

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skysona 2-30 × 10⁶ κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το Skysona (elivadogene autotemcel) είναι ένας κυτταρικός πληθυσμός εμπλουτισμένος με γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα κύτταρα CD34⁺ που περιέχει αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (HSC) *ex vivo* διαμολυσμένα με λεντικό φορέα (LVV), ο οποίος κωδικοποιεί το συμπληρωματικό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (cDNA) *ABCD1* για την ανθρώπινη πρωτεΐνη αδρενολευκοδυστροφίας (ALDP).

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος έγχυσης του Skysona περιέχει elivadogene autotemcel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση κυτταρικού πληθυσμού εμπλουτισμένου με γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα κύτταρα CD34⁺. Το τελικό προϊόν είναι συσκευασμένο σε έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης, οι οποίοι περιέχουν διασπορά 2-30 × 10⁶ κυττάρων/mL κυτταρικού πληθυσμού εμπλουτισμένου με κύτταρα CD34⁺ εναιωρημένη σε διάλυμα κρυοσυντήρησης. Κάθε σάκος έγχυσης περιέχει περίπου 20 mL διασποράς προς έγχυση.

Οι ποσοτικές πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος σχετικά με την περιεκτικότητα, τα κύτταρα CD34⁺ και τη δόση για τον συγκεκριμένο ασθενή παρέχονται στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας. Το φύλλο πληροφοριών παρτίδας περιλαμβάνεται στο εσωτερικό του καπακιού του περιέκτη μεταφοράς σε ψύξη που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του Skysona.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δόση περιέχει 391-564 mg νατρίου (περιέχεται σε Cryostor CS5).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμη διασπορά.

Άχρωμη προς λευκή έως κόκκινη διασπορά, συμπεριλαμβανομένων των αποχρώσεων του λευκού ή του ροζ, του ανοιχτού κίτρινου και του πορτοκαλί.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Skysona ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρώιμης εγκεφαλικής αδρενολευκοδυστροφίας σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών με γενετική μετάλλαξη *ABCD1* για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμος αδελφός

δότης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSC) συμβατός ως προς το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (HLA) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Skysona πρέπει να χορηγείται σε κατάλληλο κέντρο θεραπείας από ιατρό(ούς) με εμπειρία στη μεταμόσχευση HSC και στη θεραπεία ασθενών με νευρολογικές διαταραχές.

Δοσολογία

Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση μίας δόσης προς έγχυση που περιέχει διασπορά κυττάρων CD34⁺ σε έναν ή περισσότερους σάκους έγχυσης.

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Skysona είναι 5×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg. Σε κλινικές μελέτες, έχουν χορηγηθεί δόσεις έως $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg.

Κινητοποίηση και κυτταραφαίρεση

Απαιτείται από τους ασθενείς να υποβάλλονται σε κινητοποίηση HSC και στη συνέχεια σε κυτταραφαίρεση για να ληφθούν τα CD34⁺ αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 5.1 για περιγραφή του σχήματος κινητοποίησης σε κλινικές μελέτες).

Το βάρος του ασθενούς κατά την πρώτη συλλογή κυτταραφαίρεσης θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της τελικής δόσης.

Ο ελάχιστος αριθμός-στόχος των κυττάρων CD34⁺ που πρέπει να συλλεχθούν είναι 12×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg. Εάν η ελάχιστη δόση 5×10^6 CD34⁺ κυττάρων/kg του Skysona δεν πληρούται μετά την αρχική παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε έναν ή περισσότερους επιπρόσθετους κύκλους κινητοποίησης και κυτταραφαίρεσης, με χρονική απόσταση τουλάχιστον 14 ημερών, προκειμένου να ληφθούν περισσότερα κύτταρα για επιπρόσθετη παρασκευή.

Απαιτείται εφεδρική συλλογή CD34⁺ αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg. Αυτά τα κύτταρα πρέπει να συλλεχθούν από τον ασθενή και να κρυοσυντηρηθούν πριν από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας και έγχυσης του Skysona. Η εφεδρική συλλογή μπορεί να απαιτηθεί για θεραπεία διάσωσης εάν υφίσταται: 1) διακύβευση του Skysona μετά την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας και πριν από την έγχυση του Skysona, 2) αποτυχία πρωτογενούς εμφύτευσης ή 3) απώλεια εμφύτευσης μετά την έγχυση του Skysona (βλ. παράγραφο 4.4).

Μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας

Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία με Skysona είναι κατάλληλη για τον ασθενή πριν από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Το μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας πρέπει να χορηγείται πριν από την έγχυση του Skysona (βλ. παράγραφο 5.1 για μια περιγραφή των σχημάτων προετοιμασίας που χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες).

Η έναρξη του σχήματος προετοιμασίας δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αν δεν ληφθεί στο κέντρο χορήγησης το πλήρες σύνολο σάκου(ων) έγχυσης που συνιστά τη δόση του Skysona και επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα της εφεδρικής συλλογής.

Χορήγηση του Skysona

Βλ. Τρόπο χορήγησης παρακάτω και παράγραφο 6.6 για λεπτομέρειες σχετικά με τη χορήγηση και τον χειρισμό του Skysona.

Μετά τη χορήγηση του Skysona

Οποιαδήποτε προϊόντα αίματος απαιτούνται εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έγχυση του Skysona θα πρέπει να ακτινοβοληθούν.

Ειδικοί πληθυσμοί

Χορήγηση προηγούμενης γονιδιακής θεραπείας

Το Skysona δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας. Δεν υπάρχει εμπειρία θεραπείας ασθενούς με Skysona περισσότερες από μία φορές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Skysona δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς τη νεφρική δυσλειτουργία προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι είναι κατάλληλη η θεραπεία με Skysona. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Skysona δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ηπατική δυσλειτουργία προκειμένου να διασφαλιστεί ότι είναι κατάλληλη η θεραπεία με Skysona. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Γυναίκες ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Skysona σε γυναίκες ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Skysona σε παιδιά ηλικίας έως 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς οροθετικοί για τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Το Skysona δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με HIV-1, HIV-2, HTLV-1 και HTLV-2. Μια αρνητική ορολογική εξέταση για τον ιό HIV είναι απαραίτητη για να διασφαλιστεί η αποδοχή του υλικού κυτταραφαίρεσης για την παρασκευή του Skysona. Το υλικό κυτταραφαίρεσης από ασθενείς με θετική εξέταση για HIV δεν θα γίνει αποδεκτό για την παρασκευή του Skysona.

Τρόπος χορήγησης

Το Skysona προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, τη χορήγηση, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη του Skysona, βλ. παράγραφο 6.6.

Μετά την ολοκλήρωση του σχήματος προετοιμασίας, πρέπει να μεσολαβήσουν τουλάχιστον 48 ώρες έκπλυσης πριν από την έγχυση του Skysona.

Πριν από την έγχυση, πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ασθενούς στον(τους) σάκο(ους) έγχυσης του Skysona. Ο συνολικός αριθμός των σάκων έγχυσης που θα χορηγηθούν θα πρέπει, επίσης, να επιβεβαιωθεί στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έγχυση του Skysona θα πρέπει να ολοκληρωθεί το συντομότερο δυνατό και όχι περισσότερο από 4 ώρες μετά την απόψυξη. Κάθε σάκος έγχυσης θα πρέπει να χορηγείται σε λιγότερο από 60 λεπτά. Σε περίπτωση που παρέχονται περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης, πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά όλοι οι σάκοι έγχυσης. Πρέπει να εγχυθεί ολόκληρος ο όγκος κάθε σάκου έγχυσης.

Μετά την έγχυση του Skysona θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες για τη διαχείριση ασθενών σύμφωνα με τη μεταμόσχευση HSC.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αντενδείξεις στους παράγοντες των σχημάτων κινητοποίησης και προετοιμασίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση κύτταρα. Για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενούς πρέπει να τηρούνται για περίοδο 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

Αυτόλογη χρήση

Το Skysona προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Το Skysona δεν πρέπει να εγχέεται εάν οι πληροφορίες στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα πάνω στον(τους) σάκο(ους) έγχυσης, στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας και στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες) δεν αντιστοιχούν στον προοριζόμενο ασθενή.

Φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφάνιστικής προετοιμασίας

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τους παράγοντες των σχημάτων κινητοποίησης και προετοιμασίας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) στο Skysona μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας.

Αποτυχία εμφύτευσης μετρούμενη με εμφύτευση ουδετερόφιλων

Η θεραπεία με Skysona περιλαμβάνει την έγχυση και την εμφύτευση HSC CD34⁺ που έχουν τροποποιηθεί γενετικά ex vivo με λεντικό φορέα (LVV). Η αποτυχία της εμφύτευσης ουδετερόφιλων είναι ένας βραχυπρόθεσμος, αλλά δυνητικά σοβαρός κίνδυνος, ο οποίος ορίζεται ως αδυναμία επίτευξης 3 διαδοχικών απόλυτων αριθμών ουδετερόφιλων (ANC) ≥ 500 κύτταρα/ μ L που ελήφθησαν σε διαφορετικές ημέρες έως την Ημέρα 43 μετά την έγχυση του Skysona (βλ. παράγραφο 5.1). Ασθενείς που παρουσιάζουν αποτυχία εμφύτευσης ουδετερόφιλων θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία διάσωσης με την εφεδρική συλλογή (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν κυτταροπενίες για αρκετούς μήνες μετά την προετοιμασία και την έγχυση του Skysona, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πανκυτταροπενίας. Στις κλινικές μελέτες με το Skysona, κυτταροπενίες Βαθμού 3 ή υψηλότερου μετά την Ημέρα 60 από την έγχυση παρατηρήθηκαν στο 26% των ασθενών. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονταν μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (13%), μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (17%), και μειωμένη αιμοσφαιρίνη (2%). Μετά από 100 ημέρες από την έγχυση, το 16% των ασθενών εμφάνισε κυτταροπενία οποιουδήποτε Βαθμού 3 ή υψηλότερου, στην οποία

συμπεριλαμβάνονταν μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (9%) και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (11%), ενώ κανένας ασθενής δεν εμφάνισε Βαθμού 3 ή υψηλότερου μειωμένη αιμοσφαιρίνη (0%). Μετά την έγχυση του Skysona θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων και να γίνεται αξιολόγηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και λοίμωξης.

Κίνδυνος ενθετικής ογκογένεσης

Δεν υπάρχουν αναφορές ενθετικής μεταλλαξογένεσης με μεσολάβηση LVV που να έχει ως αποτέλεσμα την ογκογένεση, συμπεριλαμβανομένης της μυελοδυσπλασίας, της λευχαιμίας ή του λεμφώματος, που να σχετίζεται με το Skysona. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος μετά τη θεραπεία με Skysona. Σε ορισμένους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Skysona ανιχνεύθηκε κλωνική επέκταση η οποία είχε ως αποτέλεσμα την κλωνική επικράτηση χωρίς κλινικές ενδείξεις κακοήθειας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον ετησίως για μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα (συμπεριλαμβανομένης και της γενικής εξέτασης αίματος) για 15 χρόνια μετά τη θεραπεία με Skysona. Αν ανιχνευτεί μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα σε οποιονδήποτε ασθενή που έλαβε Skysona, θα πρέπει να συλλεχθούν δείγματα αίματος για ανάλυση των σημείων εισαγωγής.

Ορολογικές εξετάσεις

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για HIV-1/-2 πριν από την κινητοποίηση και την κυτταραφαίρεση για να διασφαλιστεί η αποδοχή του υλικού κυτταραφαίρεσης για την παρασκευή του Skysona (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρήση αντιρετροϊκών

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα τουλάχιστον έναν μήνα πριν από την κινητοποίηση (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν ένας ασθενής χρειάζεται αντιρετροϊκά φάρμακα για προφύλαξη από τον HIV, η θεραπεία με Skysona, συμπεριλαμβανομένης της κινητοποίησης και της αφαίρεσης των κυττάρων CD34⁺ μέσω της έγχυσης του Skysona, θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να μπορέσει να αποκλειστεί επαρκώς μια λοίμωξη από HIV σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για εξετάσεις του HIV.

Παρεμβολή στις ορολογικές εξετάσεις

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που έχουν λάβει Skysona είναι πιθανό να είναι θετικοί σε εξετάσεις αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τον ιό HIV λόγω εισαγωγής προιού LVV, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα μια ψευδώς θετική εξέταση για HIV. Συνεπώς, οι ασθενείς που έλαβαν Skysona δεν θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από HIV με τη χρήση εξέτασης με βάση την PCR.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Skysona δεν θα πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση σε οποιαδήποτε στιγμή στο μέλλον. Αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και επίσης στην Κάρτα Ειδοποίησης Ασθενούς, η οποία πρέπει να δοθεί στον ασθενή.

Μετά τη χορήγηση του Skysona

Δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία να δείχνουν επίδραση της θεραπείας με Skysona στην επινεφριδιακή ανεπάρκεια που σχετίζεται με την ALD. Η θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να συνεχίζεται.

Οι ασθενείς αναμένεται ότι θα ενταχθούν σε μελέτη μητρώου και θα παρακολουθούνται στο μητρώο με στόχο την καλύτερη κατανόηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Skysona.

Περιεχόμενο νατρίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 391-1564 mg νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με 20-78% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα τουλάχιστον έναν μήνα πριν από την κινητοποίηση μέχρι να ολοκληρωθεί τουλάχιστον η κυτταραφαίρεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Το Skysona δεν αναμένεται να αλληλεπιδράσει με την οικογένεια ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 ή των μεταφορέων φαρμάκων του ήπατος.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια της ανοσοποίησης με ζώντα ιικά εμβόλια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Skysona. Ο εμβολιασμός με ζώντα ιικά εμβόλια δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια των 6 εβδομάδων πριν από την έναρξη του μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας και έως την αιματολογική αποκατάσταση μετά τη θεραπεία με Skysona.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για την παροχή ακριβούς σύστασης σχετικά με τη διάρκεια της αντισύλληψης μετά από θεραπεία με Skysona. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που μπορούν να αποκτήσουν παιδιά και οι γυναίκες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (ενδομήτριο φραγμό ή συνδυασμό ορμονικής αντισύλληψης και μεθόδου φραγμού) από την έναρξη της κινητοποίησης έως και τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη χορήγηση του Skysona. Θα πρέπει να συμβουλευέστε την ΠΧΠ των παραγόντων προετοιμασίας για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σχήμα προετοιμασίας.

Ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης ορού σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επιβεβαιωθεί πριν από την έναρξη της κινητοποίησης και να επιβεβαιωθεί εκ νέου πριν από τις διαδικασίες του σχήματος προετοιμασίας και πριν από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με το Skysona. Το Skysona δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του σχήματος προετοιμασίας (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν είναι γνωστό εάν τα διαμολυσμένα κύτταρα με Skysona έχουν τη δυνατότητα να μεταφερθούν ενδομήτρια σε ένα έμβρυο. Η εγκυμοσύνη μετά τη θεραπεία με Skysona θα πρέπει να συζητείται με τον θεράποντα ιατρό.

Δεν υπάρχει καμία δυνατότητα για μετάδοση μέσω αναπαραγωγής του LVV που κωδικοποιεί ένα ABCD1 cDNA για την ανθρώπινη ALDP μετά τη θεραπεία με Skysona, συνεπώς η πιθανότητα ένας απόγονος να έχει γενική σωματική έκφραση του λεντικού φορέα που κωδικοποιεί ένα ABCD1 cDNA για την ανθρώπινη ALDP θεωρείται αμελητέα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Skysona απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση του Skysona στα θηλάζοντα βρέφη μετά τη χορήγησή του στις μητέρες τους.

Το Skysona δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Skysona στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο υπογονιμότητας που οφείλεται στο μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας. Ως εκ τούτου, συνιστάται να ληφθεί υπόψη η κρυοσυντήρηση σπέρματος ή ωαρίων πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Skysona δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των παραγόντων κινητοποίησης και των παραγόντων του μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων ή στην ενασχόληση με δραστηριότητες, όπως η ποδηλασία ή η τροχοσανίδα (σκέιτμπορντ).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Skysona αξιολογήθηκε σε 51 ασθενείς με CALD στις μελέτες ALD-102, ALD-104 και LTF-304 (βλ. παράγραφο 5.1). Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που αποδόθηκε στο Skysona ήταν η πανκυτταροπενία (3,9%). Λόγω του μικρού πληθυσμού των ασθενών και του μεγέθους των κοόρτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον παρακάτω πίνακα δεν παρέχουν πλήρη εικόνα για τη φύση και τη συχνότητα αυτών των συμβάντων. Πληροφορίες σχετικά με τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες παρέχονται στην παράγραφο 5.1.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι πίνακες 1, 2 και 3 είναι κατάλογοι ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στην κινητοποίηση/κυτταραφαίρεση, το μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας και το Skysona, αντίστοιχα, οι οποίες παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με CALD σε κλινικές μελέτες με Skysona.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην κινητοποίηση/κυτταραφαίρεση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοκυτταροπενία, αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Υπομαγνησιαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Έμετος, ναυτία, παραισθησία στοματική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Πόνος στα οστά, πόνος στα άκρα
Παρακλινικές εξετάσεις		Αιμοσφαιρίνη μειωμένη

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο μυελοοφαιμιακό σχήμα προετοιμασίας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Βακτηριαμία από ψευδομονάδα, βακτηριαμία, στρεπτοκοκκική βακτηριαμία, πνευμονία, βακτηριακή λοίμωξη, λοίμωξη σχετιζόμενη με τη συσκευή, λοιμώδης εντεροκολίτιδα, γαστρεντερίτιδα ιογενούς αιτιολογίας, στοματική καντιντίαση, μέση ωτίτιδα, στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα, λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, λοίμωξη από ρινοϊό, ιγμορίτιδα, δερματική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, ιική λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, θυλακίτιδα, περιεδρική καντιντίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπίρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, λευκοπενία, λεμφοπενία	Πόνος στους λεμφαδένες
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Επινεφριδιακή ανεπάρκεια, απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, μειωμένη όρεξη, υποφωσφαταιμία	Υπογλυκαιμία, κατακράτηση υγρών, υπονατρία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αποστροφή, αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Αισθητηριακή απώλεια, τρόμος, υποαντανακλαστικότητα
Οφθαλμικές διαταραχές		Αιμορραγία του επιπεφυκότα
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Πετέχειες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη	Υποξία, ταχύπνοια, βήχας, στοματοφαρυγγικός πόνος, ρινόρροια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία	Γαστρίτιδα, φλεγμονή του γαστρεντερικού, ραγάδα πρωκτού, πρωκτίτιδα, πρωκτικός κνησμός, δυσπεψία, στοματικός πόνος, πρωκταλγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, υπέρχρωση δέρματος	Φλυκταινώδεις εξάνθημα, απολέπιση του δέρματος, δερματίτιδα από σπάργανα, φαρμακευτικό εξάνθημα, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδεις εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία, ακράτεια, ακράτεια ούρων, δυσουρία, πόνος του ουροποιητικού συστήματος
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Πόνος στο πέος, έλκος οσχέου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Οίδημα προσώπου, φλεγμονή βλεννογόνου, κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Θετική εξέταση για λανθάνουσα αιμορραγία, θετική εξέταση αδενοϊού, αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ανοσοσφαιρίνη G αίματος μειωμένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αλλεργική αντίδραση στη μετάγγιση

Πίνακας 3 **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο Skysona**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κυστίτιδα ιογενούς αιτιολογίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Έμετος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανασύσταση του αιμοποιητικού συστήματος

Δύο σοβαρές αντιδράσεις πανκυτταροπενίας εμφανίστηκαν σε δύο ασθενείς, με έναρξη μετά την εμφύτευση ουδετερόφιλων. Και οι δύο ασθενείς είχαν καθυστερημένη ανασύσταση του αιμοποιητικού συστήματος που απαιτούσε παρατεταμένη υποστήριξη με μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων, καθώς και αυξητικούς παράγοντες (G-CSF και ελτρομβοπάγη). Ένας ασθενής είχε συνοδό παρβοϊό. Και τα δύο συμβάντα ήταν σε εξέλιξη τουλάχιστον 18 μήνες μετά την έγχυση του Skysona.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Παρατηρήθηκε έμετος σε δύο ασθενείς την ημέρα της έγχυσης, ο οποίος σχετιζόταν πιθανώς με τον παράγοντα κρυσυντήρησης. Μπορεί να χορηγηθεί προληπτική αγωγή κατά την κρίση του ιατρού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με την υπερδοσολογία του Skysona.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Το Skysona προσθέτει λειτουργικά αντίγραφα του ABCD1 cDNA στα HSC των ασθενών μέσω της διαμόλυνσης των αυτόλογων κυττάρων CD34⁺ με LVV Lenti-D. Μετά την έγχυση του Skysona, τα διαμολυσμένα HSC CD34⁺ εμφυτεύονται στον μυελό των οστών και διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων (CD14⁺) που μεταναστεύουν στον εγκέφαλο, όπου εικάζεται ότι διαφοροποιούνται περαιτέρω σε μακροφάγα και εγκεφαλικά μικρογλοία που μπορούν να παράγουν λειτουργική ALDP. Η λειτουργική ALDP μπορεί στη συνέχεια να επιτρέψει την τοπική αποδόμηση των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου (VLCFA) στον εγκέφαλο, η οποία, με τη σειρά της, μπορεί να σταθεροποιήσει τη νόσο, αποτρέποντας την περαιτέρω φλεγμονή και απομυελίνωση. Ωστόσο, η θεραπεία με Skysona δεν αναμένεται να επηρεάσει άλλες εκδηλώσεις της ALD συμπεριλαμβανομένης της επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Η επίδραση της θεραπείας με Skysona στην αδρενομυελονευροπάθεια δεν έχει μελετηθεί. Μετά

την επιτυχή εμφύτευση με γενετικά τροποποιημένα κύτταρα, η έκφραση της ALDP αναμένεται να είναι διαβίου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έναν μήνα μετά τη θεραπεία με Skysona, όλοι οι αξιολογήσιμοι ασθενείς στη μελέτη ALD-102 (N = 25) παρήγαγαν ALDP σε κύτταρα περιφερικού αίματος CD14⁺ με διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη) CD14⁺ ALDP⁺ της τάξης του 29,50% (8,20%, 49,65%) καταδεικνύοντας πρόωμη έκφραση του διαγονιδίου. Για ασθενείς με τουλάχιστον 6 μήνες παρακολούθησης, τα κύτταρα CD14⁺ ALDP⁺ γενικά μειώθηκαν ελαφρώς μετά την έγχυση του Skysona και σταθεροποιήθηκαν έως περίπου τον Μήνα 6. Οι ασθενείς είχαν τον Μήνα 6 διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη) CD14⁺ %ALDP⁺ της τάξης του 22,20% (2,00%, 71,40%) στη Μελέτη ALD-102 (N = 27).

Το ποσοστό των κυττάρων ALDP⁺ παρέμεινε γενικά σταθερό σε κύτταρα περιφερικού αίματος CD14⁺ έως και τον Μήνα 24 με διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) τιμή της τάξης του 16,90% (5,80%, 44,60%) στη Μελέτη ALD-102 (N = 26). Το ποσοστό των κυττάρων CD14⁺ ALDP⁺ συνέχισε να είναι σταθερό κατά την τελευταία παρακολούθηση έως και τον Μήνα 60, καταδεικνύοντας τη μακροχρόνια έκφραση της διαγονιδιακής ALDP στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Skysona αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους σε ασθενείς με CALD (ALD-102, N = 32) και συγκρίθηκαν με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αλλογενούς HSCT σε ασθενείς με CALD σε μια σύγχρονη μελέτη συγκριτικού παράγοντα (ALD-103, N = 59). Όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν ή διαέκοψαν τη μελέτη ALD-102 κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη παρακολούθησης, την LTF-304.

Η ένταξη στη Μελέτη ALD-102 έχει ολοκληρωθεί με 32 ασθενείς που έχουν ενταχθεί και λάβει θεραπεία, ενώ 30 ασθενείς είναι αξιολογήσιμοι ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας κατά τον Μήνα 24.

Επιπλέον, μια δεύτερη ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους (ALD-104, N = 19) βρίσκεται σε εξέλιξη, ενώ κανένας ασθενής δεν έχει φτάσει στο χρονικό σημείο αξιολόγησης κατά τον Μήνα 24. Ως εκ τούτου, δεν συμπεριλαμβάνονται σε καμία ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Κινητοποίηση και κυτταραφαίρεση

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε διάμεση δόση 10 μg/kg του G-CSF για τουλάχιστον 4 ημέρες με σκοπό να κινητοποιηθούν τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα πριν από τη διαδικασία κυτταραφαίρεσης.

Στη Μελέτη ALD-102, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν το πρωί μετά την 4^η δόση του G-CSF. Εάν ο αριθμός των CD34⁺ περιφερικού αίματος το συγκεκριμένο πρωί ήταν <50 κύτταρα/μL, χορηγήθηκε μια 5^η δόση του G-CSF και πλεριζαφόρη σε δόση των 0,24 mg/kg σωματικού βάρους περίπου 10 ώρες πριν από τη συλλογή κυτταραφαίρεσης της επόμενης ημέρας. Η πλεριζαφόρη θα μπορούσε να χορηγείται ημερησίως για έως 4 ημέρες. Έντεκα από τους 32 (34,4%) ασθενείς στη Μελέτη ALD-102 έλαβαν πλεριζαφόρη.

Για όλους τους ασθενείς, 1 κύκλος κινητοποίησης και κυτταραφαίρεσης ήταν επαρκής για τη συλλογή του ελάχιστου αριθμού κυττάρων CD34⁺ για την παρασκευή του Skysona.

Μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας

Στη μελέτη ALD-102, 32 ασθενείς έλαβαν μπουσουλφάνη που δοσολογήθηκε με βάση τη φαρμακοκινητική σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη πριν από τη θεραπεία με Skysona. Η μπουσουλφάνη χορηγήθηκε με συνιστώμενη αθροιστική AUC 17.000 έως 21.000 μmol*min/L σε διάστημα τεσσάρων ημερών μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας. Για ασθενείς ≤ 12 kg, η μπουσουλφάνη δοσολογήθηκε

σε 1,1 mg/kg/δόση ΕΦ κάθε 6 ώρες και για ασθενείς > 12 kg η μπουσουλφάνη δοσολογήθηκε σε 0,8 mg/kg/δόση ΕΦ κάθε 6 ώρες για 4 ημέρες. Πραγματοποιήθηκαν προσαρμογές της δόσης μπουσουλφάνης, όπως απαιτείται με βάση τη φαρμακοκινητική παρακολούθηση. Οι ασθενείς έλαβαν αντιεπιληπτική αγωγή, αντιμυκητιασική και αντιβιοτική προφύλαξη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των θεραπευτικών ιδρυμάτων. Η συνιστώμενη δόση κυκλοφωσφαμίδης ήταν 50 mg/kg/ημέρα. Η διάμεση ημερήσια τιμή (ελάχιστη, μέγιστη) του μέσου όρου της δόσης μπουσουλφάνης ήταν 3,5 (2,8, 4,2) mg/kg/ημέρα (N = 31) και η διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη) του εκτιμώμενου μέσου όρου ημερήσιας AUC ήταν 4729 (4039, 5041) $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}/\text{ημέρα}$ (N = 31).

Στη Μελέτη ALD-104, 19 ασθενείς έλαβαν μπουσουλφάνη που δοσολογήθηκε με βάση τη φαρμακοκινητική σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη πριν από τη θεραπεία με Skysona.

Χορήγηση του Skysona

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε Skysona ως ενδοφλέβια έγχυση με διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) δόση $11,78 (5,0, 38,2) \times 10^6 \text{ CD34}^+$ κύτταρα/kg (N = 51).

Μετά τη χορήγηση του Skysona

Στη Μελέτη ALD-102, οι ασθενείς έλαβαν G-CSF κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, σύμφωνα με την πρακτική του ιδρύματος, μετά τη θεραπεία με Skysona. Από τους 32 ασθενείς υπό θεραπεία, 24 έλαβαν G-CSF μετά τη θεραπεία με Skysona.

Στη Μελέτη ALD-104, οι ασθενείς επρόκειτο να λάβουν G-CSF ξεκινώντας την Ημέρα 5 μετά τη θεραπεία με Skysona.

Μελέτη ALD-102

Η μελέτη ALD-102 ήταν μια ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη 24 μηνών, η οποία περιλάμβανε συνολικά 32 ασθενείς με CALD υπό θεραπεία με Skysona. Στη μελέτη ALD-102, ως πρώτη CALD ορίστηκε η: βαθμολογία Loes 0,5 έως και 9, ενίσχυση γαδολίνιου στην MRI των απομυελινωτικών βλαβών και βαθμολογία νευρολογικής λειτουργίας (NFS) ≤ 1 , δηλωτική των περιορισμένων μεταβολών στη νευρολογική λειτουργία. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη ALD-102 εάν είχαν πρόθυμο και διαθέσιμο αδελφό δότη HSC συμβατό ως προς το HLA. Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) ηλικία κατά την έγχυση του Skysona ήταν 6,0 (4, 14) έτη, ενώ το 100% των ασθενών ήταν άνδρες και το 46,9% ήταν λευκής/καυκάσιας φυλής. Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) βαθμολογία Loes στην έναρξη ήταν 2,00 (1,0, 9,0). Από τους 32 ασθενείς, 31 είχαν NFS 0 και ένας είχε NFS 1 στην έναρξη. Όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη ALD-102 εντάχθηκαν για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση στη μελέτη LTF-304. Η διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) διάρκεια παρακολούθησης ήταν 38,59 (13,4, 82,7) μήνες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία ασθενών που δεν είχαν καμία από τις 6 Μείζονες Λειτουργικές Αναπηρίες (MFD), ήταν εν ζωή, δεν έλαβαν δεύτερη αλλογενή HSCT ή χορήγηση κυττάρων διάσωσης και δεν είχαν αποσυρθεί ή παρουσίασαν αδυναμία παρακολούθησης κατά τον Μήνα 24 (δηλαδή, επιβίωση χωρίς MFD τον Μήνα 24). Οι 6 MFD είναι: απώλεια επικοινωνίας, φλοιώδης τύφλωση, σίτιση μέσω σωλήνα, ολική ακράτεια, εξάρτηση από αναπηρικό αμαξίδιο ή πλήρης απώλεια εκούσιας κίνησης.

Διεξήχθη ανάλυση αφού 30 ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, την επιβίωση χωρίς MFD τον Μήνα 24. Για είκοσι επτά από τους 30 ασθενείς (90%, 95% ΔΕ: 73,5, 97,9) επιτεύχθηκε επιβίωση χωρίς MFD τον Μήνα 24, με το χαμηλότερο όριο του ΔΕ 95% πάνω από την κλινικά σημαντική τιμή αναφοράς (ποσοστό επιβίωσης χωρίς MFD τον Μήνα 24 50%), που υποδηλώνει ότι η θεραπεία με Skysona παρέχει κλινικά σημαντικά οφέλη διατηρώντας την κινητική λειτουργία και την ικανότητα επικοινωνίας και βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία σε πρώιμο στάδιο της εγκεφαλικής νόσου.

Διεξήχθη μια σύγχρονη συγκριτική μελέτη σε 59 ασθενείς με CALD που έλαβαν θεραπεία με αλλογενή HSCT (Πληθυσμός ασφάλειας της ALD-103). Ένα υποσύνολο 27 ασθενών (πληθυσμός αποτελεσματικότητας στην ALD-103) αντιστοιχίστηκε με τον πληθυσμό της ALD-102, για τη βαθμολογία Loes στην έναρξη, την παρουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης και τη βαθμολογία NFS. Αυτός ο πληθυσμός χωρίστηκε περαιτέρω σε εκείνους που έλαβαν αλλογενή HSCT από συμβατό αδελφό δότη (N = 10, πληθυσμός αποτελεσματικότητας με MSD της ALD-103) και σε αυτούς που έλαβαν αλλογενή HSCT από εναλλακτική πηγή δότη, δηλαδή, μη συμβατό αδελφό δότη (N = 17, πληθυσμός αποτελεσματικότητας της ALD-103 χωρίς MSD).

Η επιβίωση χωρίς MFD σε συνάρτηση με τον χρόνο και η συνολική επιβίωση που αναλύθηκαν σε 32 ασθενείς της μελέτης ALD-102 και συγκρίθηκαν με 17 ασθενείς υπό θεραπεία με αλλογενή HSCT στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας της μελέτης ALD-103 (χωρίς MSD) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και την Εικόνα 1.

Το Skysona έδειξε μια διατηρήσιμη επίδραση στην επιβίωση χωρίς MFD, με τους περισσότερους ασθενείς (26/27, 96,3%) που εντάχθηκαν στη μελέτη LTF-304 να παραμένουν εν ζωή και να παραμένουν σε κατάσταση χωρίς MFD έως και την τελευταία τους παρακολούθηση στη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 14 ασθενών με 5 ή περισσότερα έτη παρακολούθησης. Ένας ασθενής αρνήθηκε να ενταχθεί σε περαιτέρω παρακολούθηση.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Πίνακας 4: Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας

	Υπό θεραπεία με Skysona της μελέτης ALD-102 ^α (N=32)	Πληθυσμός αποτελεσματικότητας της αλλογενούς HSCT της μελέτης ALD-103 ^β (N=27)	Πληθυσμός αποτελεσματικότητας της αλλογενούς HSCT της μελέτης ALD-103 ^γ χωρίς MSD (N=17)	Πληθυσμός αποτελεσματικότητας της αλλογενούς HSCT της μελέτης ALD-103 ^δ με MSD (N=10)
Ποσοστό επιβίωσης χωρίς MFD τον Μήνα 24^ε				
Αξιολογήσιμοι ασθενείς ^{στ} n % [95% ΔΕ]	30 27 90,0% [73,5, 97,9]	18 14 77,8% [52,4, 93,6]	9 6 66,7% [29,9, 92,5]	9 8 88,9% [51,8, 99,7]
Αριθμός ασθενών με συμβάντα έως τον Μήνα 24^ζ				
n %	3 9,4%	8 29,6%	6 35,3%	2 20,0%
Αριθμός επιβιωσάντων ασθενών έως τον Μήνα 24^η				
n % [95% ΔΕ]	31 96,6% [77,9, 99,5]	22 86,2% [62,6, 95,4]	14 86,3% [54,7, 96,5]	8 88,9% [43,3, 98,4]

^α Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν αυξημένες τιμές VLCFA, βαθμολογία Loes 0,5 έως και 9, ενίσχυση γαδολινίου στην MRI απομυελινωτικών βλαβών, NFS ≤ 1 και κανείς πρόθυμος και διαθέσιμος αδελφός δότης HSC συμβατός ως προς το HLA

^β Σε αντιστοίχιση με τον πληθυσμό της ALD-102, για τη βαθμολογία Loes στην έναρξη, την παρουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης και τη βαθμολογία NFS

^γ Σε αντιστοίχιση με τον πληθυσμό της ALD-102 για τη βαθμολογία Loes στην έναρξη, την παρουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης και τη βαθμολογία NFS και κανείς πρόθυμος και διαθέσιμος αδελφός δότης HSC συμβατός ως προς το HLA

^δ Σε αντιστοίχιση με τον πληθυσμό της ALD-102 για τη βαθμολογία Loes στην έναρξη, την παρουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης και τη βαθμολογία NFS και με αδελφό δότη HSC συμβατό ως προς το HLA

^ε Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, αναλογία ασθενών χωρίς συμβάν έως τον Μήνα 24. Περιλαμβάνει θάνατο, MFD, χορήγηση κυττάρων διάσωσης ή επακόλουθα αλλογενή HSCT

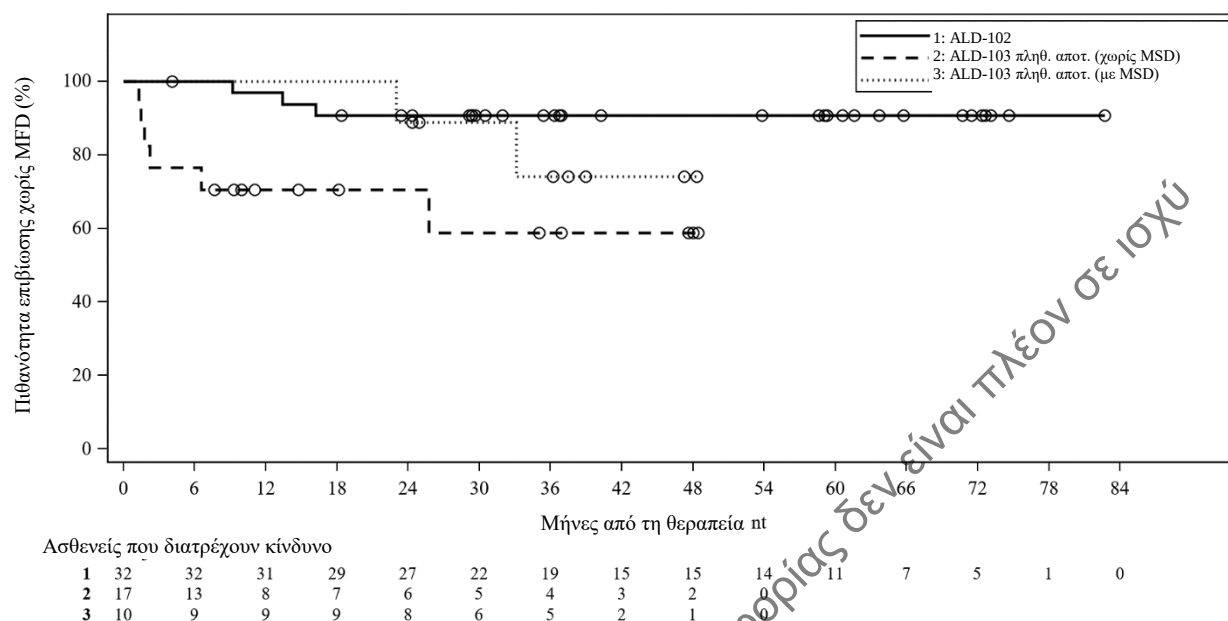
^{στ} Ως αξιολογήσιμοι ασθενείς για επιβίωση χωρίς MFD τον Μήνα 24 στις μελέτες ALD-102 και ALD-103 ορίζονται οι υπό θεραπεία ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για 24 μήνες ή είχαν ολοκληρώσει την επίσκεψη του Μήνα 24 ή είχαν διακόψει τη συμμετοχή τους στις μελέτες (για οποιονδήποτε λόγο, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου) αλλά θα είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για 24 μήνες αν συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων για τις εν λόγω αναλύσεις

^ζ Ανάλυση χρόνου έως το συμβάν κατά Kaplan-Meier. Περιλαμβάνει θάνατο, MFD, χορήγηση κυττάρων διάσωσης ή επακόλουθα αλλογενή HSCT

^η Ανάλυση χρόνου έως το συμβάν κατά Kaplan-Meier. Περιλαμβάνει μόνο θάνατο

MSD = συμβατός αδελφός δότης.

Εικόνα 1 Καμπύλη επιβίωσης χωρίς MFD κατά Kaplan-Meier μεταξύ του πληθυσμού αποτελεσματικότητας της μελέτης ALD-102 (υπό θεραπεία με Skysona) και του πληθυσμού αποτελεσματικότητας της μελέτης ALD-103 (χωρίς MSD και με MSD)



Η βαθμολογία νευρολογικής λειτουργίας (NFS) χρησιμοποιήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο για την αξιολόγηση 15 τομέων νευρολογικής λειτουργίας και έχει συνολική μέγιστη βαθμολογία 25. Η βαθμολογία 0 υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ανωμαλία στις αξιολογημένες περιοχές της νευρολογικής λειτουργίας. Κατά την έναρξη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν NFS ≤ 1 . Στη μελέτη ALD-102, 26 από τους 28 αξιολογήσιμους ασθενείς διατήρησαν NFS μικρότερη από ή ίση με 1 έως και τον Μήνα 24, και 24 από αυτούς τους ασθενείς δεν είχαν καμία μεταβολή της NFS τους, γεγονός που κατέδειξε διατήρηση της νευρολογικής λειτουργίας στην πλειονότητα των ασθενών. Η πλειονότητα των ασθενών στη μελέτη ALD-102 διατήρησαν τη γνωστική λειτουργία [δείκτης νοημοσύνης (IQ), συμπεριλαμβανομένων των υπομέτρων απόδοσης του IQ] εντός φυσιολογικού εύρους (100 ± 15 μονάδες), με ελάχιστη μείωση και σταθεροποίηση έως τον Μήνα 24. Μια μικρή υποομάδα ασθενών με υψηλότερες βαθμολογίες Loes στην έναρξη έτεινε να καταγράφει λιγότερο ευνοϊκό αποτέλεσμα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας, η αναλογία των αξιολογήσιμων ασθενών που παρουσίασαν είτε οξεία ($\geq$ Βαθμού II) είτε χρόνια νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD) ήταν στην ALD-102 έναντι της ALD-103 έως τον Μήνα 24, 0 έναντι 52%.

Το ποσοστό όλων των ασθενών που παρουσίασαν είτε οξεία ($\geq$ Βαθμού II) είτε χρόνια GVHD στην ALD-102/ALD-104 έναντι της ALD-103 συνοψίζεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή

	Υπό θεραπεία με Skysona		Αλλογενής HSCT
	ALD-102	ALD-102/104	Πληθυσμός ασφάλειας της ALD-103^a
	(N = 32)	(N = 51)	(N = 59)
Οξεία (≥ Βαθμού II) ή χρόνια GVHD			
n	0	0	26
%	0%	0%	44,1%
[95% ΔΕ]	[0,0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[31,2, 57,6]
Οξεία (≥ Βαθμού II) GVHD			
n	0	0	15
%	0%	0%	25,4%
[95% ΔΕ]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[15,0, 38,4]
Χρόνια GVHD			
n	0	0	14
%	0%	0%	23,7%
[95% ΔΕ]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[13,6, 36,6]

^a Για τις λογοκριμένες παρατηρήσεις στον πληθυσμό ασφάλειας της ALD-103, ελήφθη ως υπόθεση ότι δεν παρατηρήθηκε GVHD σε καμία κατηγορία

Η εμφύτευση ουδετερόφιλων παρακολουθήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και ορίστηκε ως επίτευξη 3 διαδοχικών απόλυτων αριθμών ουδετερόφιλων (ANC) ≥ 500 κύτταρα/ μ L που ελήφθησαν σε διαφορετικές ημέρες έως την Ημέρα 43 μετά την έγχυση του Skysona. Σε κλινικές μελέτες, η εμφύτευση ουδετερόφιλων συνέβη στη διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) Ημέρα 13 (11, 41) μετά την έγχυση του Skysona (βλ. παράγραφο 4.4) (N = 32, ALD-102, N = 17, ALD-104) σε σύγκριση με την Ημέρα 17 (12, 36) στη μελέτη ALD-103 (N = 53).

Δεν παρατηρήθηκε αποτυχία πρωτογενούς ή δευτερογενούς εμφύτευσης ουδετερόφιλων σε ασθενείς στη μελέτη ALD-102/ALD-104 (N = 51), σε σύγκριση με 10/59 (16,9%) ασθενείς στη μελέτη ALD-103.

Η εμφύτευση αιμοπεταλίων παρακολουθήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και ορίστηκε ως η επίτευξη 3 διαδοχικών μη υποστηριζόμενων τιμών αιμοπεταλίων $\geq 20 \times 10^9$ κύτταρα/L που ελήφθησαν σε διαφορετικές ημέρες μετά την έγχυση του Skysona, χωρίς χορηγούμενες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων για 7 ημέρες αμέσως πριν από και κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης. Σε κλινικές μελέτες, επιτεύχθηκε εμφύτευση αιμοπεταλίων τη διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη) Ημέρα 32 (14, 108) μετά την έγχυση του Skysona (N = 32, ALD-102, N = 15, ALD-104) σε σύγκριση με την Ημέρα 26 (13, 67) στη μελέτη ALD-103 (N = 47).

Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση θνησιμότητα (TRM), ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο, στις 100 ημέρες ή στις 365 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση στη μελέτη ALD-102 και τη μελέτη ALD-104. Αντίθετα, 2/59 (3,4%) ασθενείς παρουσίασαν TRM στις 100 ημέρες και 8/59 (13,6%) ασθενείς παρουσίασαν TRM στις 365 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση στον πληθυσμό ασφάλειας της μελέτης ALD-103.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Skysona είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν αυτόλογης γονιδιακής θεραπείας που αποτελείται από αυτόλογα κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά *ex vivo*. Η φύση του Skysona είναι τέτοια ώστε να μην ισχύουν οι συμβατικές μελέτες φαρμακοκινητικής, απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και αποβολής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί συμβατικές μελέτες μεταλλαξιογένεσης, καρκινογένεσης και αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας.

Η φαρμακολογία, η τοξικολογία και η γονιδοτοξικότητα του LVV Lenti-D που χρησιμοποιήθηκε για τη διαμόλυνση αξιολογήθηκαν *in vitro* και *in vivo*. Σε μια δοκιμασία αθανатоποίησης *in vitro*, τα διαμολυσμένα με LVV Lenti-D κύτταρα μυελού των οστών ποντικών έδειξαν σημαντικά μειωμένο μεταλλαξιογόνο δυναμικό σε σύγκριση με τους φορείς θετικού ελέγχου. Η ανάλυση των σημείων εισαγωγής των διαμολυσμένων με LVV Lenti-D ανθρώπινων HSC CD34⁺ προ μεταμόσχευσης κατέδειξε το αναμενόμενο αυτοαδρανοποιούμενο προφίλ ενσωμάτωσης του LVV, χωρίς εμπλουτισμό για εισαγωγή σε σχετιζόμενα με τον καρκίνο γονίδια ή κοντά σε αυτά.

Διεξάχθηκε μια συμβατή με τις αρχές GLP βασική μελέτη συνδυασμένης τοξικότητας, γονοτοξικότητας και βιοκατανομής των διαμολυσμένων με LVV Lenti-D κινητοποιημένων HSC CD34⁺ περιφερικού αίματος σε ποντικούς με μυελοαφανιστική ανοσοανεπάρκεια. Δεν υπήρχαν ενδείξεις τοξικότητας, γονοτοξικότητας (ενθετική μεταλλαξιογένεση που οδηγεί σε ογκογόνες μεταλλάξεις) ή ογκογένεσης (ογκογονικότητα) που σχετίζονταν με την ενσωμάτωση του LVV Lenti-D. Η ανάλυση σημείων εισαγωγής των κυττάρων μυελού των οστών μετά τη μεταμόσχευση δεν κατέδειξε καμία προτιμώμενη ενσωμάτωση στην εγγύτητα ή εντός σχετιζόμενων με τον καρκίνο γονιδίων. Μια πρόσθετη μελέτη με διαμολυσμένα με LVV Lenti-D ανθρώπινα HSC CD34⁺ που χορηγήθηκαν σε ποντικούς με μυελοαφανιστική ανοσοανεπάρκεια κατέδειξε εμφύτευση μικρογλοιακών κυττάρων ανθρώπινης προέλευσης εντός των ιστών του εγκεφάλου χωρίς τοξικότητα ή ογκογονικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Cryostor CS5

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6 μήνες

Μόλις αποψυχθεί 4 ώρες κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία δωματίου (20°C – 25°C)

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε φάση ατμού υγρού αζώτου στους $\leq -140^{\circ}\text{C}$ μέχρι να είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση.

Διατηρείτε τον(τους) σάκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες).

Μην επαναψύχετε μετά την απόψυξη.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σάκος(οι) έγχυσης φθοροαιθυλενοπροπυλενίου των 20 mL κατά προσέγγιση, έκαστος συσκευασμένος σε διαφανή θήκη μέσα σε μεταλλική κασέτα.

Το Skysona αποστέλλεται από την εγκατάσταση παρασκευής στην εγκατάσταση αποθήκευσης του κέντρου έγχυσης μέσα σε περιέκτη μεταφοράς σε ψύξη, ο οποίος μπορεί να περιέχει πολλαπλές μεταλλικές κασέτες που προορίζονται για έναν μόνο ασθενή. Κάθε μεταλλική κασέτα περιέχει έναν σάκο έγχυσης με Skysona. Μία παρτίδα φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι συσκευασμένη σε έναν ή σε δύο σάκους των 20 mL, ανάλογα με τον συνολικό αριθμό των κυττάρων που υπάρχουν. Πολλές παρτίδες μπορούν να χορηγηθούν στον ασθενή ως μία δόση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ακτινοβολήση μπορεί να οδηγήσει σε απενεργοποίηση του προϊόντος.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικώς τροποποιημένα ανθρώπινα αιματοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Skysona πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και προστασία ματιών) ώστε να αποφευχθεί πιθανή μετάδοση μολυσματικών νοσημάτων.
- Διατηρείτε τον(τους) σάκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες) και φυλάσσετε στη φάση ατμού υγρού αζώτου στους $\leq -140^{\circ}\text{C}$ μέχρι να είναι έτοιμος(οι) για απόψυξη και χορήγηση.

Προετοιμασία για την έγχυση

- Αφαιρέστε κάθε μεταλλική κασέτα από την αποθήκευση εντός υγρού αζώτου και αφαιρέστε κάθε σάκο έγχυσης από τη μεταλλική κασέτα.
- Βεβαιωθείτε ότι η ονομασία Skysona είναι τυπωμένη στον/στους σάκο(ους) έγχυσης.
- Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ταυτοποίησης ασθενούς που βρίσκονται στον(στους) σάκο(ους) έγχυσης του Skysona και στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας. Το Skysona προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Μην εγχέετε το Skysona εάν οι πληροφορίες στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα πάνω στον σάκο έγχυσης δεν αντιστοιχούν στον προοριζόμενο ασθενή.
- Διασφαλίστε ότι έχετε τον σωστό αριθμό σάκων έγχυσης και βεβαιωθείτε ότι κάθε σάκος έγχυσης βρίσκεται εντός της ημερομηνίας λήξης χρησιμοποιώντας το συνοδευτικό φύλλο πληροφοριών παρτίδας.
- Κάθε σάκος έγχυσης θα πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητάς του πριν από την απόψυξη και την έγχυση. Εάν ένας σάκος έγχυσης έχει παραβιαστεί, ακολουθήστε τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης και επικοινωνήστε αμέσως με την bluebird bio.

Απόψυξη

- Εάν παρέχονται περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης, αποψύξτε και χορηγήστε ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε σάκου έγχυσης πριν προχωρήσετε στην απόψυξη του επόμενου σάκου έγχυσης.
- Μη λαμβάνετε δείγμα, μεταβάλλετε, ακτινοβολείτε ή επαναψύχετε το φαρμακευτικό προϊόν.
- Αποψύχετε το Skysona σε θερμοκρασία 37°C εντός υδατόλουτρου ή ξηρού λουτρού. Η απόψυξη κάθε σάκου έγχυσης διαρκεί περίπου 2 έως 4 λεπτά. Μην αποψύχετε το φαρμακευτικό προϊόν υπερβολικά. Μην αφήνετε το φαρμακευτικό προϊόν χωρίς επίβλεψη και μη βυθίζετε τις θύρες έγχυσης σε υδατόλουτρο.
- Μετά την απόψυξη, αναμίξτε απαλά το φαρμακευτικό προϊόν κάνοντας μαλάξεις στον σάκο έγχυσης έως ότου όλο το περιεχόμενο να είναι ομοιόμορφο.

Χορήγηση

- Αποκαλύψτε την αποστειρωμένη θύρα στον σάκο έγχυσης τραβώντας το προστατευτικό κάλυμμα που καλύπτει τη θύρα.
- Αποκτήστε πρόσβαση στον σάκο έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος και κάντε την έγχυση σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες του κέντρου χορήγησης για τη χορήγηση προϊόντων κυτταροθεραπείας. Μη χρησιμοποιείτε φίλτρο αίματος σε γραμμή ή αντλία έγχυσης.

- Εγχύστε το Skysona το συντομότερο δυνατό και μην το φυλάσσετε για περισσότερο από 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C – 25°C) μετά την απόψυξη.
- Χορηγήστε κάθε σάκο έγχυσης του Skysona μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 60 λεπτών.
- Ξεπλύνετε όλο το εναπομείναν Skysona στον σάκο έγχυσης και οποιαδήποτε σχετική σωλήνωση με τουλάχιστον 50 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να εξασφαλίσετε ότι εγχύονται στον ασθενή όσο το δυνατόν περισσότερα κύτταρα.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Skysona (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

Τυχαία έκθεση

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πλύση του μολυσμένου δέρματος και αφαίρεση των μολυσμένων ρούχων. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που ενδεχομένως έχουν έρθει σε επαφή με το Skysona πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1563/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
GERMANIA

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την έναρξη κυκλοφορίας του Skysona σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού και το σχέδιο υλοποίησής του, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και τυχόν άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το εκπαιδευτικό υλικό στοχεύει στην παροχή πρόσθετων πληροφοριών σχετικά με τη χρήση του Skysona.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Skysona, όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και οι ασθενείς/γονείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, διανείμουν ή να χρησιμοποιήσουν το Skysona έχουν πρόσβαση στο ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό ή τους έχει παρασχεθεί:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Ενημερωτικό πακέτο ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό του ιατρού θα πρέπει να περιέχει:

- ο Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- ο Τον οδηγό για επαγγελματίες υγείας
- ο Τον οδηγό χειρισμού και τρόπου χορήγησης.

- **Ο οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- ο Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τους παράγοντες των σχημάτων κινητοποίησης και προετοιμασίας.
- ο Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με Skysona σχετίστηκε με παρατεταμένες κυτταροπενίες/πανκυτταροπενία. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στις παρατεταμένες κυτταροπενίες/πανκυτταροπενία και την επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων αιμορραγίας ή λοίμωξης. Μετά την έγχυση του Skysona θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα των αιμοσφαιρίων και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμβάντα αιμορραγίας και λοιμώξεις.
- ο Η θεραπεία με Skysona σχετίζεται με τον δυνητικό κίνδυνο της ενθετικής ογκογένεσης (π.χ. μυελοδυσπλασία, λευχαιμία, λέμφωμα). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για τα σημεία μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας ή λεμφώματος και να λάβουν οδηγίες ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση παρουσίας αυτών των σημείων. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια τουλάχιστον παρακολούθηση, πραγματοποιώντας, μεταξύ άλλων, γενικές εξετάσεις αίματος για μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα.
- ο Μια αρνητική ορολογική εξέταση για τον ιό HIV είναι απαραίτητη για να διασφαλιστεί η αποδοχή του υλικού κυτταραφαίρεσης για την παρασκευή του Skysona. Ο πιθανός κίνδυνος έλλειψης ή απώλειας ανταπόκρισης στη γονιδιακή θεραπεία μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου.
- ο Η θεραπεία με Skysona σχετίζεται με βραχυπρόθεσμο δυνητικό κίνδυνο αποτυχίας της εμφύτευσης ουδετερόφιλων, η διαχείριση της οποίας πρέπει να γίνεται με τη χορήγηση κυττάρων διάσωσης.
- ο Η θεραπεία με Skysona σχετίζεται με δυνητικό κίνδυνο αποτυχίας εμφύτευσης αιμοπεταλίων, η οποία μπορεί να απαιτεί υποστηρικτική θεραπεία.
- ο Ανάγκη επεξήγησης και διασφάλισης ότι οι ασθενείς κατανοούν:
 - τους πιθανούς κινδύνους από τη θεραπεία με το Skysona
 - τα σημεία και τα συμπτώματα αιμορραγίας και λοίμωξης και ποιες ενέργειες πρέπει να ληφθούν
 - τα σημεία μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας και λεμφώματος και ποιες ενέργειες πρέπει να ληφθούν

- τη σημασία των ετήσιων προληπτικών ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων των ετήσιων τουλάχιστον γενικών εξετάσεων αίματος
 - το περιεχόμενο του οδηγού ασθενούς/γονέα/φροντιστή
 - την ανάγκη να έχουν μαζί τους την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς και να την επιδεικνύουν σε κάθε ΕΥ
 - την ένταξη στη Μελέτη Καταγραφής REG-502.
- Πεδίο εφαρμογής της Μελέτης Καταγραφής REG-502 και τρόπος ένταξης ασθενών.
- **Ο οδηγός για τον χειρισμό και τον τρόπο χορήγησης για τους επαγγελματίες υγείας** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Πληροφορίες σχετικά με τη λήψη και φύλαξη του Skysona και τον τρόπο ελέγχου του Skysona πριν από τη χορήγηση.
 - Πληροφορίες για την απόψυξη και τη χορήγηση του Skysona.
 - Πληροφορίες σχετικά με τον προστατευτικό εξοπλισμό και την αντιμετώπιση διαρροών.

Το ενημερωτικό πακέτο ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Οδηγός ασθενούς/γονέα/φροντιστή
- Κάρτα ειδοποίησης ασθενούς
- **Ο οδηγός ασθενούς/γονέα/φροντιστή** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Η θεραπεία με Skysona σχετίζεται με τον κίνδυνο παρατεταμένων κυτταροπενιών/πανκυτταροπενίας οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων και/ή αιμορραγίας. Σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και λοιμώξεων και την ανάγκη για επικοινωνία με τον ιατρό.
 - Η θεραπεία με Skysona σχετίζεται με πιθανό κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας (π.χ. μυελοδυσπλασία, λευχαιμία, λέμφωμα). Τα σημεία μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας ή λεμφώματος και την ανάγκη για επείγουσα ιατρική φροντίδα, εάν υπάρχουν αυτές οι ενδείξεις.
 - Τη σημασία των ετήσιων προληπτικών ελέγχων και των ετήσιων τουλάχιστον γενικών εξετάσεων αίματος.
 - Κάρτα ειδοποίησης ασθενούς και την ανάγκη να την έχει μαζί του και να αναφέρει σε κάθε θέρापοντα ΕΥ ότι έλαβε θεραπεία με Skysona.
 - Η θεραπεία με Skysona σχετίζεται με δυνητικό κίνδυνο αποτυχίας εμφύτευσης αιμοπεταλίων, η οποία μπορεί να απαιτεί θεραπεία.
 - Ο πιθανός κίνδυνος έλλειψης ή απώλειας ανταπόκρισης στη γονιδιακή θεραπεία μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της εγκεφαλικής αδρενολευκοδυστροφίας.
 - Ένταξη στη Μελέτη Καταγραφής REG-502.
- **Η κάρτα ειδοποίησης ασθενούς** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο παρατεταμένων κυτταροπενιών/πανκυτταροπενίας και το ενδεχόμενο λοιμώξεων και/ή συμβάντων αιμορραγίας.
 - Δήλωση ότι ο ασθενής έλαβε γονιδιακή θεραπεία και δεν θα πρέπει να δωρίζει αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα.
 - Δήλωση ότι ο ασθενής έλαβε θεραπεία με Skysona, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού παρτίδας και της(των) ημερομηνίας(ών) θεραπείας.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με την αναφορά των ανεπιθύμητων συμβάντων.
 - Πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα ψευδούς θετικότητας ορισμένων εξετάσεων HIV που κυκλοφορούν στην αγορά, λόγω του Skysona.
 - Δήλωση για τη σημασία των ετήσιων προληπτικών ελέγχων και των ετήσιων τουλάχιστον γενικών εξετάσεων αίματος.
 - Στοιχεία επικοινωνίας όπου ο ασθενής ή ένας ΕΥ μπορεί να λάβει περισσότερες πληροφορίες.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Skysona, ένα σύστημα που έχει στόχο τον έλεγχο κατανομής του Skysona διασφαλίζεται ως σύνθετος μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Οι ακόλουθες απαιτήσεις πρέπει να πληρούνται πριν από τη συνταγογράφηση, παρασκευή, διανομή και χρήση του προϊόντος:

- Το Skysona θα είναι διαθέσιμο μόνο μέσω των ειδικευμένων κέντρων θεραπείας (QTC) της bluebird bio τα οποία διαθέτουν εξακριβώσιμες διαδικασίες και σύμβαση ποιότητας για να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα των κυττάρων του ασθενούς και του παρασκευασμένου φαρμακευτικού προϊόντος μεταξύ του θεράποντος νοσοκομείου και του κέντρου παρασκευής. Το σύστημα ιχνηλασιμότητας, δηλαδή η διαδικτυακή πύλη υπηρεσιών, θα τεθεί σε λειτουργία πριν από τη συλλογή κυτταραραιρέσεων των κυττάρων του δότη με μια σειρά αριθμών ταυτοποίησης ειδικών για τον κάθε ασθενή. Οι αριθμοί αυτοί θα καταχωρίζονται από το QTC στα αρχεία του κέντρου και τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς. Όλοι οι αριθμοί ταυτοποίησης θα καταχωρίζονται επιπλέον και θα παρακολουθούνται από την bluebird bio και τον παρασκευαστή του φαρμακευτικού προϊόντος στα αρχεία που θα συνοδεύουν τα αυτόλογα κύτταρα και στα συστήματα που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της ροής εργασιών.

Η διαδικασία πιστοποίησης του κέντρου θεραπείας συμπεριλαμβάνει την υποχρεωτική κατάρτιση των επαγγελματιών υγείας του νοσοκομείου, μεταξύ άλλων, όσον αφορά την παραγγελία, τη διαχείριση και τον χειρισμό του Skysona, καθώς και την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ). Η διαδικασία της ένταξης ασθενών για θεραπεία με Skysona θα υποστηρίζεται από τη διαδικτυακή πύλη υπηρεσιών και συμπεριλαμβάνει επιλογή της ένδειξης σύμφωνα με την ΠΧΠ ή «άλλη χρήση» η οποία θα προειδοποιεί για σκοπούμενη χρήση εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων. Σε περίπτωση επιλογής «άλλης χρήσης» στο σύστημα της διαδικτυακής πύλης υπηρεσιών, θα διακόπτεται η διαδικασία παραγγελίας και θα ξεκινά η διαβούλευση με την ομάδα ιατρικών υποθέσεων της bluebird bio, ελαχιστοποιώντας, ως εκ τούτου, τον κίνδυνο χρήσης εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να χαρακτηριστεί και να συγκεκριμενοποιηθεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Skysona σε ασθενείς με εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία (CALD), ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας προοπτικής Μελέτης Καταγραφής παρατήρησης (REG-502) ασθενών με CALD υπό θεραπεία με Skysona ή αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (αλλογενή HSCT) σύμφωνα με συμφωνημένο πρωτόκολλο (Stargazer).	Ενδιάμεσες εκθέσεις θα υποβληθούν σύμφωνα με το ΣΔΚ. Τελική έκθεση: 2042
Προκειμένου να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Skysona σε ασθενείς με εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία (CALD), ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης LTF-304.	Ενδιάμεσες εκθέσεις θα υποβληθούν σύμφωνα με το ΣΔΚ.

	Τελική έκθεση: 2037
--	---------------------------

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ -
ΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΚΑΣΕΤΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skysona 2-30 × 10⁶ κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά
elivaldogene autotemcel (κύτταρα CD34⁺ που κωδικοποιούν το γονίδιο *ABCD1*)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένας κυτταρικός πληθυσμός εμπλουτισμένος με αυτόλογα κύτταρα CD34⁺ που περιέχει αργά ανα-
αίμοποιητικά κύτταρα διαμολυσμένα με λεντικό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί το συμπληρωματικό
δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ *ABCD1* για την ανθρώπινη πρωτεΐνη αδρενολευκοδυστροφίας (ALDP).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει Cryostor CS5 (περιέχει νάτριο).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμη διασπορά

Περίπου 20 mL

Βλ. Φύλλο πληροφοριών παρτίδας για τον αριθμό των σάκων έγχυσης και τα κύτταρα CD34⁺ ανά kg για τον
συγκεκριμένο ασθενή.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΔΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε φάση ατμού υγρού αζώτου στους $\leq -140^{\circ}\text{C}$ μέχρι να είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση. Διατηρείτε τον(τους) σάκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες). Μόλις αποψυχθεί, μην επαναψύχετε. Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 4 ώρες κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία δωματίου ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$)

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται με συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1563/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επώνυμο:
Όνομα:
Ημερομηνία γέννησης:
Αναγνωριστικό ασθενούς:
DIN:
Παρτίδα:
COID:
Αναγνωριστικό σάκου:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Skysona 2-30 × 10⁶ κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά
elivaldogene autotemcel (κύτταρα CD34⁺ που κωδικοποιούν το γονίδιο ABCD1)
Για ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:
Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 4 ώρες κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία δωματίου (20°C – 25°C)

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επώνυμο:
Όνομα:
Ημερομηνία γέννησης:
Αναγνωριστικό ασθενούς:
DIN:
Παρτίδα:
COI ID:
Αναγνωριστικό σάκου:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Περίπου 20 mL διασπορά κυττάρων ανά σάκο.
Βλ. Φύλλο πληροφοριών παρτίδας για τον αριθμό των σάκων έγχυσης και τα κύτταρα CD34⁺ ανά kg για τον συγκεκριμένο ασθενή.

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΜΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skysona 2-30 × 10⁶ κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά
elivaldogene autotemcel (κύτταρα CD34⁺ που κωδικοποιούν το γονίδιο *ABCD1*)
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το Skysona είναι ένας κυτταρικός πληθυσμός εμπλουτισμένος με αυτόλογα κύτταρα CD34⁺ που περιέχει αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα διαμολυσμένα με λεντικό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί το συμπληρωματικό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ *ABCD1* για την ανθρώπινη πρωτεΐνη αδρενολευκοδυστροφίας (ALDP).

3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ονοματεπώνυμο (επώνυμο, όνομα):
Ημερομηνία γέννησης (ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ):
Βάρος στην πρώτη συλλογή (kg):
Αναγνωριστικό ασθενούς:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗ(ΕΣ) ΠΑΡΤΙΔΑ(ΕΣ)

Η ακόλουθη παρτίδα παρασκευάστηκε και συμπεριλήφθηκε στην αποστολή:

Αριθμός Παρτίδας / COI ID	ΔΙΝ (Αναφέρετε όλες τις συλλογές)	Αριθμός σάκων έγχυσης	Αναγνωριστικό σάκου (Αναφέρετε κάθε σάκο έγχυσης)	Περιεκτικότητα (× 10 ⁶ κύτταρα/mL)	Κύτταρα CD34 ⁺ (× 10 ⁶ κύτταρα CD34 ⁺)	Ημερομηνία λήξης(ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ)

5. ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Συνολικός αριθμός σάκων έγχυσης: __

Δόση: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Skysona είναι 5,0 × 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg. Σε κλινικές μελέτες, έχουν χορηγηθεί δόσεις έως 38,2 × 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg.

6. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΦΥΛΑΞΤΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΚΑΙ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΤΕΙΤΕ ΝΑ ΤΟ ΕΧΕΤΕ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ ΤΟΥ SKYSONA.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φυλάσσετε σε φάση ατμού υγρού αζώτου στους ≤ -140°C μέχρι να είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση.

Διατηρείτε τον(τους) σάκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες).

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 4 ώρες κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία δωματίου (20°C – 25°C).

Μόλις αποψυχθεί, μην επαναψύχετε.

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται με συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

9. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΚΑΤΟΧΟΣ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Ολλανδία

E-mail: medinfo@bluebirdbio.com

10. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1563/001

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή ή τον φροντιστή

Skysona 2-30 × 10⁶ κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά
elivadogene autotemcel (αυτόλογα κύτταρα CD34⁺ που κωδικοποιούν το γονίδιο ABCD1)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε εσείς ή το παιδί σας. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς/το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας δώσει μια κάρτα ειδοποίησης ασθενούς που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας σχετικά με τη θεραπεία με Skysona. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτή.
- Θα πρέπει να έχετε πάντοτε μαζί σας την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς και να την επιδεικνύετε σε κάθε γιατρό ή νοσοκόμο όταν τον επισκέπτεστε ή εάν επισκεφτείτε το νοσοκομείο.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Skysona και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας το Skysona
3. Πώς παρασκευάζεται και πώς χορηγείται το Skysona
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Skysona
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Skysona και ποια είναι η χρήση του

Το Skysona χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας σοβαρής γενετικής νόσου που ονομάζεται εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία (CALD) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τα άτομα με CALD έχουν μια αλλοίωση στο γονίδιο το οποίο παράγει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται πρωτεΐνη αδρενολευκοδυστροφίας (ALDP). Τα άτομα με CALD είτε δεν μπορούν να παράγουν αυτήν την πρωτεΐνη είτε έχουν μια πρωτεΐνη που δεν λειτουργεί καλά. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλυσού στο σώμα, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο. Αυτά τα λιπαρά οξέα προκαλούν σοβαρή βλάβη στα εγκεφαλικά κύτταρα. Εάν δεν χορηγηθεί θεραπεία, η βλάβη αυτή θα προκαλέσει προβλήματα στην όραση, την ακοή, την ομιλία, το περπάτημα και/ή τη σκέψη και πιθανώς θα οδηγήσει στον θάνατο.

Το Skysona είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται γονιδιακή θεραπεία. Παρασκευάζεται ειδικά για κάθε ασθενή, με τη χρήση των βλαστοκυττάρων του αίματος του ίδιου του ασθενούς.

Τα κύτταρα που ονομάζονται βλαστοκύτταρα συλλέγονται από το αίμα του ασθενούς. Στη συνέχεια, τροποποιούνται στο εργαστήριο, όπου εισάγεται ένα λειτουργικό γονίδιο για την παραγωγή της ALDP. Όταν λάβετε/το παιδί σας λάβει το Skysona, το οποίο αποτελείται από αυτά τα τροποποιημένα κύτταρα, τα κύτταρα θα αρχίσουν να παράγουν την ALDP, η οποία στη συνέχεια θα προκαλέσει τη διάσπαση των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλυσού. Η διαδικασία αυτή αναμένεται να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου.

Το Skysona χορηγείται στάγδην (με έγχυση) σε φλέβα (ενδοφλεβίως). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το τι συμβαίνει πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, βλ. παράγραφο 3, Πώς παρασκευάζεται και πώς χορηγείται το Skysona.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας το Skysona

Μην πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Skysona:

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά των φαρμάκων που θα δοθούν στο παιδί σας πριν από τη θεραπεία με Skysona (βλ. παράγραφο 3).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Οι πληροφορίες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα με βάση κύτταρα, όπως το Skysona, πρέπει να τηρούνται για 30 χρόνια στο νοσοκομείο. Τα στοιχεία που τηρούνται για εσάς ή το παιδί σας θα είναι το όνομά σας και ο αριθμός παρτίδας του σκευάσματος Skysona που λάβατε.
- Το Skysona παρασκευάζεται από τα βλαστοκύτταρα τα δικά σας ή του παιδιού σας και πρέπει να χορηγείται μόνο σε εσάς ή στο παιδί σας.
- Ένα συστατικό του Skysona, το οποίο ονομάζεται διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση, επομένως, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα πρέπει να παρακολουθεί στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από αυτήν για τυχόν σημεία ή συμπτώματα αντίδρασης.

Πριν από τη θεραπεία με Skysona, ο γιατρός θα

- ελέγξει τους νεφρούς και το ήπαρ
- ελέγξει για τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
- συζητήσει πιθανές επιπτώσεις του φαρμάκου προετοιμασίας στη γονιμότητα (βλ. παρακάτω με τίτλο «Γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες»)
- προβεί σε προετοιμασία για τη λήψη βλαστοκυττάρων (κινητοποίηση) και στη συνέχεια θα αφαιρέσει τα κύτταρα από τον μυελό των οστών του παιδιού σας για να τον ετοιμάσει για τη χορήγηση του Skysona (προετοιμασία). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία αυτή, συμπεριλαμβανομένων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται, βλ. παραγράφους 3 και 4.

Μετά τη θεραπεία με Skysona

- Οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων μπορεί να παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα για διάστημα άνω των 2 μηνών μετά τη χορήγηση του σχήματος προετοιμασίας και της θεραπείας με Skysona. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας και λοιμώξεων. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την κατάσταση διενεργώντας εξετάσεις αίματος και θα σας ενημερώσει όταν οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων επανέλθουν σε ασφαλή επίπεδα.
- Αν χρειαστείτε μετάγγιση αίματος εντός των πρώτων 3 μηνών από τη λήψη του Skysona, τα προϊόντα αίματος θα πρέπει να ακτινοβοληθούν. Αυτό θα μειώσει τα λευκά αιμοσφαίρια, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, και θα ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντίδρασης στη μετάγγιση.
- Μετά τη θεραπεία με Skysona, δεν θα είστε σε θέση να δωρίσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Skysona είναι φάρμακο γονιδιακής θεραπείας.
- Η προσθήκη ενός νέου γονιδίου στα βλαστοκύτταρα θα μπορούσε θεωρητικά να προκαλέσει καρκίνο του αίματος (μυελοδυσπλασία, λευχαιμία και λέμφωμα). Μετά τη θεραπεία, ο γιατρός θα σας παρακολουθεί τουλάχιστον κάθε χρόνο, διενεργώντας, μεταξύ άλλων, εξέταση αίματος, για τουλάχιστον 15 χρόνια και ο γιατρός θα ελέγχει για τυχόν σημεία καρκίνου του αίματος. Επικοινωνήστε με τον γιατρό αν έχετε πυρετό,

αισθάνεστε περισσότερη κόπωση από ό,τι συνήθως, χάνετε βάρος χωρίς προσπάθεια ή αν έχετε συχνές ρινορραγίες, αιμορραγία ή μώλωπες.

- Το Skysona παρασκευάζεται μέσω της χρήσης τμημάτων του HIV, που έχουν τροποποιηθεί ώστε να μην μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη από τον ιό HIV. Ο ιός χρησιμοποιείται για την εισαγωγή ενός λειτουργικού γονιδίου στα βλαστοκύτταρα του αίματος του παιδιού σας.
- Παρόλο που αυτό το φάρμακο δεν θα μεταδώσει λοίμωξη HIV, η ύπαρξη του Skysona στο αίμα μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα εξέτασης HIV, επειδή ορισμένες εξετάσεις HIV αναγνωρίζουν ένα τμήμα του HIV που χρησιμοποιείται για να παρασκευαστεί το Skysona. Εάν ο ασθενής είναι θετικός σε εξέταση HIV μετά τη θεραπεία, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο.

Αδυναμία ολοκλήρωσης ή αποτυχία της θεραπείας με Skysona

Πριν από τη λήψη του Skysona θα χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας φάρμακο προετοιμασίας για να αφαιρεθούν τα κύτταρα από τον υπάρχοντα μυελό των οστών.

Εάν το Skysona δεν είναι δυνατό να δοθεί έπειτα από τη χορήγηση του φαρμάκου προετοιμασίας ή αν τα τροποποιημένα βλαστοκύτταρα δεν παραμείνουν (μεταφυτευτούν) στον οργανισμό, ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει έγχυση των αρχικών βλαστοκυττάρων του αίματός σας που συλλέχθηκαν και αποθηκεύτηκαν πριν αρχίσει η θεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς παρασκευάζεται και πώς χορηγείται το Skysona). Εάν εσείς ή το παιδί σας ανακτήσετε τα αρχικά σας κύτταρα, δεν θα έχετε κανένα όφελος από τη θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Skysona

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το παιδί σας δεν θα πρέπει να λαμβάνει φάρμακα για λοίμωξη HIV τουλάχιστον έναν μήνα πριν χορηγηθούν τα φάρμακα κινητοποίησης (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς παρασκευάζεται και πώς χορηγείται το Skysona). Αν τα φάρμακα αυτά είναι απαραίτητα, η διαδικασία θα αναβληθεί.

Δεν συνιστάται να χορηγηθούν **εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς** εντός 6 εβδομάδων προτού λάβετε το φάρμακο προετοιμασίας για τη θεραπεία με Skysona αλλά ούτε και μετά τη θεραπεία κατά το διάστημα που το ανοσοποιητικό σύστημα (η άμυνα του οργανισμού) αναρρώνει. Ενημερώστε τον γιατρό εάν πρέπει να γίνουν εμβόλια.

Αντισύλληψη, κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες και οι άνδρες που έχουν την ικανότητα να αποκτήσουν παιδί, πρέπει να αρχίσουν να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης πριν από τη συλλογή των βλαστοκυττάρων του αίματος και να τη συνεχίσουν έως και τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη λήψη του Skysona. Οι αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης περιλαμβάνουν τον ενδομήτριο φραγμό ή έναν συνδυασμό από του στόματος αντισυλληπτικού (γνωστό και ως χάπι) και προφυλακτικών. Διαβάστε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για το φάρμακο προετοιμασίας για πληροφορίες σχετικά με την αντισύλληψη.

Κύηση

Το Skysona δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του φαρμάκου προετοιμασίας.

Οι γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες θα υποβληθούν σε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσουν την κινητοποίηση, προτού τους χορηγηθεί το φάρμακο προετοιμασίας και πριν από τη θεραπεία με Skysona για να επιβεβαιωθεί ότι δεν είναι έγκυες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος μετά τη θεραπεία με Skysona, θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον θεράποντα ιατρό της.

Το πρόσθετο γονίδιο από το Skysona δεν θα μεταφερθεί στο έμβρυο σε περίπτωση εγκυμοσύνης και το αγέννητο παιδί εξακολουθεί να κινδυνεύει να κληρονομήσει το αρχικό γονίδιο ABCD1, το οποίο, όταν δεν υπάρχει ή δεν λειτουργεί, προκαλεί αδρενολευκοδυστροφία.

Θηλασμός

Το Skysona δεν πρέπει να χορηγείται κατά τον θηλασμό. Δεν είναι γνωστό αν τα συστατικά του Skysona μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες

Μπορεί να μην είναι πλέον δυνατόν να μείνετε έγκυος ή να γίνετε πατέρας μετά τη λήψη του φαρμάκου προετοιμασίας. Εάν ανησυχείτε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό πριν από τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Skysona δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, τα φάρμακα κινητοποίησης και προετοιμασίας μπορεί να προκαλέσουν ζάλη και κόπωση. Εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να αποφύγετε δραστηριότητες οι οποίες απαιτούν ισορροπία (για παράδειγμα, ποδηλασία ή τροχοσανίδα (σκέιτμπορντ)), καθώς και την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων αν εσείς ή το παιδί σας αισθάνεστε ζάλη, κούραση ή αδιαθεσία.

Το Skysona περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 391-1564 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 20 - 78% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς παρασκευάζεται και πώς χορηγείται το Skysona

Περίπου 2 μήνες πριν από τη θεραπεία με Skysona, θα δοθούν σε εσάς ή στο παιδί σας φάρμακα που θα μεταφέρουν τα βλαστοκύτταρα του αίματος από τον μυελό των οστών στη ροή του αίματος (κινητοποίηση). Τα βλαστοκύτταρα αίματος μπορούν στη συνέχεια να συλλεχθούν από ένα μηχάνημα που διαχωρίζει τα συστατικά του αίματος (μηχάνημα κυτταραφαίρεσης). Μπορεί να απαιτηθούν περισσότερες από 1 συνεδρίες για να συλλεχθούν αρκετά βλαστοκύτταρα του αίματος αφενός για να παρασκευαστεί το Skysona και αφετέρου να αποθηκευτούν ως κύτταρα αντικατάστασης, εάν το Skysona δεν μπορεί να δοθεί ή δεν δρα.

Πώς χορηγείται το Skysona σε εσάς ή στο παιδί σας

Το Skysona χορηγείται στάγδην (με έγχυση) σε φλέβα, συχνά μέσω κεντρικού φλεβοκαθετήρα. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε εξειδικευμένο νοσοκομείο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με CALD, τη μεταμόσχευση μυελού των οστών και τη χρήση φαρμάκων γονιδιακής θεραπείας. Το Skysona είναι εφάπαξ θεραπεία. Δεν θα χορηγηθεί εκ νέου. Εάν το Skysona δεν έχει αποτέλεσμα, θα επιστρέψετε στο θεραπευτικό κέντρο και θα υποβληθείτε σε μετάγγιση των αρχικών σας βλαστοκυττάρων αντικατάστασης. Τα κύτταρα αυτά δεν περιέχουν το φάρμακο και, συνεπώς, η CALD σας δεν θα θεραπευθεί.

Πότε	Τι γίνεται	Γιατί
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Skysona	Δίνεται φάρμακο κινητοποίησης	Για να μετακινηθούν τα βλαστοκύτταρα του αίματος από τον μυελό των οστών του παιδιού σας στη ροή του αίματος.
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Skysona	Συλλέγονται τα βλαστοκύτταρα του αίματος	Για να παρασκευαστεί το Skysona και να αποθηκευτούν ορισμένα βλαστοκύτταρα ως κύτταρα αντικατάστασης αν χρειαστεί.
Τουλάχιστον 6 ημέρες πριν από την έγχυση του Skysona	Το φάρμακο προετοιμασίας χορηγείται σε νοσοκομείο	Για την προετοιμασία του μυελού των οστών για θεραπεία με καταστροφή των κυττάρων του μυελού των οστών ώστε αυτά να

		αντικατασταθούν με τα τροποποιημένα κύτταρα που περιέχονται στο Skysona.
Έναρξη της θεραπείας με το Skysona	Το Skysona χορηγείται στάγδην (με έγχυση) σε φλέβα. Αυτό θα γίνει σε νοσοκομείο και θα διαρκέσει λιγότερο από 60 λεπτά για κάθε σάκο έγχυσης. Ο αριθμός των σάκων διαφέρει ανά ασθενή.	Για την προσθήκη βλαστοκυττάρων αίματος που περιέχουν το γονίδιο ALDP στον μυελό των οστών.
Μετά την έγχυση του Skysona	Πιθανόν εσείς ή το παιδί σας να παραμείνετε στο νοσοκομείο για περίπου 3-6 εβδομάδες	Για να αναρρώσετε και να παρακολουθείτε έως ότου ο γιατρός να θεωρήσει ότι είναι ασφαλές να φύγετε από το νοσοκομείο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με το φάρμακο κινητοποίησης και τη συλλογή βλαστοκυττάρων αίματος ή με το φάρμακο προετοιμασίας που χρησιμοποιήθηκε για την προετοιμασία του μυελού των οστών για θεραπεία με το Skysona. Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στα φάρμακα κινητοποίησης και το φάρμακο προετοιμασίας. Θα πρέπει επίσης να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για αυτά τα φάρμακα.

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο** μετά τη λήψη της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω επέρχονται συνήθως εντός των πρώτων ημερών και μερικές εβδομάδες μετά τη λήψη της θεραπείας, αλλά μπορούν να αναπτυχθούν και πολύ αργότερα.

Κινητοποίηση και συλλογή βλαστοκυττάρων αίματος

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο καλίου σε αιματολογικές εξετάσεις

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων αίματος, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία
- χαμηλό επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων, το οποίο μπορεί να προκαλέσει κόπωση
- χαμηλό επίπεδο μαγνησίου σε αιματολογικές εξετάσεις
- κεφαλαλγία
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- αίσθημα μυρμηκίασης στο στόμα
- κνησμός/δέρμα
- πόνος στα οστά, στα χέρια και στα πόδια

Φάρμακο προετοιμασίας

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων, ορισμένες φορές με πυρετό, το οποίο μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη
- χαμηλό επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων, το οποίο μπορεί να προκαλέσει κόπωση
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων αίματος, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία
- πυρετός
- πόνος στο στόμα
- ρινορραγίες
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση επιπέδων μαγνησίου, καλίου ή φωσφόρου, αύξηση ηπατικών ενζύμων
- κεφαλαλγία
- μειωμένη όρεξη
- πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- ασυνήθιστη απώλεια ή αραίωση μαλλιών
- σκούρες κηλίδες στο δέρμα
- υψηλή αρτηριακή πίεση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- διάφορα είδη λοιμώξεων σε διαφορετικά μέρη του σώματος που μπορεί να προκαλούνται από ιούς, βακτήρια ή μύκητες. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν λοίμωξη του κυκλοφορικού ή λοιμώξεις από φλεβοκαθετήρα, λοίμωξη του γαστρεντερικού, ωτίτιδα, αφθές, μυκητίαση του πρωκτού, αναπνευστική λοίμωξη. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα όπως έξαψη (εμπύρετος), ρίγος ή εφίδρωση, βήχα, διάρροια και έμετο.
- δυσλειτουργία των επινεφριδίων που μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνα χαμηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα που μετράται με συσκευή
- υψηλό επίπεδο αντιδιουρητικής ορμόνης που οδηγεί σε κατακράτηση υγρών στον οργανισμό
- φλεγμονή του βλεννογόνου του πεπτικού σωλήνα (από το στόμα ως τον πρωκτό), μικρή σχισμή στον ιστό που περιβάλλει τον πρωκτό (παράδα πρωκτού), φλεγμονή ή κνησμός του πρωκτού
- αίμα στα κόπρανα, κηλίδες στο δέρμα λόγω αιμορραγίας κάτω από το δέρμα, αιμορραγία στο μάτι, αύξηση του χρόνου που απαιτείται για την πήξη του αίματός σας
- ερεθισμός στο στομάχι
- ακράτεια ούρων, αίμα στα ούρα, δυσφορία κατά την ούρηση, πόνος στο ουροποιητικό
- πονόλαιμος, πόνος στο στόμα, στο ορθό, στο πέος, στους λεμφαδένες
- αργός ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- γρήγορη αναπνοή
- υπερβολική εφίδρωση
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μείωση των αντισωμάτων
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μείωση του νατρίου, αιματολογική εξέταση που δείχνει αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της γαλακτικής αφυδρογονάσης
- χαμηλό σάκχαρο αίματος
- βήχας
- καταρροή
- μείωση της αίσθησης στο δέρμα στα πόδια
- ξηρό, ξεφλουδισμένο ή κνησμώδες δέρμα, εξάνθημα, εξάνθημα στην περιοχή της πάνας, πληγή στο όσχεο
- ακούσια κίνηση (τρόμος)
- μείωση των αντανάκλαστικών
- αλλεργική αντίδραση στη μετάγγιση αιμοπεταλίων

- δυσανασχέτηση στην κατάποση φαρμάκων
- πρήξιμο στο πρόσωπο ή το σώμα (οίδημα)
- κόπωση, δυσκολία στον ύπνο
- αυξημένο ή μειωμένο βάρος

Skysona

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλό επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη
- χαμηλό επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων, που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία
- λοίμωξη της ουροδόχου κύστης ιογενούς αιτιολογίας. Αυτή η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως έξαψη (εμπύρετος), ρίγος ή εφίδρωση, αίμα στα ούρα, πόνο στο κάτω μέρος του στομάχου, και στα μικρά παιδιά επίσης έμετο.
- έμετος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/τη νοσοκόμο. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Skysona

Αυτές οι πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας. Αυτές οι πληροφορίες κοινοποιούνται μόνο για ενημέρωση του ασθενούς.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον εξωτερικό περιέκτη και τον σάκο έγχυσης.

Φυλάσσετε στους -140°C ή σε μικρότερη θερμοκρασία για έως έξι μήνες.

Διατηρείτε τον(τους) σάκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες).

Μην επαναψύχετε μετά την απόψυξη.

Μην αποψύζετε το προϊόν μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση. Μετά την απόψυξη, φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C) και χρησιμοποιήστε εντός 4 ωρών.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Skysona

- Η δραστική ουσία του Skysona είναι τα βλαστοκύτταρα του αίματος του παιδιού σας που περιέχουν λειτουργικά αντίγραφα του γονιδίου ALDP. Η συγκέντρωση ανά σάκο είναι $2-30 \times 10^6$ βλαστοκύτταρα αίματος ανά χιλιοστόλιτρο.

- Το άλλο συστατικό είναι ένα διάλυμα που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση κατεψυγμένων κυττάρων (βλ. παράγραφο 2, το Skysona περιέχει νάτριο).

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιματοκύτταρα.

Εμφάνιση του Skysona και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Skysona είναι μια άχρωμη προς λευκή έως κόκκινη διασπορά κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αποχρώσεων του λευκού ή του ροζ, του ανοιχτού κίτρινου και του πορτοκαλί. Το φάρμακο παρέχεται σε έναν ή περισσότερους διαφανείς σάκους έγχυσης, κάθε ένας από τους οποίους είναι συσκευασμένος σε διαφανή θήκη μέσα σε έναν κλειστό μεταλλικό περιέκτη. Το Skysona μπορεί να είναι συσκευασμένο σε έναν ή περισσότερους σάκους των 20 mL, ανάλογα με τον συνολικό αριθμό των κυττάρων που υπάρχουν. Ένας ή περισσότεροι σάκοι μπορούν να χορηγηθούν για να ληφθεί η πλήρης δόση.

Το όνομα και η ημερομηνία γέννησης του ασθενούς, καθώς και οι κωδικοποιημένες πληροφορίες που ταυτοποιούν εσάς ή το παιδί σας ως ασθενή, τυπώνονται σε κάθε σάκο έγχυσης και σε κάθε μεταλλικό περιέκτη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Ολλανδία

medinfo@bluebirdbio.com

Παρασκευαστής

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Tel: +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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Skysona πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και προστασία ματιών) ώστε να αποφευχθεί πιθανή μετάδοση μολυσματικών νοσημάτων.
- Διατηρείτε τον(τους) σάκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες) και φυλάσσετε στη φάση ατμού υγρού αζώτου στους $\leq -140^{\circ}\text{C}$ μέχρι να είναι έτοιμος(οι) για απόψυξη και χορήγηση.

Προετοιμασία για έγχυση

- Το Skysona αποστέλλεται από την εγκατάσταση παρασκευής στην εγκατάσταση αποθήκευσης του κέντρου έγχυσης μέσα σε περιέκτη μεταφοράς σε ψύξη, ο οποίος μπορεί να περιέχει πολλαπλές μεταλλικές κασέτες που προορίζονται για έναν μόνο ασθενή. Κάθε μεταλλική κασέτα περιέχει έναν σάκο έγχυσης με Skysona. Ένας ασθενής μπορεί να έχει πολλαπλούς σάκους έγχυσης.
- Αφαιρέστε κάθε μεταλλική κασέτα από την αποθήκευση εντός υγρού αζώτου και αφαιρέστε κάθε σάκο έγχυσης από τη μεταλλική κασέτα.
- Βεβαιωθείτε ότι η ονομασία Skysona είναι τυπωμένη στον(στους) σάκο(ους) έγχυσης.
- Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ταυτοποίησης ασθενούς που βρίσκονται στον(στους) σάκο(ους) έγχυσης του Skysona και στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας. Το Skysona προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Μην εγχέετε το Skysona εάν οι πληροφορίες στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα πάνω στον σάκο έγχυσης δεν αντιστοιχούν στον προοριζόμενο ασθενή.
- Διασφαλίστε ότι έχετε τον σωστό αριθμό σάκων έγχυσης και βεβαιωθείτε ότι κάθε σάκος έγχυσης βρίσκεται εντός της ημερομηνίας λήξης χρησιμοποιώντας το συνοδευτικό φύλλο πληροφοριών παρτίδας.
- Κάθε σάκος έγχυσης θα πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητάς του πριν από την απόψυξη και την έγχυση. Εάν ένας σάκος έγχυσης έχει παραβιαστεί, ακολουθήστε τις τοπικές οδηγίες για τη διαχείριση απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης και επικοινωνήστε αμέσως με την bluebird bio.

Απόψυξη

- Εάν παρέχονται περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης, αποψύξτε και χορηγήστε ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε σάκου έγχυσης πριν προχωρήσετε στην απόψυξη του επόμενου σάκου έγχυσης.
- Μη λαμβάνετε δείγμα, μεταβάλλετε, ακτινοβολείτε ή επαναψύχετε το φαρμακευτικό προϊόν.
- Αποψύξτε το Skysona στους 37°C σε υδατόλουτρο ή ξηρό λουτρό. Η απόψυξη κάθε σάκου έγχυσης διαρκεί περίπου 2 έως 4 λεπτά. Μην αποψύχετε το φαρμακευτικό προϊόν υπερβολικά. Μην

αφήνετε το φαρμακευτικό προϊόν χωρίς επίβλεψη και μη βυθίζετε σε υγρό τις θύρες έγχυσης σε υδατόλουτρο.

- Μετά την απόψυξη, αναμίξτε απαλά το φαρμακευτικό προϊόν κάνοντας μαλάξεις στον σάκο έγχυσης έως ότου όλο το περιεχόμενο να είναι ομοιόμορφο.

Χορήγηση

- Αποκαλύψτε την αποστειρωμένη θύρα στον σάκο έγχυσης τραβώντας το προστατευτικό κάλυμμα που καλύπτει τη θύρα.
- Αποκτήστε πρόσβαση στον σάκο έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος και κάντε την έγχυση σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες του κέντρου χορήγησης για τη χορήγηση προϊόντων κυτταροθεραπείας. Μη χρησιμοποιείτε φίλτρο αίματος σε γραμμή ή αντλία έγχυσης.
- Εγχύστε το Skysona το συντομότερο δυνατό και φυλάξτε το όχι περισσότερο από 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C – 25°C) μετά την απόψυξη.
- Χορηγήστε κάθε σάκο έγχυσης του Skysona μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 60 λεπτών.
- Ξεπλύνετε όλο το εναπομείναν Skysona στον σάκο έγχυσης και οποιαδήποτε σχετική σωλήνωση με τουλάχιστον 50 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να εξασφαλίσετε ότι εγχύονται στον ασθενή όσο το δυνατόν περισσότερα κύτταρα.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Skysona (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

Τυχαία έκθεση

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πλύση του μολυσμένου δέρματος και αφαίρεση των μολυσμένων ρούχων. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που έχουν ενδεχομένως έρθει σε επαφή με το Skysona πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.