémie nebo lymfomu a nutnost neodkladné lékařské péče, pokud jsou tyto příznaky přítomny.
 - Důležitost každoročních kontrol a vyšetření úplného krevního obrazu alespoň jednou za rok.
 - Karta pacienta a sdělení ohledně nutnosti nosit ji u sebe za účelem informování ošetřujícího zdravotnického personálu o pacientově léčbě přípravkem Skysona.
 - Léčba přípravkem Skysona je spojována s potenciálním rizikem selhání engraftmentu trombocytů, které může vyžadovat podpůrnou léčbu.
 - Možné riziko nedostatku nebo ztráty léčebné odpovědi na genovou terapii může vést k návratu známek a příznaků mozkové adrenoleukodystrofie.
 - Zařazení do registru (studie) REG-502.
 - **Karta pacienta** musí obsahovat tato klíčová sdělení:
 - Informaci o riziku protrahovaných cytopenií/pancytopenií a potenciálu infekčních a/nebo krvácivých příhod.
 - Informaci, že pacient byl léčen genovou terapií a nemůže darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky.
 - Informaci, že pacient byl léčen přípravkem Skysona, včetně čísla šarže a dat (data) léčby.
 - Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků.
 - Informaci o možnosti falešné pozitivní testy na HIV z důvodu podání přípravku Skysona.
 - Informaci o důležitosti každoročních kontrol a vyšetření úplného krevního obrazu alespoň jednou za rok.
 - Kontaktní údaje, kde může pacient nebo zdravotnický pracovník získat další informace.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Skysona uváděn na trh, byl jako rutinní opatření k minimalizaci rizik vytvořen systém kontrolované distribuce přípravku Skysona. Před předepsáním, přípravou, výdejem a použitím přípravku musí být splněny následující požadavky:

- Přípravek Skysona bude dostupný pouze prostřednictvím center kvalifikovaných společností bluebird bio (QTC), která mají prokazatelné postupy a dohodu o kvalitě zajišťující sledovatelnost pacientových buněk a finálního léčivého přípravku mezi certifikovaným zdravotnickým zařízením a místem výroby. Systém pro zajištění sledovatelnosti, tj. servisní portál, bude spuštěn před zahájením aferézy se sadou identifikátorů specifických pro individuálního pacienta. Ty budou dokumentovány centrem QTC v záznamech pracoviště a lékařských záznamech pacienta. Veškerá identifikační čísla budou dále dokumentována a sledována společností bluebird bio a výrobcem léčivého přípravku v záznamech, které doprovázejí autologní buňky a v systémech používaných ke sledování etap pracovního postupu.
- Proces kvalifikace léčebného centra zahrnuje školení zdravotnických pracovníků daného zdravotnického zařízení, včetně objednávek, správy a zacházení s přípravkem Skysona a souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Proces náboru pacientů pro léčbu přípravkem Skysona bude podporován servisním portálem. Výběr zahrnuje indikace v souladu se SmPC nebo „jiné použití“, které upozorní na zamýšlené použití mimo indikaci (off-label). V případě zvolení „jiného použití“ v systému servisního portálu bude objednávkový proces zastaven a bude

zahájena konzultace s odborným medicínským týmem společnosti bluebird bio za účelem minimalizace rizika použití mimo indikaci.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby držitel rozhodnutí o registraci mohl dále charakterizovat a zajistit dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Skysona u pacientů s mozkovou adrenoleukodystrofií (CALD), provede a prospektivní observační studie na bázi registru (REG-502) u pacientů s CALD léčených přípravkem Skysona nebo transplantací alogenních krevetvorných kmenových buněk (alo-HSCT) dle odsouhlaseného protokolu (Stargazer) a předloží výsledky studie.	Předběžné zprávy budou předloženy v souladu s RMP. Závěrečná zpráva: 2042
Aby bylo možné vyhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost přípravku Skysona u pacientů s mozkovou adrenoleukodystrofií (CALD), držitel rozhodnutí o registraci předloží konečné výsledky studie LTF-304.	Předběžné zprávy budou předloženy v souladu s RMP. Závěrečná zpráva: 2037

Léčivý přípravek již není registrován

Příloha III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU – KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Skysona 2-30 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
elivaldogen autotemcel (CD34⁺ buňky kódující gen *ABCD1*)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Obohacená populace autologních CD34⁺ buněk, která obsahuje krvetvorné kmenové buňky transdukované vektorem lentiviru kódujícím komplementární deoxyribonukleovou kyselinu *ABCD1* pro lidský adrenoleukodystrofický protein (ALDP).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také pomocnou látku Cryostor CS5 (obsahuje sodík).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Přibližně 20 ml

Viz Informační list šarže, kde je uveden počet infuzních vaků a počet CD34⁺ buněk na jeden kg pro tohoto pacienta.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro autologní použití.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při $\leq 140\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud není přípravek připraven k rozmrazení a podání. Uchovávejte infuzní vak (vaky) v kovové kazetě (kazetách). Po rozmrazení nezmrazujte. Použitelnost po rozmrazení: maximálně 4 hodiny při pokojové teplotě ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky z lidské krve. Nepoužitý lék nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro bezpečnost při manipulaci s odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1563/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Příjmení:
Jméno:
Datum narození:
ID pacienta:
DIN:
Č. šarže:
ID COI:
ID vaku:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Skysona 2 – 30×10^6 buněk/ml infuzní disperze
elivaldogen autotemcel (CD34⁺ buňky kódující gen *ABCD1*)
Pro intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Použitelnost po rozmrazení: maximálně 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Příjmení
Jméno:
Datum narození:
ID pacienta:
DIN:
Č. šarže:
ID COI:
ID vaku:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Přibližně 20 ml disperze buněk/vak.
Viz Informační list šarže, kde je uveden počet infuzních vaků a počet CD34⁺ buněk na jeden kg pro tohoto pacienta.

6. JINÉ

Pouze pro autologní použití.

ÚDAJE, KTERÉ MAJÍ BÝT UVEDENY NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE, KTERÝ JE SOUČÁSTÍ KAŽDÉ DODÁVKY PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Skysona 2 – 30×10^6 buněk/ml infuzní disperze
elivaldogen autotemcel (CD34⁺ buňky kódující gen *ABCD1*)
Intravenózní podání

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Přípravek Skysona je o CD34⁺ buňky obohacená autologní populace buněk, která obsahuje krevetvorné kmenové buňky transdukované vektorem lentiviru kódujícím komplementární deoxyribonukleovou kyselinu *ABCD1* pro lidský adrenoleukodystrofický protein (ALDP).

3. KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INFORMACE PRO PACIENTA

Jméno (příjmení, křestní):
Datum narození (DD.MM.RRRR):
Hmotnost při prvním odběru (kg):
ID pacienta:

4. ČÍSLO ŠARŽE, OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET, A POUŽITELNOST

INFORMACE O DODANÉ ŠARŽI (DODANÝCH ŠARŽÍCH)

V zásilce byly vyrobeny a zahrnuty následující šarže:

Č. šarže / COI ID	DIN (Uveďte všechny odběry)	Počet infuzních vaků	ID vaku (Uveďte každý infuzní vak)	Síla ($\times 10^6$ buněk/ml)	CD34 ⁺ buňky ($\times 10^6$ buněk CD34 ⁺)	Použitelné do: (DD.MM.RRRR)

5. DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Celkový počet infuzních vaků: ____
Dávka: {N,N} $\times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg

Minimální doporučená dávka přípravku Skysona je $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg. V klinických studiích byly podány dávky až $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg.

6. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

ULOŽTE TENTO DOKUMENT A PŘIPRAVTE SI JEJ, ABY BYL K DISPOZICI V DOBĚ PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU SKYSONA.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro autologní použití.

7. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

INSTRUKCE PRO UCHOVÁVÁNÍ A POUŽITÍ

Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při $\leq 140^\circ\text{C}$, dokud není přípravek připraven k rozmrazení a podání. Uchovávejte infuzní vak (vaky) v kovové kazetě (kazetách). Použitelnost po rozmrazení: maximálně 4 hodiny při pokojové teplotě ($20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$). Po rozmrazení nezmrazujte.

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky z lidské krve. Nepoužitý lék nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro manipulaci s odpadem lidského původu.

9. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A ČÍSLO

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

10. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1563/001

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta nebo ošetřující osobu

Skysona 2-30 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze eivaldogen autotemcel (autologní CD34⁺ buňky kódující gen ABCD1)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než je Vám/Vašemu dítěti tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám předá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace o léčbě přípravkem Skysona. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Noste kartu pacienta stále s sebou a vždy ji ukažte každému lékaři nebo zdravotní sestře při Vaší návštěvě zdravotnického zařízení nebo pokud budete hospitalizován(a).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Skysona a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Skysona podán
3. Jak se přípravek Skysona vyrábí a podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Skysona uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Skysona a k čemu se používá

Přípravek Skysona se používá k léčbě závažného genetického onemocnění nazývaného mozková adrenoleukodystrofie (CALD) u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Osoby s onemocněním CALD mají změnu v genu, podle kterého je vytvářena bílkovina nazývaná adrenoleukodystrofický protein (ALDP). Osoby s CALD buď nemohou tuto bílkovinu vytvářet, nebo mají bílkovinu, která nefunguje dobře. To vede k hromadění mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem v těle, zejména v mozku. Tyto mastné kyseliny způsobují vážné poškození mozkových buněk. Pokud toto onemocnění není léčeno, může vést toto poškození k problémům se zrakem, sluchem, mluvením, chůzí a/nebo myšlením a pravděpodobně povede k úmrtí.

Skysona je typ léku označovaný jako genová terapie. Je vyroben speciálně pro každého pacienta s použitím jeho vlastních krevních kmenových buněk.

Z pacientovy krve jsou odebrány buňky nazývané kmenové buňky. Ty jsou pak upraveny v laboratoři vložením funkčního genu pro tvorbu ALDP. Když je Vám / Vašemu dítěti podán přípravek Skysona, který obsahuje tyto upravené buňky, buňky začnou vytvářet ALDP, který provádí štěpení velmi dlouhých řetězců mastných kyselin. Předpokládá se, že tento postup zpomalí zhoršování onemocnění.

Přípravek Skysona se podává infuzí do žíly (intravenózně). Další informace o tom, co se děje před léčbou a během ní, jsou uvedeny v části 3: Jak se přípravek Skysona vyrábí a podává.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Skysona podán

Přípravek Skysona Vám nebo Vašemu dítěti nesmí být podán, jestliže Vy nebo Vaše dítě:

- jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste alergický(á) na kteroukoli složku léků, které Vašemu dítěti budou podávány před léčbou přípravkem Skysona (viz bod 3).

Upozornění a opatření

- Informace o léčivých přípravcích z buněk, jako je Skysona, musí být uchovávány pro dobu 30 let v nemocnici. Informace uchovávané o Vás nebo Vašem dítěti budou zahrnovat Vaše nebo jeho jméno a číslo šarže přípravku Skysona, které Vám nebo jemu bylo podáno.
- Přípravek Skysona je vyroben z vlastních kmenových buněk Vašich nebo Vašeho dítěte a smí být podán pouze Vám nebo Vašemu dítěti.
- Složka přípravku Skysona nazývaná dimethylsulfoxid (DMSO) může způsobit alergickou reakci, takže během infuze a po ní Vás lékař nebo zdravotní sestra mají pečlivě sledovat kvůli výskytu známek a příznaků reakce.

Před zahájením léčby přípravkem Skysona lékař:

- vyšetří ledviny a játra;
- provede vyšetření na virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV);
- probere s Vámi možný vliv léků podávaných v rámci přípravného režimu na plodnost (viz níže bod „Plodnost u mužů a žen“);
- provede přípravu na odběr kmenových buněk (mobilizaci) a poté odstranění buněk z kostní dřeně Vašeho dítěte, aby mohl být podán přípravek Skysona (přípravný režim). Další informace o těchto krocích, včetně možných nežádoucích účinků podávaných léků, viz body 3 a 4).

Po léčbě přípravkem Skysona

- Krevní obraz může vykazovat nízké počty krvinek po dobu delší než 2 měsíce po přípravném režimu a léčbě přípravkem Skysona. Během této doby hrozí krvácení a infekce. Lékař bude sledovat tato rizika pomocí krevních testů a řekne Vám, až se krevní obraz vrátí na bezpečnou úroveň.
- Pokud bude potřeba podat krevní transfuzi během prvních 3 měsíců po podání přípravku Skysona, krevní produkty musí být ozářené. To sníží počet bílých krvinek, které se také nazývají lymfocyty, aby se omezilo riziko reakce na transfuzi.
- Po léčbě přípravkem Skysona nebudete moci v budoucnosti darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky. Důvodem je, že Skysona je lék pro genovou terapii.
- Přidání nového genu do kmenových buněk by teoreticky mohlo způsobit rakovinu krve (myelodysplazii, leukémii a lymfom). Po léčbě Vás bude lékař kontrolovat, včetně vyšetření krve, alespoň jednou za rok po dobu nejméně 15 let, zda se u Vás nevyskytly známky rakoviny krve. Kontaktujte lékaře, jestliže máte horečku, pociťujete větší únavu než obvykle, ubýváte na váze, aniž byste se o to snažil(a), nebo často míváte krvácení z nosu, jiné krvácení nebo podlitiny („modřiny“).
- Při výrobě přípravku Skysona se používají části viru HIV, které byly pozměněny tak, aby nemohly způsobit infekci HIV. Tento virus se používá ke vpravení fungujícího genu do kmenových krevních buněk Vašeho dítěte.
- Ačkoli tento lék nezpůsobuje infekci HIV, může přítomnost přípravku Skysona v krvi způsobit falešně pozitivní výsledek testu na HIV při použití některých testů, které rozpoznávají část HIV

použitou k přípravě přípravku Skysona. Pokud bude mít pacient pozitivní test na HIV po léčbě, kontaktujte prosím lékaře nebo zdravotní sestru.

Když léčba přípravkem Skysona nemůže být dokončena nebo selže

Před podáním přípravku Skysona bude Vám nebo Vašemu dítěti podán přípravný režim, aby se odstranily buňky ze stávající kostní dřeně.

Pokud nemůže být přípravek Skysona po podstoupení přípravného režimu podán, nebo pokud se upravené kmenové buňky (štěp) v těle neuchytí, může lékař podat infuzi vlastních původních krevních kmenových buněk, které byly odebrány a uloženy před zahájením léčby (viz také bod 3, Jak se přípravek Skysona vyrábí a podává). Pokud budou Vám nebo Vašemu dítěti vráceny původní buňky, nebude pro něj mít léčba žádný přínos.

Další léčivé přípravky a přípravek Skysona

Informujte svého lékaře o všech lécích, které Vaše dítě nebo Vy užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Vaše dítě nesmí užívat žádné léky na léčbu infekce HIV alespoň jeden měsíc před podáním mobilizačních léků (viz také bod 3, Jak se přípravek Skysona vyrábí a podává). Pokud je podání takových léků nutné, zákrok bude odložen.

Nedoporučuje se podání očkování, kterému se říká **živá vakcína**, po dobu 6 týdnů před tím, než jsou podány přípravné léky před léčbou přípravkem Skysona, a ani po léčbě v době, kdy se imunitní systém (obrný systém těla) zotavuje. Pokud je potřeba podstoupit nějaká očkování, poraďte se s lékařem.

Antikoncepce, těhotenství, kojení a plodnost

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy, které by mohly otěhotnět, a muži schopní zplodit dítě musí používat účinnou metodu antikoncepce od doby před odběrem krevních kmenových buněk a pokračovat v ní nejméně 6 měsíců po podání přípravku Skysona. Mezi účinné metody antikoncepce patří nitroděložní tělísko nebo kombinace perorální antikoncepce (také známé jako tablety) a kondomů. Také si přečtěte příbalové informace léků podávaných v přípravné fázi a vyhledejte v nich informace o antikoncepci.

Těhotenství

Kvůli účinkům léků podávaných v přípravné fázi nesmí být přípravek Skysona podán během těhotenství.

U žen, které by mohly otěhotnět, bude proveden těhotenský test před zahájením mobilizace, před podáním léků v přípravné fázi a před podáním přípravku Skysona, aby se potvrdilo, že nejsou těhotné. Pokud žena otěhotní po léčbě přípravkem Skysona, má kontaktovat svého ošetřujícího lékaře.

Přidaný gen v přípravku Skysona nepřechází na plod v případě těhotenství a nenarozené dítě je stále ohroženo tím, že zdědí původní gen *ABCD1*, při jehož nepřítomnosti nebo chybné funkci vzniká adrenoleukodystrofie.

Kojení

Přípravek Skysona nesmí být podán v období kojení. Není známo, zda se přípravek Skysona vylučuje do lidského mateřského mléka.

Plodnost u mužů a žen

Po podání přípravných léků se může stát, že již nebude možné otěhotnět nebo zplodit dítě. Pokud se toho obáváte, měl(a) byste si o tom před zahájením léčby promluvit s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Skysona nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně přípravky používané při mobilizaci a přípravném režimu mohou způsobit závrať a únavu. Vy nebo Vaše dítě se máte vyvarovat činností, které vyžadují rovnováhu (například jízda na kole nebo na skateboardu) a

řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů, pokud Vy nebo Vaše dítě cítíte závrať, únavu nebo se necítíte dobře.

Přípravek Skysona obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 391 až 1 564 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné jednotce dávky. To odpovídá 20 – 78 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Skysona vyrábí a podává

Přibližně 2 měsíce před léčbou přípravkem Skysona Vy nebo Vaše dítě dostanete lék, který přesune krevní kmenové buňky z kostní dřeně do krevního oběhu (tzv. mobilizace). Kmenové buňky v krvi lze potom odebrat přístrojem, který odděluje jednotlivé složky krve (zařízením pro aferézu). Může být zapotřebí více než 1 odběr, než se shromáždí dostatek krevních kmenových buněk jak pro výrobu přípravku Skysona, tak i pro uložení náhradních buněk pro případ, že přípravek Skysona nebude možné podat nebo nebude účinkovat.

Jak je přípravek Skysona podáván Vám nebo Vašemu dítěti

Přípravek Skysona se podává infuzí do žíly, což se často provádí přes centrální žilní katétr (trubička zavedená do žíly). Tento přípravek může být podán pouze ve specializované nemocnici lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s CALD, transplantací kostní dřeně a použitím léků pro genovou terapii. Přípravek Skysona je jednorázový a nebude znovu podáván. Pokud je přípravek Skysona neúčinný, vrátíte se do léčebného centra a dostanete transfuzi náhradních původních kmenových buněk. Tyto buňky neobsahují lék, a proto nepředstavují léčbu CALD.

Kdy	Co se bude provádět	Proč
Asi 2 měsíce před infuzí přípravku Skysona	bude podán lék pro mobilizaci	pro přesun krevních kmenových buněk z kostní dřeně Vašeho dítěte do krevního oběhu.
Asi 2 měsíce před infuzí přípravku Skysona	budou odebrány krevní kmenové buňky	pro výrobu přípravku Skysona a uložení části kmenových buněk jako náhradních pro případ potřeby.
Nejméně 6 dní před infuzí přípravku Skysona	v nemocnici bude podán přípravný režim	pro přípravu kostní dřeně na léčbu zničením buněk v kostní dřeni, aby mohly být nahrazeny upravenými buňkami z přípravku Skysona.
Zahájení léčby přípravkem Skysona	bude podán přípravek Skysona (infuzí) do žíly. To se uskuteční v nemocnici a bude to trvat méně než 60 minut na jeden infuzní vak. Počet vaků se bude u jednotlivých pacientů lišit.	pro přidání krevních kmenových buněk obsahujících ALDP do kostní dřeně.
Po infuzi přípravku Skysona	Vy nebo Vaše dítě pravděpodobně zůstanete v nemocnici přibližně 3–6 týdnů	pro zotavení a abyste mohl(a) být sledován(a), dokud si lékař nebude jistý, že propuštění z nemocnice je bezpečné.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky souvisejí s mobilizačními léky a odběrem krevních kmenových buněk nebo s přípravným režimem používaným pro přípravu kostní dřeně na léčbu přípravkem Skysona. Proberte možné nežádoucí účinky způsobené mobilizačními léky a přípravným režimem s lékařem. Také si přečtěte příbalové informace k těmto lékům.

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte po léčbě vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Níže uvedené nežádoucí účinky se obvykle objevují během prvních několika dnů a několika týdnů po podání léčby, ale mohou se vyskytnout i mnohem později.

Mobilizace a odběr krevních kmenových buněk

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina draslíku v krevním testu

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- nízká hladina krevních destiček, což může vést ke krvácení
- nízká hladina červených krvinek, což může vést k únavě
- nízká hladina hořčíku v krevním testu
- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak
- pocit na zvracení (nauzea), zvracení
- pocit mravenčení v ústech
- svědění kůže
- bolest kostí, horních a dolních končetin

Lék pro přípravu

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina bílých krvinek, někdy provázená horečkou, což může vést k infekci
- nízká hladina červených krvinek, což může vést k únavě
- nízká hladina krevních destiček, což může vést ke krvácení
- horečka
- bolest v ústech
- krvácení z nosu
- krevní testy ukazující snížení hladiny hořčíku, draslíku nebo fosfátu, zvýšení hladiny určitých jaterních enzymů
- bolest hlavy
- snížení chuti k jídlu
- bolest břicha, zácpa, průjem
- pocit na zvracení (nauzea), zvracení
- neobvyklé vypadávání nebo prořídnutí vlasů
- tmavé skvrny na kůži
- vysoký krevní tlak

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- různé druhy infekcí v různých částech těla, které mohou být způsobeny viry, bakteriemi nebo plísněmi. Mohou zahrnovat infekce krevního řečiště nebo infekce z žilního katétru, infekce trávicího traktu, infekce ucha, moučnivku (soor), anální kvasinkové infekce, respirační infekce. Tyto infekce mohou způsobovat příznaky jako je pocit horkosti (horečnatost), zimnici nebo pocení, kašel, průjem a zvracení.
- porucha funkce nadledvin, která může vést k nebezpečně nízkému krevnímu tlaku
- nízká hladina kyslíku v krvi naměřená přístrojem

- vysoká hladina antidiuretického hormonu, která vede k zadržování vody v těle
zánět sliznice trávicího traktu (od úst až po konečník), trhlina v tkáni kolem konečníku (anální fisura), zánět nebo svědění konečníku
- krev ve stolici, skvrny na kůži z krvácení pod kůží, krvácení do oka, prodloužená doba srážlivosti krve
- podráždění žaludku
- neschopnost udržet moč, krev v moči, nepříjemný pocit při močení, bolest močových cest
- bolest v hrdle, bolest v ústech, bolest konečníku, penisu, lymfatických uzlin
- zpomalená nebo zrychlená srdeční frekvence
- zrychlené dýchání
- nadměrné pocení
- pokles protilátek v krevním testu
- pokles sodíku v krevních testech, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy, laktátdehydrogenázy v krevním testu
- nízká hladina cukru v krvi
- kašel
- rýma
- snížené vnímání pokožkou v dolních končetinách
- suchá, odlupující se nebo svědící kůže, vyrážka, opruzeniny, vřed na šourku
- mimovolný pohyb (třes)
- zhoršení reflexů (odpověď těla na zevní podnět)
- alergická reakce na transfuzi krevních destiček
- nesnášenlivost léků při polykání
- otok obličeje nebo těla (edém)
- únava
- problémy se spánkem
- zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti

Skysona

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- nízká hladina bílých krvinek, která může vést k infekci
- nízká hladina červených krvinek, která může vést k únavě
- nízká hladina krevních destiček, která může vést ke krvácení
- virová infekce v močovém měchýři. Může vést k příznakům jako pocit horkosti (horečnatost), zimnice nebo pocení, krev v moči, bolest v podbřišku a u malých dětí také ke zvracení.
- zvracení

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Skysona uchovávat

Tyto informace jsou určeny pouze zdravotníkům. Tyto informace uvádíme pouze pro informovanost pacientů.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku vnějšího obalu a infuzním vaku.

Uchovávejte při teplotě -140 °C nebo nižší po dobu až šesti měsíců.

Uchovávejte infuzní vak(y) v kovové kazetě (kazetách).

Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Nerozmrazujte přípravek, dokud není připraven k použití. Po rozmrazení uchovávejte při pokojové teplotě (20 – 25 °C) a spotřebujte do 4 hodin.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Skysona obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Skysona jsou vlastní krevní kmenové buňky Vašeho dítěte, které obsahují funkční kopie genu ALDP. Koncentrace v jednom vaku je $2 - 30 \times 10^6$ krevních kmenových buněk na jeden mililitr.
- Další složkou je roztok používaný ke konzervaci zmrazených buněk (viz bod 2, Přípravek Skysona obsahuje sodík).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky z lidské krve.

Jak přípravek Skysona vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Skysona je bezbarvá až bílá až červená disperze buněk, včetně odstínů bílé nebo růžové, světle žluté a oranžové. Léčivý přípravek je dodáván v jednom nebo více průhledných infuzních vacích, z nichž každý je zabalen v transparentním pouzdru uvnitř uzavřené kovové nádoby. Přípravek Skysona může být balen v jednom nebo více 20ml vacích, v závislosti na celkovém počtu přítomných buněk. Aby bylo dosaženo plné dávky, Vašemu dítěti může být podán jeden nebo více vaků.

Na každém infuzním vaku a každé kovové nádobě je vytištěno jméno a datum narození pacienta, stejně jako kódované informace, které Vás nebo Vaše dítě identifikují jako pacienta.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Stadsplateau 7
WTC Utrecht
3521AZ Utrecht
Nizozemsko
medinfo@bluebirdbio.com

Výrobce

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Deutschland

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

Italia

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

Ελλάδα, Κύπρος
Bluebird Bio Greece Single Member L.L.C.
+30 21 0300 5938

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

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, United Kingdom (Northern Ireland), Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél/Tel/Тел/Тlf/Τηλ/Σίμι/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované humánní krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Skysona, musí přijmout vhodná opatření (rukavice, ochranný oděv a ochrana očí), aby nedošlo k možnému přenosu infekčních onemocnění.
- Infuzní vak (vaký) uchovávejte v kovové kazetě (kazetách) a skladujte v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $\leq 140^{\circ}\text{C}$, dokud nebude připraven (nebudou připraveny) k rozmrazení a podání.

Příprava na infuzi

- Přípravek Skysona je dodáván z výrobního místa do skladovacího infuzního centra v kryopřepravce, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak s přípravkem Skysona. Pacient může mít více infuzních vaků.
- Vyjměte každou kovovou kazetu z úložiště v kapalném dusíku a vyjměte každý infuzní vak z kovové kazety.
- Potvrďte, že je na infuzním vaku (vacích) vytištěn název Skysona.
- Potvrďte, zda identita pacienta odpovídá jedinečným identifikačním údajům pacienta umístěným na infuzním vaku (vacích) přípravku Skysona a na informačním listu šarže. Přípravek Skysona je určen výhradně k autolognímu použití. Nepodávejte infuzi přípravku Skysona, pokud informace na štítku specifickém pro daného pacienta na infuzním vaku neodpovídají údajům léčeného pacienta

- Pomocí přiloženého informačního listu šarže se ujistěte, že počet infuzních vaků je správný a potvrďte, že nevypršelo datum použitelnosti každého infuzního vaku.
- Před rozmrazením a infuzí je nutné zkontrolovat každý infuzní vak a ověřit, že nedošlo k porušení jeho integrity. Pokud je infuzní vak poškozen, postupujte podle místních pokynů týkajících se bezpečnosti pro nakládání s odpadem lidského původu a kontaktujte ihned společnost bluebird bio.

•

Rozmrazení

- Pokud je podáván více než jeden infuzní vak, rozmrazte a podejte každý celý infuzní vak, než budete pokračovat rozmrazením a infuzí dalšího infuzního vaku.
- Neprovádějte odběr vzorku a léčivý přípravek neupravujte, neozářujte ani znovu nezmrazujte.
- Rozmrazte přípravek Skysona při teplotě 37 °C ve vodní lázni nebo v suché lázni. Rozmrazení každého infuzního vaku trvá přibližně 2–4 minuty.
- Léčivý přípravek nadměrně nerozmrazujte. Nenechávejte léčivý přípravek bez dozoru a nepotápejte infuzní porty ve vodní lázni.
- Po rozmrazení jemně promíchejte léčivý přípravek masírováním infuzního vaku, dokud není veškerý obsah jednotný.

Podání

- Odkryjte sterilní port na infuzním vaku odtrhnutím ochranného obalu zakrývajícího port.
- Zajistěte přístup do infuzního vaku s léčivým přípravkem a proveďte infuzi podle standardních postupů podání pro podávání přípravků pro buněčnou terapii. Nepoužívejte in-line (do série zapojený) krevní filtr nebo infuzní pumpu.
- Infuze přípravku Skysona má být dokončena co možná nejdříve a přípravek po rozmrazení neskladujte přípravek déle než 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).
- Každý infuzní vak přípravku Skysona podávejte intravenózní infuzí po dobu kratší než 60 minut.
- Vypláchněte veškerý zbývající přípravek Skysona, který zůstal v infuzním vaku, a propláchněte všechny hadičky použité pro aplikaci alespoň 50 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi bude podána v infuzi co možná nejvíce buněk.

Opatření, která je třeba přijmout pro likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a veškerý materiál, který byl v kontaktu s přípravkem Skysona (pevný a kapalný odpad), má být zpracován a likvidován jako potenciálně infekční odpad v souladu s místními pokyny pro biologickou bezpečnost materiálů lidského původu.

Náhodná expozice

V případě náhodné expozice je nutné dodržet místní předpisy o nakládání s materiály lidského původu, což může zahrnovat omytí kontaminované pokožky a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které byly potenciálně v kontaktu s přípravkem Skysona, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.