

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skysona $2-30 \times 10^6$ rakku/ml infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Skysona (elivaldogeenautotemtseel) on geenmuundatud autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab inimese adrenoleukodüstroofia valgu (ALDP) *ABCD1* komplementaarset deoksüribonukleiinhapet (cDNA) kodeeriva lentiviirusvektoriga (LVV) *ex vivo* transdutseeritud vereloome tüvirakke (HSC).

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Skysona iga patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab elivaldogeenautotemtseeli geenmuundatud autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud populatsiooni partiist sõltuvas kontsentratsioonis. Ravim on pakitud ühte või mitmesse infusioonikotti, mis sisaldab CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni krüosäilituslahuses suspendeeritud $2-30 \times 10^6$ rakku/ml dispersiooni. Üks infusioonikott sisaldab ligikaudu 20 ml infusioonidispersiooni.

Kvantitatiivne teave ravimi tugevuse, CD34⁺ rakkude ja annuse kohta konkreetsele patsiendile on toodud partii teabelehel. Partii teabeleht on krüopakendi, milles Skysonat transporditakse, kaanes.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks annus sisaldab 391-1564 mg naatriumi (sisaldub Cryostor CS5-s).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Värvitu kuni valge kuni punane, sealhulgas valget või roosat, helekollast ja oranži tooni dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skysona on näidustatud varajase aju adrenoleukodüstroofia raviks *ABCD1* geneetilise mutatsiooniga alla 18 aasta vanustel patsientidel, kellele inimese leukotsüütide antigeeni poolest sobivat vereloome tüvirakkude õest-vennast doonorit ei ole saadaval (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Skysonat peab/peavad manustama sobivas ravikeskuses arst(id), kellel on kogemused vereloome tüvirakkude (*haematopoietic stem cell*, HSC) transplantatsiooni ja neuroloogiliste häiretega patsientide ravi alal.

Annustamine

Ravi koosneb CD34⁺ rakkude dispersiooni sisaldava infusiooni ühekordsest annusest, mis sisaldub ühes või mitmes infusioonikotis.

Skysona minimaalne soovitatav annus on 5×10^6 CD34⁺ rakku/kg. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg.

Mobilisatsioon ja aferees

Patsiendid peavad läbima HSC-mobilisatsiooni ja sellele järgneva afereesi, et saada CD34⁺ tüvirakke, mida kasutatakse ravimi tootmiseks (vt lõik 5.1 kliinilistes uuringutes kasutatava mobilisatsioonirežiimi kirjeldust).

Lõpliku annuse arvutamiseks tuleb kasutada patsiendi kehakaalu esimesel afereesi kogumisel.

Kogutavate CD34⁺ rakkude minimaalne arv on 12×10^6 CD34⁺ rakku/kg. Kui Skysona minimaalset rakukogust 5×10^6 CD34⁺ rakku/kg ei suudeta pärast algset ravimi tootmist täita, tuleb patsiendil läbida veel üks või mitu mobilisatsiooni ja afereesi tsüklit, mille vahele jääb vähemalt 14 päeva, et saada rakke ravimi lisatootmiseks.

Vaja on CD34⁺ tüvirakkude tagavara koguses vähemalt $1,5 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg. Need rakud tuleb koguda patsiendilt ning krüosäilitada enne eelravi ja infusiooni Skysonaga. Tagavaraks kogutud rakke võib vaja minna päästeraviks, kui esineb: 1) Skysona saastumine pärast eelravi alustamist, kuid enne Skysona infusiooni, 2) esialgse siirdamise ebaõnnestumine või 3) siiriku kaotus pärast Skysona infusiooni (vt lõik 4.4)

Eelravi

Raviarst peab enne eelravi alustamist veenduma, et ravi Skysonaga on patsiendile sobiv (vt lõik 4.4).

Enne Skysona infusiooni peab olema tehtud täielik müeloablatiivne eelravi (kliinilistes uuringutes kasutatud eelraviskeemi kirjeldus vt lõik 5.1).

Eelraviga ei tohi alustada enne, kui Skysonat sisaldava(te) infusioonikoti/-kottide kogu komplekt on kätte saadud ja hoiustatud manustavas asutuses ning on kinnitatud varuna kogutud rakkude kättesaadavus.

Skysona manustamine

Skysona manustamise ja käsitlemise üksikasju vt allpool lõigus „Manustamisviis“ ja lõigus 6.6.

Pärast Skysona manustamist

Kõik veretooted, mida vajatakse esimesel 3 kuul pärast Skysona infusiooni, tuleb kiiritada.

Eriühmad

Varasem geeniteraapia

Skysonat ei ole uuritud patsientidel, keda on varem ravitud geeniteraapia ravimiga. Puuduvad kogemused patsiendi korduva ravimisega Skysonaga.

Neerukahjustus

Skysonat ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. Skysonaga ravimise sobivuse tagamiseks tuleb patsiente hinnata neerukahjustuse suhtes. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Skysonat ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Skysonaga ravimise sobivuse tagamiseks tuleb patsiente hinnata maksakahjustuse suhtes. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Naispatsiendid

Skysona ohutus ja efektiivsus naispatsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Lapsed

Skysona ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 3 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (human immunodeficiency virus, HIV) suhtes seroposiitvused patsiendid

Skysonat ei ole uuritud patsientidel, kellel on HIV-1, HIV-2, HTLV-1 või HTLV-2. Skysona tootmiseks vajaliku afereesimaterjali vastuvõetavuse tagamiseks peab HIV seroloogilise uuringu tulemus olema negatiivne; Skysona tootmiseks ei võeta afereesimaterjali vastu patsientidelt, kelle HIV analüüs on positiivne.

Manustamisviis

Skysona on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Skysona valmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute ja hävitamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

Eelravikuuri lõpetamise ja Skysona infusiooni alustamise vahele peab jääma minimaalselt 48-tunnine väljauhtmisperiood.

Enne infusiooni tuleb veenduda patsiendi isiku vastavuses kordumatu patsienditeabega Skysona infusioonikotil/-kottidel. Lisaks tuleb partii teabelehelts vaadata manustatavate infusioonikottide koguarvu (vt lõik 4.4).

Skysona infusioon tuleb teha niipea kui võimalik, kuid mitte rohkem kui 4 tundi pärast sulatamist. Iga infusioonikott tuleb manustada vähem kui 60 minuti jooksul. Kui on antud mitu infusioonikotti, tuleb manustada järjest kõik infusioonikotid. Infusiooniks tuleb iga infusioonikoti kogu sisu ära kasutada.

Pärast Skysona infusiooni tuleb patsiendi käsitlemisel järgida standardseid protseduure kooskõlas HSC-transplantatsiooni juhistega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Arvestada tuleb vastunäidustustega mobilisatsioonivahendite ja eelravi vahenditega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgimine

Tuleb järgida rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitada 30 aastat pärast toote kõlblikkusaja lõppu.

Autoloogne kasutamine

Skysona on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Skysonat ei tohi infundeerida, kui patsiendi andmed infusioonikoti/-kottide märgistusel, partii andmete lehel ja metallkasseti/-kassettide märgistusel ei vasta antud patsiendi andmetele.

Mobilisatsiooni ja müeloablatiivsed eelravi ravimid

Tuleb võtta arvesse mobilisatsiooni ja eelravi ravimitega seotud hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Skysonas sisalduv dimetüülsulfoksiid (DMSO) võib tekitada raskeid ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiat.

Siiratud rakkude talitluse puudumine mõõdetuna neutrofiilide talitlusega

Ravi Skysonaga hõlmab lentiviirusvektoriga (LVV) *ex vivo* geenmuundatud CD34⁺ HSC-de patsiendile infusiooni teel siirdamist. Neutrofiilide taseme taastumise ebaõnnestumine on lühiajaline, kuid tõsine risk, mis tähendab 3 järjestikuse absoluutse neutrofiilide arvu (*absolute neutrophil count*, ANC) taastamise tasemele ≥ 500 rakku/ μ l ebaõnnestumist, mille proovid on võetud erinevatel päevadel, 43. päevaks peale Skysona infusiooni (vt lõik 5.1). Patsiendid, kellel neutrofiilid ei hakka talitlema, peaksid saama päästeravi varuks kogutud rakkudega (vt lõik 4.2).

Pikaajalised tsütopeeniad

Patsientidel võivad tsütopeeniad ilmneda mitu kuud pärast eelravi ja Skysona infusiooni ning on esinenud pantsütopeenia juhtumeid. Skysona kliinilistes uuringutes esines 3. astme või kõrgemaid tsütopeeniaid pärast infusiooni 60. päeva 26% patsientidest ja need hõlmasid trombotsüütide arvu vähenemist (13%), neutrofiilide arvu vähenemist (17%) ja hemoglobiini vähenemist (2%). Pärast 100 päeva möödumist infusioonist esines 16% patsientidest 3. astme või kõrgem tsütopeenia, sealhulgas trombotsüütide arvu vähenemine (9%), vähenenud neutrofiilide arv (11%); ühelgi patsiendil ei olnud 3. või kõrgema astme hemoglobiinisalduse langust (0%). Pärast Skysona infusiooni tuleb jälgida verepilti ning hinnata patsiente verejooksu ja infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Insertsionaalse onkogeneesi risk

Samuti ei ole teavitatud Skysonaga seotud LVV-vahendatud insertsionaalsest mutageneesist, mille tulemuseks on onkogenees, sh müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoom. Sellegipoolest esineb teoreetiline risk pärast ravi Skysonaga. Mõnel Skysonaga ravitud patsiendil on tuvastatud kлонаalne ekspansioon, mille tulemuseks on kлонаalne domineerimine ilma pahaloolumulise kasvaja kliiniliste tõenditeta.

Patsiente tuleb jälgida müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi suhtes vähemalt kord aastas (sealhulgas täisvereanalüüs) 15 aastat pärast ravi Skysonaga. Kui Skysonat saaval patsiendil leitakse müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoom, tuleb koguda vereproovid integratsioonikoha analüüsiks.

Seroloogiline testimine

Kõiki patsiente tuleb enne mobilisatsiooni ja afereesi analüüsida HIV-1/-2 suhtes, et afereesi materjal oleks vastuvõetav Skysona tootmiseks (vt lõik 4.2).

Antiretroviirusravi kasutamine

Patsiendid ei tohi võtta antiretroviirusravimeid vähemalt üks kuu enne mobilisatsiooni (vt lõik 4.5). Kui patsient vajab HIV profülaktikaks antiretroviirusravi, tuleb ravi Skysonaga, sealhulgas mobilisatsioon ja CD34⁺ rakkude aferees Skysona infusioonina edasi lükata seniks, kuni HIV-infektsiooni saab piisavalt välistada vastavalt HIV-testimise kohalikele juhistele.

Mõju seroloogilisele testimisele

Oluline on meeles pidada, et Skysonaga ravi saanud patsientidel võib suure tõenäosusega olla polümeraasahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) analüüs HIV suhtes positiivne LVV proviiruse insertiooni tõttu, mistõttu HIV-test on valepositiivne. Seega ei tohi Skysonat saanud patsiente skriinida HIV-infektsiooni suhtes PCR-il põhineva analüüsiga.

Vere, elundite, kudede ja rakkude loovutamine

Skysonaga ravitud patsiendid ei tohi tulevikus mitte kunagi loovutada verd, organeid, kudesid ega rakke transplantatsiooniks. See teave on esitatud patsiendi infolehel ja ka patsiendi teabekaardil, mis tuleb patsiendile anda.

Pärast Skysona manustamist

Puuduvad andmed Skysona ravi mõju kohta ALD-iga seotud neerupealiste puudulikkusele. Asendusravi tuleb jätkata.

Patsientidelt eeldatakse registreerimist registriuringusse ja seda järgitakse registris, et paremini mõista Skysona pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 391...1564 mg naatriumi annuses, mis on võrdne 20 kuni 78%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Patsiendid ei tohi võtta antiretroviirusravimeid vähemalt üks kuu enne mobilisatsiooni kuni vähemalt afereesi lõpuni (vt lõik 4.4).

Vormikohaseid kliinilisi koostoimeid ei ole uuritud. Skysona ei tohiks anda koostoimeid maksa tsütokroomi P-450 perekonda kuuluvate ensüümide või ravimtransporteritega.

Elusvaktsiinid

Elusviirust sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust ravi ajal Skysonaga või pärast ravi ei ole uuritud. Elusviirust sisaldavate vaktsiinidega vaksineerimist ei soovitata 6 nädala jooksul enne müeloablatiivse eelravi algust ja kuni hematoloogilise taastumiseni pärast ravi Skysonaga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Täpse soovitusel andmiseks Skysonaga saadud ravi järgse kontratseptsiooni kestuse osas ei ole piisavalt andmeid. Fertiilses eas naised ja eostamisvõimelised mehed ja nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsioonimeetodit (emakasisene seade või rasestumisvastase hormoon- ja barjäärimeetodi kombinatsioon) alates mobilisatsiooni algusest kuni vähemalt 6 kuud pärast Skysona manustamist. Eelraviaineid saavate patsientide puhul tuleb efektiivse rasestumisvastase meetodi vajalikkust kontrollida eelraviravimite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Enne mobilisatsiooni alustamist peab fertiilses eas naistel olema kinnitatud negatiivne rasedustest seerumist ning seda tuleb uuesti kinnitada enne eelravi protseduure ja enne ravimi manustamist.

Rasedus

Rasedusaegsete ekspositsioonide kohta ei ole kliinilisi andmeid saadaval.

Skysonaga ei tehtud reproduktsiooni ja arengutoksilisuse uuringuid. Skysonat ei tohi eelravi tõttu kasutada raseduse ajal (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas Skysona translokeeritud rakud võivad emakas lootele üle kanduda. Rasestumist pärast ravi Skysonaga tuleb arutada raviarstiga.

Pärast Skysonaga saadud ravi ei ole inimese ALDP *ABCD1* cDNA-d kodeeriva LVV iduliinil edasikandumise võimalust, seetõttu peetakse väikeseks tõenäosust, et järeltulijal on inimese ALDP *ABCD1* cDNA-d kodeeriva lentiviirusvektori üldine somaatiline ekspressioon.

Imetamine

Ei ole teada, kas Skysona eritub rinnapiima. Skysona emale manustamise mõju imetatavale lapsele ei ole uuritud.

Skysonat ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Skysona toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetes ei ole uuritud toimeid meeste ja naiste viljakusele.

Eelravi viljatusriski kohta on andmed saadaval. Seega on soovitatav kaaluda seemne- või munarakkude külmutamist enne ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Skysona ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Tuleb võtta arvesse mobilisatsioonivainete ja eelravivainete mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise või selliste tegevuste võimele nagu jalgrattasõit või rulaga sõitmine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Skysona ohutust hinnati uuringutes ALD-102, ALD-104 ja LTF-304 51-l aju adrenoleukodüstroofiaga patsiendil (vt lõik 5.1). Kõige tõsisem Skysonaga seostatud kõrvaltoime oli pantsütopeenia (3,9%). Arvestades väikest patsiendipopulatsiooni ja kohortide suurust, ei anna järgmises tabelis toodud

kõrvaltoimed täit perspektiivi nende nähtude olemusest ja esinemissagedusest. Uuringutes kasutatud ohutuse tulemusnäitajatega seotud teave on toodud lõigus 5.1.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud väheneva tõsiduse järjekorras.

Tabelites 1, 2 ja 3 on toodud vastavalt mobilisatsiooni/afereesi, eelravi ja Skysonaga seostatud kõrvaltoimed, mis on tekkinud aju adrenoleukodüstroofiaga patsientidel Skysona kliinilistes uuringutes.

Tabel 1 Mobilisatsiooni/afereesiga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, aneemia
Ainevahetus ja toitumishäired	Hüpokaleemia	Hüpomagneseemia
Närvisüsteemi häired		Peavalu
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon
Seedetrakti häired		Oksendamine, iiveldus, suu paresteesia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Luuvalu, valu jäsemetes
Uuringud		Hemoglobiinisalduse vähenemine

Tabel 2 Eelraviga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		Pseudomonaalne baktereemia, baktereemia, streptokoki baktereemia, kopsupõletik, bakteriaalne infektsioon, seadmega seotud infektsioon, nakkuslik enterokoliit, viiruslik gastroenteriit, suu kandidiaas, keskkõrvapõletik, streptokokkneelupõletik, respiratoorne süntsüaalse viirusnakkus, rinoviirusnakkus, sinusiit, nahainfektsioon, bakteriaalne ülemiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, follikuliit, päraku kandidiaas
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia	Lümfisõlme valu
Endokriinsüsteemi häired		Neerupealiste puudulikkus, antidiureetilise hormooni ebanormaalne sekretsioon

Ainevahetus ja toitumishäired	Hüpokaleemia, hüpomagneseemia, söögiisu vähenemine, hüpofosfateemia	Hüpoglükeemia, vedelikupeetus, hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Vastumeelsus, unetus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Tundlikkuse kadu, treemor, hüperrefleksia
Silma kahjustused		Konjunktivi hemorraagia
Südame häired		Bradükardia, siinustahhükardia, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Petehhiad
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis	Hüpoksia, tahhüpnöe, köha, orofarüngeaalne valu, nohu
Seedetrakti häired	Stomatiit, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus	Gastriit, seedetrakti põletik, päraikulõhe, proktiit, päraiku sügelus, düspepsia, suuvalu, proktalgia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, naha hüperpigmentatsioon	Pustulaarne lööve, naha koorumine, mähkmedermatiit, ravimilööve, naha kuivus, liigihigistamine, sügelus, lööve, makulopapuloosne lööve
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria, pidamatus, uriinipidamatus, düsuuria, kuseteede valu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Peenise valu, munandikoti haavand
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Näoturse, limaskestade põletik, väsimus
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Peitvere analüüs (uriinis, väljaheites) positiivne, adenoviiruse test positiivne, INR suurenenud, suurenenud vere leeliselise fosfataasi sisaldus, suurenenud vere immunoglobuliin G sisaldus, suurenenud vere laktaatdehüdrogenaasi sisaldus, suurenenud C-reaktiivse valgu sisaldus, kehakaalu langus, kehakaalu tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekandega seotud allergiline reaktsioon

Tabel 3 Skysonaga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		Viiruslik tsüstiit
Vere ja lümfisüsteemi häired		Pantsütopeenia
Seedetrakti häired		Oksendamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vereloomesüsteemi taastumine

Kahel patsiendil tekkis kaks tõsist pantsütopeeniareaktsiooni, mis tekkisid pärast neutrofiilide siirdamist. Mõlemal patsiendil oli hilinenud vereloomesüsteemi taastumine, mis nõudis pikaajalist

tuge nii vere ja trombotsüütide transfusiooni kui ka kasvufaktoritega (G-CSF ja eltrombopaaag). Ühel patsiendil oli kaasuv parvoviirus. Mõlemad nähud kestsid vähemalt 18 kuud pärast Skysona infusiooni.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusioonipäeval esines kahel patsiendil oksendamine, mis võib olla seotud krüosäilitusainega. Premedikatsiooni võib kasutada arsti äranägemisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Skysona üleannustamise kohta puuduvad kliiniliste uuringute andmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi ravimid, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Skysona lisab patsientide vereloome tüvirakkudesse (HSC) modifitseeritud *ABCD1* cDNA funktsionaalsed koopiad autoloogsete CD34⁺ rakkude transduktsiooni teel Lenti-D LVVga. Pärast Skysona infusiooni siirduvad transdutseeritud CD34⁺ HSCd luuüdidesse ning ilmselt diferentseeruvad erinevateks rakutüüpideks, kaasa arvatud monotsüütideks (CD14⁺), mis liiguvad ajju, kus nad omakorda diferentseeruvad makrofaagideks ja peaaju mikrogliaaks, mis suudab toota funktsionaalset ALDP-d. Funktsionaalne ALDP saab seejärel teostada ajus väga pika ahelaga rasvhapete (*very long chain fatty acids*, VLCFA) paikset lagundamist, mis võib haiguse stabiliseerida, kuna väldib põletiku jätkumist ja demüeliniseerumist. Siiski eieeldata, et Skysona ravi mõjutab muid ALD sümptomeid, sealhulgas neerupealiste puudulikkust. Skysona ravi mõju adrenomüeloneuropaatialle ei ole uuritud. Pärast geneetiliselt muundatud rakkude edukat siirdamist eeldatakse, et ALDP ekspressioon on elukestev.

Farmakodünaamilised toimed

Kuu aega pärast Skysona-ravi tekitasid kõik uuringus ALD-102 hinnatavad patsiendid (N = 25) ALDP CD14⁺ perifeersetes vererakkudes mediaanväärtusega (minimaalne, maksimaalne) CD14⁺ ALDP+ 29,50% (8,20%, 49,65%), mis näitab transgeeni varajast ekspressiooni. Patsientidel, keda jälgiti vähemalt 6 kuud, langes ALDP+ CD14⁺ rakkude osakaal pärast Skysona infusiooni tavaliselt veidi ja stabiliseerus ligikaudu 6. kuuks. Patsientidel oli uuringus ALD-102 (N = 27) 6. kuu mediaanne (minimaalne, maksimaalne) CD14⁺ %ALDP+ 22,20% (2,00%, 71,40%).

ALDP+ rakkude osakaal püsis uuringus ALD-102 (N = 26) CD14⁺ perifeersetes vererakkudes 24. kuul üldjuhul stabiilsena mediaanväärtusega (minimaalne, maksimaalne) 16,90% (5,80%, 44,60%). ALDP+ CD14⁺ rakkude osakaal püsis stabiilne viimase järelkontrollini 60. kuul, mis näitab transgeense ALDP pikaajalist ekspressiooni vereloome tüvirakkude järglasrakkudel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Skysona ohutust ja efektiivsust hinnati avatud, ühe rühmaga uuringusaju adrenoleukodüstroofiaga patsientidel (ALD-102; N = 32) ning võrreldi samaaegses võrdlusuuringus allo-HSCT efektiivsuse ja ohutusegaaju adrenoleukodüstroofiaga patsientidel (ALD-103; N = 59). Kõigil patsientidel, kes lõpetasid või katkestasid osalemise uuringus ALD-102, paluti osaleda pikaajalises järelkontrolli uuringus LTF-304.

Registreerumine uuringusse ALD-102 on lõpule viidud ja sinna on kaasatud 32 patsienti; 30 patsienti saab hinnata 24. kuu esmase efektiivsuse tulemusnäitaja järgi.

Lisaks on käimas teine avatud, ühe rühmaga uuring (ALD-104; N = 19); ükski patsient ei ole jõudnud 24. kuu hindamise ajapunkti ja seetõttu ei ole nad kaasatud üheski efektiivsusanalüüsis.

Mobilisatsioon ja aferees

Kõigile patsientidele manustati tüvirakkude mobiliseerimiseks mediaanne annus 10 µg/kg G-CSF-i vähemalt 4 päeva jooksul enne afereesiprotseduuri.

Uuringus ALD102 hinnati patsiente hommikul pärast 4. G-CSF annust. Kui CD34⁺ arv perifeerses veres oli sellel hommikul < 50 rakku/µl, manustati G-CSF-i 5. annus ja manustati pleriksafoori annuses 0,24 mg/kg kehakaalu kohta ligikaudu 10 tundi enne järgmise päeva afereesi kogumist. Pleriksafoori võidi manustada iga päev kuni 4 päeva jooksul. Uuringus ALD-102 said üksteist patsienti 32-st (34,4%) pleriksafoori.

Enamikult patsientidelt saadi Skysona tootmiseks vajaminev minimaalne CD34⁺ rakkude arv kätte ühe mobilisatsiooni ja afereesi tsükliga.

Eelravi

Uuringus ALD-102 said 32 patsienti enne ravi Skysonaga farmakokineetiliselt annustatud busulfaani koos tsüklofosfamiidiga. Busulfaani manustati soovitatava kumulatiivse AUC väärtusega 17 000 kuni 21 000 µmol*min/l eelravi nelja päeva vältel. 12 kg või vähem kaaluvate patsientide puhul manustati busulfaani 1,1 mg/kg i.v. annusena iga 6 tunni järel ja üle 12 kg kaaluvate patsientide puhul 0,8 mg/kg i.v. annusena iga 6 tunni järel 4 päeva jooksul. Busulfaani annust kohandati vastavalt vajadusele farmakokineetilise jälgimise alusel. Patsiendid said krambivastast, seenevastast ja antibiootikumidega profülaktikat vastavalt raviasutuse juhiste. Tsüklofosfamiidi soovitatav annus oli 50 mg/kg ööpäevas. Busulfaani mediaanne (minimaalne, maksimaalne) keskmine ööpäevane annus oli 3,5 (2,8; 4,2) mg/kg ööpäevas (N = 31) ja mediaanne (minimaalne, maksimaalne) hinnanguline keskmine ööpäevane AUC oli 4729 (4039, 5041) µmol*min/l/ööpäevas (N = 31).

Uuringus ALD-104 said 19 patsienti enne ravi Skysonaga farmakokineetiliselt annustatud busulfaani koos fludarabiiniga.

Skysona manustamine

Kõikidele patsientidele manustati Skysonat intravenoosse infusioonina mediaanannuses (minimaalne, maksimaalne) 11,78 (5,0, 38,2) × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg (N = 51).

Pärast Skysona manustamist

Uuringus ALD-102 said patsiendid pärast ravi Skysonaga G-CSF-i uurija äranägemisel vastavalt raviasutuse tavaravile. 32 ravitud patsiendist said pärast ravi Skysonaga G-CSF-i 24.

Uuringus ALD-104 pidid patsiendid saama G-CSF-i alates 5. päevast pärast ravi Skysonaga.

Uuring ALD-102

Uuring ALD-102 oli avatud, ühe rühmaga 24-kuuline uuring, milles osales kokku 32 Skysonaga ravitavat aju adrenoleukodüstroofiaga patsienti. Uuringus ALD-102 määratleti varajast aju adrenoleukodüstroofiat järgmiselt: Loesi skoor vahemikus 0,5 kuni 9 (kaasa arvatud), gadoliiniumi võimendus demüeliniseerivate kahjustuste MRT-l ja neuroloogilise funktsiooni skoor (NFS) ≤ 1 , mis viitab neuroloogilise funktsiooni piiratud muutustele. Patsiendid jäeti uuringust ALD-102 välja, kui neil oli nõusolev ja kättesaadav inimese leukotsüütide antigeeni (*human leukocyte antigen*, HLA) poolest sobiv vereloometüvirakkude (HSC) õest-vennast doonor. Skysona infusiooni saajate mediaanvanus (minimaalne, maksimaalne) oli 6,0 (4, 14) aastat, 100% patsientidest olid meessoost ja 46,9% valgenahalised / europiidsest rassist. Mediaanne (minimaalne, maksimaalne) Loesi skoori algväärtus oli 2,00 (1,0; 9,0). 32 patsiendist 31-l oli ravi algul NFS 0 ja ühel oli NFS 1. Kõik patsiendid, kes olid uuringus ALD-102 lõpuni, kaasati pikaajalisse järelkontrolli uuringus LTF-304. Järelkontrolli mediaanne (minimaalne, maksimaalne) kestus oli 38,59 (13,4; 82,7) kuud.

Peamiseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kellel ei olnud ühtki kuuest peamisest funktsionaalsest puudest (*Major Functional Disabilities*, MFD), kes olid elus, ei saanud teist allo-HSCT-d ega päästerakkude manustamist ning ei olnud uuringust loobunud ega kadunud 24. kuu järelkontrolliks (st 24. kuu MFD-vaba elulemus). 6 MFD-d on: suhtlusvõime kaotus, kortikaalne pimedus, torusöötmise, täielik inkontinents, sõltuvus ratastoolist või tahtelise liikumise täielik kaotus.

Analüüs viidi läbi pärast seda, kui 30 patsienti oli võimalik hinnata peamise tulemusnäitaja, 24. kuu MFD-vaba elulemuse suhtes. Kakskümmend seitse patsienti 30-st (90%, 95% CI: 73,5, 97,9) saavutas 24. kuul MFD-vaba elulemuse, kusjuures 95% CI alumine piir ületas kliiniliselt olulist võrdlusalust (24. kuu MFD-vaba elulemus 50%), mis viitab sellele, et ravi Skysonaga annab motoorse funktsiooni ja suhtlemisvõime säilitamise kaudu kliiniliselt olulisi eeliseid ja parandab elulemust võrreldes ravimata patsientidega ajuhaiguse varajases staadiumis.

Samaaegne võrdlusuuring viidi läbi 59 aju adrenoleukodüstroofiaga patsiendil, keda raviti allo-HSCT-ga (ALD-103 ohutuspopulatsioon). 27 patsiendiga alarühm (ALD-103 efektiivsuspopulatsioon) sobitati ALD-102 populatsiooniga Loesi skoori algväärtuse, kontrastsuse suurendamise olemasolu ja NFS skoori osas. See populatsioon jagunes omakorda nendeks, kes said sobivalt õest-vennast doonorilt allo-HSCT-d (N = 10; ALD-103 efektiivsuspopulatsioon MSD-ga) ja nendeks, kes said allo-HSCT alternatiivselt doonorallikalt, st mitte sobivalt õest-vennast doonorilt (N = 17; ALD-103 efektiivsuspopulatsioon ilma MSD-ta).

MFD-vaba elulemust aja jooksul ja üldist elulemust analüüsiti 32 ALD-102 patsiendil ja võrreldi 17 patsiendiga, keda raviti allo-HSCT-ga ALD-103 efektiivsuspopulatsioonis (ilma MSD-ta), mis on toodud vastavalt tabelis 4 ja joonisel 1.

Skysona demonstreeris püsivat mõju MFD-vabale elulemusele, kusjuures enamus LTF-304 uuringusse registreeritud patsientidest (26/27, 96,3%) jäid ellu ja säilitasid MFD-vaba staatuse viimase uuringu järelkontrolli ajaks, sealhulgas 14 patsienti 5 või enam aastat pärast ravi. Üks patsient keeldus edasisest järelkontrollist.

Tabel 4. Ravi efektiivsuse tulemusnäitajad

	ALD-102 Skysonaga ravitud ^a (N = 32)	ALD-103 allo- HSCT efektiivsuspopulatsi oon ^b (N = 27)	ALD-103 allo- HSCT efektiivsuspopulatsi oon ^c ilma MSD-ta (N = 17)	ALD-103 allo- HSCT efektiivsuspopulatsi oon ^d MSD-ga (N = 10)
MFD-vaba elulemus ^e osakaal 24. kuul				

hinnatud neuroloogilise funktsiooni piirkondades ei ole kõrvalekaldeid. Algväärtusena oli patsientidel nõutav NFS ≤ 1 . Uuringus ALD-102 püsis 26-l 28-st hinnatavast patsiendist NFS ≤ 1 kuni 24. kuuni ja 24 patsiendil ei olnud NFS-i muutusi, mis näitas neuroloogilise funktsiooni säilimist enamikul patsientidest. Enamikul patsientidel uuringus ALD-102 püsis kognitiivne funktsioon (IQ, sealhulgas sooritusvõime IQ alammõõdud) normaalses vahemikus (100 ± 15 punkti) minimaalse langusega ja stabiliseerumisega 24. kuuks. Patsientide väikesel alarühmal, kellel olid ravieelsed Loesi skoorid kõrgemad, kaldusid olema halvemad tulemused.

Esmane ohutuse tulemusnäitaja, hinnatavate patsientide osakaal uuringutes ALD-102 vs ALD-103, kellel esines 24. kuuks kas ägedat (≥ 2 . aste) või kroonilist siiriku reaktsiooni peremehe vastu (GVHD), oli 0 vs 52%.

Kõigi patsientide osakaal, kellel esines uuringus ALD 102/ALD-104 vs ALD 103 ägedat (≥ 2 . aste) või kroonilist siiriku reaktsiooni peremehe vastu, on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Siiriku reaktsioon peremehe vastu

	Skysonaga ravitud		Allo-HSCT
	ALD-102 (N = 32)	ALD-102/104 (N = 51)	ALD-103 ohutuspopulatsioon ^a (N = 59)
Äge (≥ 2. aste) GVHD või krooniline GVHD			
n	0	0	26
%	0%	0%	44,1%
[95% usaldusintervall]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[31,2; 57,6]
Äge (≥ 2. aste) GVHD			
n	0	0	15
%	0%	0%	25,4%
[95% usaldusintervall]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[15,0; 38,4]
Krooniline GVHD			
n	0	0	14
%	0%	0%	23,7%
[95% usaldusintervall]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[13,6; 36,6]

^a Uuringu ALD-103 ohutuspopulatsiooni tsenseeritud vaatluste põhjal eeldati, et üheski kategoorias GVHD-d ei täheldatud

Teise tulemusnäitajana jälgiti neutrofiilide siirdamist ja seda määratleti kui erinevatel päevadel võetud 3 järjestikuse neutrofiilide absoluutarvu (ANC) ≥ 500 rakku/ μ l saavutamist 43. päevaks pärast Skysona infusiooni. Kliinilistes uuringutes tekkis siirdatud neutrofiilide talitus mediaanselt (minimaalne, maksimaalne) 13. päeval (11, 41) pärast Skysona infusiooni (vt lõik 4.4) (N = 32, ALD-102; N = 17, ALD-104) võrreldes 17. päevaga (12, 36) uuringus ALD-103 (N 53).

Primaarse ega sekundaarse neutrofiilide siirdamise ebaõnnestumist ei täheldatud ALD-102/ALD-104 uuringus osalejatel (N = 51) võrreldes 59 (16,9%) uuringus osalejaga uuringus ALD-103.

Trombotsüütide talitluse algust jälgiti teise tulemusnäitajana ja seda määratleti kui pärast Skysona infusiooni erinevatel päevadel võetud 3 järjestikust trombotsüütide väärtust $\geq 20 \times 10^9$ rakku/l arvestusega, et trombotsüütide ülekandeid ei tehtud 7 päeva enne hindamisperioodi ja selle ajal. Kliinilistes uuringutes saavutati mediaanaeg trombotsüütide talitluse alguseni (minimaalne, maksimaalne) 32 päeva (14; 108) pärast Skysona infusiooni (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104) võrreldes 26 päevaga (13; 67) uuringus ALD-103 (N = 47).

Ükski patsient ei surnud seoses siirdamisega (*transplant-related mortality*, TRM) 100 päeva või 365 päeva pärast siirdamist, mis oli teisene tulemusnäitaja, uuringutes ALD-102 ja ALD-104. Seevastu ALD-103 ohutuspopulatsioonis esines TRM 2/59 (3,4%) patsiendil 100 päeva pärast siirdamist ja 8/59 (13,6%) patsiendil tekkis TRM 365 päeva pärast siirdamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Skysona on autoloogne geeniteraapia ravim, mis koosneb *ex vivo* geenmuundatud autoloogsetest rakkudest. Skysona omadused ei võimalda sellele kohaldada farmakokineetika, imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise tavauuringuid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalseid mutageensuse, kartsinogeensuse ning reproduktsiooni ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole teostatud.

Transduktsiooniks kasutatud Lenti-D LVV farmakoloogiat, toksikoloogiat ja genotoksilisust hinnati *in vitro* ja *in vivo*. *In vitro* immortalisatsiooni (IVIM) analüüs, mis tehti Lenti-D LVV-transdutseeritud hiirte lüüdirakkudega (*bone marrow cell*, BMC), näitas tugevalt vähendatud mutageenset potentsiaali võrrelduna positiivsete kontrollvektoritega. Siirdamiseelsete Lenti-D LVV-ga transdutseeritud CD34⁺ HSC-de sisestamiskoha analüüs (*insertion site analysis*, ISA) näitas eeldatavat iseinaktiveeruvat LVV-integratsiooni profiili, ilma transgeeni sisestumise sagenemiseta vähiga seotud geenidesse ega nende lähedusse.

Lenti-D LVV-ga transdutseeritud mobiliseeritud perifeerse vere CD34⁺ HSC-dega viidi läbi heale laboritavale vastav toksilisuse, genotoksilisuse ja biojaotuvuse keskne uuring müeloablatsiooniga immuunpuudulikkusega hiirtel. Selles uuringus ei leitud Lenti-D LVV toksilisust, genotoksilisust (genoomi sisestumise mutagenees, mille tulemuseks on onkogeensed mutatsioonid) ega onkogeneesi (tumorigeensust). Siirdamisjärgsete lüüdi rakkude integreerimiskoha analüüs ei näidanud eelistatavat integreerumist vähiga seotud geenide lähedusse ega nende sisse. Täiendav uuring Lenti-D LVV-ga transdutseeritud inimese CD34⁺ HSC-dega, mida manustati müeloablatsiooni läbinud immuunpuudulikkusega hiirtele, näitas inimpäritolu mikroglia rakkude talitluse algust ajukudedes ilma toksilisuse ja tumorigeensusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS5

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

6 kuud

Sulatatult: maksimaalselt 4 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -140 °C kuni sulatamise ja manustamiseni.

Hoida infusioonikotti/-kotte metallkassetis/-kassettides.

Pärast sulatamist uuesti mitte külmutada.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ligikaudu 20 ml fluoroetüleenpropüleenist infusioonikotis/-kottides, mis on pakendatud läbipaistvasse kotti metallkassetis.

Skysona saadetakse tootmisettevõttest seda infusioonina manustavasse asutusse krüotransportkastis, mis võib sisaldada mitut metallkasseti ja on mõeldud ühele patsiendile. Iga metallkasset sisaldab ühte infusioonikotti Skysonaga. Ühe ravimpreparaadi partii võib pakendada kas ühte või kahte 20 ml kotti, sõltuvalt sisalduvate rakkude koguarvust. Patsiendile võib manustada mitu partiid ühe annusena.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kiiritamine võib põhjustada ravimi inaktiveerumise.

Ravimi käsitlemisel ja manustamisel tuleb järgida ettevaatusabinõusid

- See ravim sisaldab geenmuundatud inimvererakke. Skysonat käsitsevad tervishoiutöötajad peavad kasutama sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitserõivaid ja prille), et vältida infektsioonhaiguste võimalikku ülekannet.
- Hoidke infusiooni kott/-kotid metallkassetis/-kassetides ja säilitage vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -140\text{ °C}$ kuni sulatamise ja manustamiseni.

Infusioonilahuse valmistamine

- Eemaldage iga metallkasset vedela lämmastiku hoiustamispakendist ning eemaldage iga infusioonikott metallkassetist.
- Veenduge, et infusioonikotile/-kottidele on trükitud „Skysona“.
- Veenduge, et patsiendi isik vastab Skysona infusioonikotil/-kottidel olevale kordumatule patsiendituvastusteabele. Skysona on mõeldud ainult autoloogseks kasutamiseks. Ärge manustage Skysonat, kui infusioonikotil oleval patsiendispetsiifilisel etiketil ja partii teabelehel toodud teave ei vasta teie patsiendile.
- Lugege kõik infusioonikotid üle ning veenduge kõikide infusioonikottide kõlblikkusaja kehtivuses, kontrollige seda kaasasolevalt partii teabelehel.
- Iga infusioonikott tuleb enne sulatamist ja infusiooniks kasutamist üle vaadata. Kui mõni infusioonikott ei ole terve, järgige kohalikke juhiseid inimpäritolu jäätmematerjali käitlemise kohta ning võtke kohe ühendust ettevõttega Bluebird Bio.

Sulatamine

- Kui saadetakse mitu infusioonikotti, manustage ravim igast infusioonikotist lõpuni enne järgmise infusioonikoti sulatamist.
- Ärge võtke ravimist proovi, ärge muutke ega kiiritage seda ega külmutage seda uuesti.
- Sulatage Skysonat vesi või kuivvannis temperatuuril 37 °C . Iga infusioonikoti sulatamisele kulub ligikaudu 2 kuni 4 minutit. Ärge sulatage ravimpreparaati liiga kaua. Ärge jätke ravimpreparaati valveta ning veenduge, et infusioonipordid ei ole vee all, kui kasutate sulatamiseks vesivanni.
- Pärast sulatamist segage ravimpreparaati õrnalt, masseerides infusioonikotti, kuni kogu sisu muutub ühtlaseks.

Manustamine

- Eemaldage infusioonikoti steriilselt pordilt kate.

- Ühendage infusioonikott ja infundeerige ravimpreparaat manustava asutuse rakuteraapia ravimite standardprotseduuride kohaselt. Ärge kasutage süsteemisest verefiltrit või infusioonipumpa.
- Infundeerige Skysona niipea kui võimalik ja ärge säilitage seda pärast sulatamist kauem kui 4 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C).
- Manustage ravim igast Skysona infusioonikotist intravenoosse infusiooni teel vähem kui 60 minuti jooksul.
- Loputage infusioonikotti ja voolikutesse allesjäänud Skysonat vähemalt 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada nii paljude rakkude ülekanne patsiendile kui võimalik.

Ravimpreparaadi hävitamisel tuleb rakendada ettevaatusabinõusid

Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki Skysonaga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmed) tuleb käsitseda ja hävitada potentsiaalselt infektsioosete jäätmetena vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjali käitlemise kohta.

Juhuslik kokkupuude

- Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke nõudeid inimpäritolu materjali käitlemise kohta, mis võib hõlmata saastunud naha pesemist ja saastunud riiete eemaldamist. Skysonaga potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfektandiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1563/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
SAKSAMAA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
SAKSAMAA

B. HANKE JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis enne Skysona turuletoomist riikliku pädeva asutusega kokku leppima teabematerjali sisu ja formaadi, sealhulgas suhtluskanalite, levitamiskiiside ning kava muude aspektide osas.

Teabematerjali eesmärk on anda täiendavat teavet Skysona kasutamise kohta.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Skysonat turule tuuakse, on kõikidele tervishoiutöötajatele ning patsientidele/vanematele/hooldajatele, kes Skysonat eeldatavalt välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad, tagatud ligipääs järgmisele teabepaketile või see neile edastatud:

- Arsti teabematerjal
- Patsiendi teabepakett

Arsti teabematerjal peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhend tervishoiutöötajatele;
- käsitlemise ja manustamisviisi juhend.

- **Juhend tervishoiutöötajatele** sisaldab järgmisi põhielemente:

- vajadus arvestada mobilisatsiooniravimite ja eelravi ravimite hoiatuste ja ettevaatusabinõudega;
- Ravi Skysonaga seostati kliinilistes uuringutes pikaajaliste tsütopeeniatega/pantsütopeeniaga. Pikaajaliste tsütopeeniate/pantsütopeeniate ja verejooksu või infektsiooni raskete kõrvaltoimete esinemissageduse vahel korrelatsiooni ei täheldatud. Pärast Skysona infusiooni tuleb kontrollida verepilti ning patsiente jälgida verejooksude ja infektsioonide suhtes.
- Ravi Skysonaga on seotud võimaliku insertsionaalse onkogeneesi riskiga (nt müelodüsplaasia, leukeemia, lümfoom). Kõigile patsientidele tuleb rääkida leukeemia ja lümfoomi sümptomitest ja neid juhendada nende nähtude tekkimisel kohe arsti poole pöörduma. Kõiki patsiente peaks vähemalt kord aastas jälgima, sealhulgas müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi täisvereanalüüsiga.
- Skysona tootmiseks vajaliku afereesimaterjali vastuvõetavuse tagamiseks peab HIV seroloogilise uuringu tulemus olema negatiivne;
- võimalik risk, et ravivastus geeniteraapiale väheneb või kaob, võib põhjustada haiguse tunnuste ja sümptomite naasmise;
- Skysonaga ravimise võimalik lühiajaline risk on neutrofiilide siirdamise ebaõnnestumine, mille korral manustatakse raviks päästerakud.
- Skysonaga ravimisel esineb potentsiaalne risk, et trombotsüütide talitluse algus ebaõnnestub; sel juhul vajatakse toetavat ravi.
- Vajadus selgitada ja veenduda, et patsiendid saavad aru:
 - Skysonaga ravimise võimalikke riske;
 - verejooksu ja infektsiooni tunnuseid ning sümptomeid ja mida sel juhul ette võtta;
 - müelodüsplaasia, leukeemia ja lümfoomi tunnuseid ja mida sel juhul ette võtta;
 - iga-aastase tervisekontrolli tähtsus, sealhulgas iga-aastane täisvereanalüüs;
 - patsiendi/vanema/hooldaja juhendi sisu;
 - vajadust kaasas kanda patsiendi teabekaarti ja näidata seda igale tervishoiutöötajale;
 - registreerimist registriuuringusse REG-502;
- registriuuringu REG-502 ulatust ja kuidas sellesse patsiente registreerida.

- **Käsitlemise ja manustamisviisi juhend tervishoiutöötajatele** sisaldab järgmisi põhielemente:
 - Skysona vastuvõtmise ja hoiustamise teave ning Skysona manustamisele kontrollimise juhised;
 - Skysona sulatamise ja manustamise juhised;

- kaitsevahendite kasutamise ja ravimi lekete korral toimimise juhised.
- **Patsiendi teabepakett peab sisaldama järgmist:**
 - pakendi infoleht;
 - patsiendi/vanema/hooldaja juhend;
 - patsiendi teabekaart.
- **Patsiendi/vanema/hooldaja juhend** peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:
 - ravi Skysonaga on seotud pikaajaliste tsütopoeniate/pantsütopeeniate riskiga, mis võib suurendada infektsiooni või verejooksu tõenäosust; verejooksu ja/või infektsioonide tunnused ja sümptomid ning vajadus pöörduda arsti poole;
 - ravi Skysonaga seotud võimaliku riskiga pahaloomulise kasvaja (nt müelodüsplaasia, leukeemia, lümfoom) tekkeks. Müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi tunnused ja vajadus nende ilmnemisel kiiresti arsti poole pöörduda;
 - iga-aastase tervisekontrolli ja vähemalt iga-aastase täisvereanalüüsi tähtsus;
 - patsiendi teabekaart ning vajadus seda alati kaasas kanda ja teatada igale ravivale tervishoiutöötajale, et patsienti on ravitud Skysonaga;
 - Skysonaga ravimisel esineb potentsiaalne risk, et trombotsüütide talitluse algus ebaõnnestub; sel juhul vajatakse toetavat ravi;
 - võimalik risk, et ravivastus geeniteraapiale on vähenenud või kaob, mis võib põhjustada aju adrenoleukodüstroofia tunnuste ja sümptomite naasmist;
 - registreerimine registriuuringusse REG-502.
- **Patsiendi teabekaart** peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:
 - teave pikaajaliste tsütopoeniate/pantsütopeeniate riski ning infektsiooni ja/või verejooksu juhtumite võimalikkuse kohta;
 - märged, et patsient on saanud geeniteraapiat ega tohi loovutada verd, elundeid, kudesid ega rakke;
 - märged, et patsient on saanud Skysonat, sh partii number ja ravi kuupäev(ad);
 - teave kõrvalnähtudest teatamise kohta;
 - teave võimaluse kohta, et teatud müügilolevad HIV-testid võivad Skysona tõttu anda valepositiivse tulemuse;
 - kinnitus iga-aastase tervisekontrolli ja vähemalt iga-aastase täisvereanalüüsi tähtsuse kohta;
 - kontaktandmed, mille kaudu patsient või tervishoiutöötaja saab küsida täpsemat teavet.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Skysona turule tuuakse, on Skysona turustamise reguleerimiseks olemas tavapäraste riski minimeerimise meetmetega süsteem. Enne ravimpreparaadi väljakirjutamist, tootmist, väljastamist ja kasutamist peavad olema täidetud järgmised nõuded:

- Skysona on saadaval ainult Bluebird Bio kvalifitseeritud ravikeskuste kaudu, millel on tõendatavad protseduurid ja kvaliteedikokkulepe, et tagada patsiendi rakkude ja toodetud ravimpreparaadi jälgitavus ravihaigla ja tootmiskoha vahel. Jälgimissüsteem, st teenuseportaal, käivitatakse enne afereesiga doonorrakkude kogumist konkreetse individuaalse patsiendi jaoks mõeldud identifitseerimisnumbrite komplektiga. Need numbrid dokumenteerib kvalifitseeritud ravikeskus oma dokumentides ja patsiendi tervisekaartides. Kõik identifitseerimisnumbrid dokumenteeritakse ja jälgitakse täiendavalt Bluebird Bio ja ravimitootja poolt autoloogsete rakkudega kaasas olevates dokumentides ja töövoo jälgimiseks kasutatavates süsteemides.
- Ravikeskuse kvalifikatsiooniprotsess hõlmab haigla tervishoiutöötajate kohustuslikku koolitust, sealhulgas Skysona tellimise, haldamise ja käitlemise ning selle ravimi omaduste kokkuvõtte kohta. Patsientide Skysonaga ravile registreerimise protsessi toetab teenuseportaal ja see sisaldab valikut näidustustest vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele või „muud kasutust”, mis

hoiatab tahtliku ettenähtust erineva kasutamise eest. Kui süsteemi teenuseportaal on valitud „muu kasutus“, peatatakse tellimisprotsess ja alustatakse konsultatsiooni Bluebird Bio meditsiinimeeskonnaga, minimeerides sellega ettenähtust erineva kasutamise riski.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Skysona pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks ja kontekstualiseerimiseksaju adrenoleukodüstroofiaga patsientidel peab müügiloa hoidja vastavalt kokkulepitud uuringuplaanile (Stargazer) läbi viima Skysonaga või allogeense hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega (allo-HSCT) ravitudaju adrenoleukodüstroofiaga patsientide prospektiivse vaatlusregistriuuringu (REG-502) ja esitama selle tulemused.	Vahearuanded tuleb esitada vastavalt riskijuhtimiskavale. Lõpparuanne: 2042
Skysona pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseksaju adrenoleukodüstroofiaga patsientidel peab müügiloa hoidja esitama uuringu LTF-304 lõpptulemused.	Vahearuanded tuleb esitada vastavalt riskijuhtimiskavale. Lõpparuanne: 2037

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED - METALLKASSETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skysona 2-30 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
elivaldogeenautotemtseel (*ABCD1*-geeni kodeerivad CD34⁺ rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab inimese adrenoleukodüstroofia valgu *ABCD1* komplementaarset deoksüribonukleiinhapet kodeeriva lentiviirusvektoriga transdutseeritud vereloome tüvirakke (ALDP).

3. ABIAINED

Sisaldab ka Cryostor CS5-t (sisaldab naatriumi).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Ligikaudu 20 ml

Infusioonikottide arvu ja CD34⁺ rakkude kogust kg kohta selle patsiendi jaoks vt partii teabelehel.

5. MANUSTAMISVIIS JA TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni sulatamise ja manustamiseni. Hoida infusioonikotti/-kotte metallkassetis/kassetides. Pärast sulatamist uuesti mitte külmutada. Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: maksimaalselt 4 tundi toatemperatuuril ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 25\text{ }^{\circ}\text{C}$)

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu jäätmematerjali käitlemise kohta.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1563/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Perekonnanimi:
Eesnimi:
Sünniaeg:
Patsiendi ID:
DIN:
Partii nr:
COI ID:
Koti ID:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D vöotkood
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR –INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Skysona 2-30 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
elivaldageenautotemtseel (ABCD1-geeni kodeerivad CD34⁺ rakud)
Intravenoosseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: maksimaalselt 4 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C)

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Perekonnanimi:
Eesnimi:
Sünniaeg:
Patsiendi ID:
DIN:
Lot:
COI ID:
Koti ID:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Ligikaudu 20 ml rakkude dispersiooni koti kohta.
Infusioonikottide arvu ja CD34⁺ rakke kg kohta selle patsiendi puhul vt partii teabelehel.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA PARTII TEABELEHEL, MIS ON IGA SAADETISEGA KAASAS ÜHELE PATSIENDILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skysona 2–30 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
elivaldogeenautotemtseel (*ABCD1*-geeni kodeerivad CD34⁺ rakud)
Intravenoosne

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Skysona on autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab inimese adrenoleukodüstroofia valgu *ABCD1* komplementaarset deoksüribonukleiinhapet kodeeriva lentiviirusvektoriga transdutseeritud vereloome tüvirakke (ALDP).

3. ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

TEAVE PATSIENDILE

Nimi (perekonnanimi, eesnimi):
Sünnikuupäev (PP/KK/AAAA):
Kaal esimesel kogumisel (kg):
Patsiendi ID:

4. PARTII NUMBER, PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING KÕLBLIKKUSAEG

TEAVE SAADETUD PARTII(DE) KOHTA

Toodeti ja saadeti järgmine/järgmised partii(d):

Lot / COI ID	DIN (Loetlege kõik kogutud)	Infusioonikottide arv	Koti ID (Loetlege kõik infusioonikotid)	Tugevus (× 10 ⁶ rakku/ml)	CD34+ rakud (× 10 ⁶ CD34+ rakku)	EXP (PP.KK.AA AA)

5. RAVIMPREPARAADI ANNUS

Infusioonikottide koguarv: __

Annus: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg

Skysona väikseim soovitatav annus on 5,0 × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 38,2 × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg.

6. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

SALVESTAGE SEE DOKUMENT NING HOIDKE SEE SKYSONA INFUSIOONI AJAL KÄEPÄRAST.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult autoloogseks kasutamiseks.

7. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

SÄILITAMISE JA KASUTAMISE JUHISED

Hoida vedela lammastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -140 °C kuni sulatamise ja manustamiseni.
Hoida infusioonikotti/-kotte metallkassetis/-kassettides.
Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: maksimaalselt 4 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C)

Pärast sulatamist uuesti mitte külmutada.

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu jäätmematerjali käitlemise kohta.

9. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MÜÜGILOA HOIDJA JA NUMBER

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

10. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1563/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile või hooldajale

Skysona 2–30 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon

elivaldogeenautotemtseel (ABCD1-geeni kodeerivad autoloogsed CD34⁺ rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest, mis teil või teie lapsel võivad tekkida. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teie saate / teie laps saab seda ravimit, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst või meditsiiniõde annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet ravi kohta Skysonaga. Lugege seda hoolikalt ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Kandke seda patsiendi teabekaarti alati kaasas ja näidake seda alati igale arstile või meditsiiniõele, kelle vastuvõtule lähete, või kui teid võetakse haiglasse.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Skysona ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile või teie lapsele manustatakse Skysonat
3. Kuidas Skysonat valmistatakse ja manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Skysonat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Skysona ja milleks seda kasutatakse

Skysonat kasutatakse raske geneetilise haiguse, aju adrenoleukodüstroofia, raviks alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel.

Aju adrenoleukodüstroofiaga inimestel on muutus geenis, mis toodab valku, mida nimetatakse adrenoleukodüstroofia valguks. Aju adrenoleukodüstroofiaga inimestel seda valku kas ei teki või see valk ei toimi hästi. See viib väga pika ahelaga rasvhapete kogunemiseni organismis, eriti ajus. Need rasvhapped kahjustavad raskelt ajurakke. Ravimata jäämisel põhjustab see kahjustus probleeme nägemise, kuulmise, rääkimise, kõndimise ja/või mõtlemisega ning lõpeb tõenäoliselt surmaga.

Skysona on ravim, mida nimetatakse geeniteraapiaks. See valmistatakse spetsiifiliselt igale patsiendile, kasutades patsiendi enda vere tüvirakke.

Patsiendi verest kogutakse rakke, mida nimetatakse tüvirakkudeks. Seejärel muundatakse neid laboris, et viia nende sisse töötav geen adrenoleukodüstroofia valgu tootmiseks. Kui teile / teie lapsele manustatakse nendest muundatud rakkudest koosnevat Skysonat, hakkavad need rakud tootma adrenoleukodüstroofia valku, mis omakorda lagundab väga pika ahelaga rasvhappeid. Eeldatakse, et see aeglustab haiguse progresseerumist.

Skysonat manustatakse tilguti abil (infusioon) veeni (intravenoosselt). Lisateavet selle kohta, mis juhtub enne ravi ja ravi ajal, vt lõik 3 „Kuidas Skysonat valmistatakse ja manustatakse“.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile või teie lapsele manustatakse Skysonat

Teile või teie lapsele ei tohi Skysonat manustada, kui teie või teie laps:

- olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- olete teile mis tahes Skysonaga ravi eel antavate ravimite koostisosade suhtes allergiline (vt lõik 3).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Teavet Skysonaga sarnaste rakupõhiste ravimite kohta tuleb hoida haiglas 30 aastat. Teie või teie lapse kohta hoitavaks teabeks on teie nimi ja teile manustatud Skysona partii number.
- Skysona on valmistatud teie või teie lapse enda tüvirakkudest ja seda tuleks manustada ainult teile või teie lapsele.
- Skysona koostisaine dimetüülsulfoksiid (DMSO) võib põhjustada allergilist reaktsiooni, seetõttu peab arst või meditsiiniõde teid infusiooni ajal ja pärast seda hoolikalt jälgima võimalike reaktsiooninähtude või sümptomite suhtes.

Enne ravi Skysonaga arst

- kontrollib neerusid ja maksa;
- kontrollib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) suhtes;
- arutab teiega eelravi ravimi võimalikke mõjusid viljakusele (vt allpool „Viljakus meestel ja naistel“);
- valmistab ette tüvirakkude võtmise (mobilisatsiooni) ja eraldab seejärel rakud teie lapse luuüdist, et valmistada Skysona manustamiseks (eelravi). Täpsem teave kasutatavate ravimite, sealhulgas võimalike kõrvaltoimete kohta vt lõigud 3 ja 4.

Pärast ravi Skysonaga

- Võivad vereanalüüsi näitajad püsida madalad kauem kui 2 kuud pärast eelravi ja ravi Skysonaga. Sel ajal võib esineda verejooksude ja nakkuste tekkimise risk. Arst jälgib vereanalüüsi ja ütleb teile, kui näitajad on naasnud ohutule tasemele.
- Kui vajate vereülekannet esimese 3 kuu jooksul pärast Skysona manustamist, tuleks veretooteid kiiritada. See vähendab üht tüüpi valgete vereliblede, lümfotsüütide, arvu ja vereülekannde vastu reageerimise riski.
- Pärast ravi Skysonaga ei saa te edaspidi enam loovutada verd, organeid, kudesid ega rakke. Selle põhjuseks on asjaolu, et Skysona on geeniteraapia ravim.
- Uue geeni lisamine tüvirakkudesse võib teoreetiliselt põhjustada verevähki (müelodüsplaasia, leukeemia ja lümfoom). Pärast ravi jälgib arst teid pikaajaliste mõjude suhtes vähemalt kord aastas, sh teeb vereanalüüsi, vähemalt 15 aasta jooksul ja teie arst kontrollib verevähi tunnuseid. Võtke ühendust arstiga, kui teil on palavik, olete tavalisest väsinum, teie kehakaal langeb, kuigi te ei püüa seda langetada, või kui teil esineb sageli ninaverejookse, veritsemist või verevalumeid.
- Skysona valmistamiseks kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) osi muundatud kujul, nii et need ei põhjusta HIV-infektsiooni. Viirust kasutatakse toimiva geeni sisestamiseks teie lapse vere tüvirakkudesse.
- Kuigi see ravim ei anna HIV-infektsiooni, võib Skysona veres põhjustada valepositiivset HIV-testitulemust, kuna mõned HIV-testid tuvastavad HIV-i osa, mida Skysona valmistamisel kasutatakse. Kui patsiendi HIV-test on pärast ravi positiivne, võtke ühendust arsti või meditsiiniõega.

Kui ravi Skysonaga ei saa lõpule viia või see ebaõnnestub

Enne Skysona manustamist tehakse teile või teie lapsele tema olemasolevate luuüdi rakkude eemaldamiseks eelravi.

Kui Skysonat ei saa pärast eelravi saamist manustada või kui muundatud tüvirakud ei hakka organismis talitlema, võib teie arst teha teile uue infusiooni teie enda vere tüvirakkudega, mis koguti ja säilitati enne ravi algust (vt lõik 3 „Kuidas Skysonat valmistatakse ja manustatakse“). Kui teie või teie laps saate oma algsed rakud tagasi, ei ole teil või teie lapsel ravist mingit kasu.

Muud ravimid ja Skysona

Teatage oma arstile, kui teie või teie laps võtate, olete hiljuti võtnud või võite võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie laps ei tohi võtta ravimeid HIV-infektsiooni vastu vähemalt üks kuu enne mobilisatsiooniravimite manustamist (vt ka lõik 3 „Kuidas Skysonat valmistatakse ja manustatakse“). Kui selliseid ravimeid vajatakse, lükatakse protseduur edasi.

Elusvaktsiine ei ole soovitatav manustada 6 nädala jooksul enne Skysonaga ravi ettevalmistamiseks mõeldud eelravi ravimi manustamist ega pärast ravi, kui immuunsüsteem (keha kaitsesüsteem) on taastumas. Kui vajate vaktsineerimisi, pidage nõu arstiga.

Rasestumisvastased vahendid, rasedus, imetamine ja viljakus

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised ja eostamisvõimelised mehed peavad enne vere tüvirakkude kogumist ja kuni vähemalt 6 kuud peale Skysonaga ravimist kasutama tõhusat kontratseptsioonimeetodit. Usaldusväärsed kontratseptsioonimeetodid on emakasisese vahendi või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (tablettide) ja kondoomide kombinatsioon. Teavet rasestumisvastaste vahendite kohta lugege ka eelravi ravimi pakendi infolehest.

Rasedus

Skysonat ei tohi manustada raseduse ajal eelravi ravimi tõttu.

Rasestumisvõimelistel naistel tehakse enne mobilisatsiooni alustamist, enne eelravi ravimi manustamist ja enne ravi Skysonaga rasedustest, et veenduda, et patsient ei ole rase. Kui naine rasestub pärast ravi Skysonaga, peab ta võtma ühendust oma raviarstiga.

Skysonaga lisatud geeni ei anta raseduse korral lootele edasi ja sündimata lapsel on siiski risk saada algne ABCD1-geen, mille puudumine või mittetoimimine põhjustab adrenoleukodüstroofiat.

Imetamine

Skysonat ei tohi manustada imetamise ajal. Ei ole teada, kas Skysona koostained võivad erituda rinnapiima.

Viljakus meestel ja naistel

Pärast eelravi ravimi saamist ei pruugi olla enam võimalik rasestuda või eostada last. Kui see tekitab teile muret, peaksite seda arutama arstiga enne ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Skysona ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mobilisatsiooni ja eelravi ravimid võivad siiski põhjustada pearinglust ja väsimust. Teie või teie laps peaksite hoiduma tasakaalu nõudvatest tegevustest (näiteks jalgratta- või rulasõit) ning autojuhtimisest ja masinate kasutamisest, kui teie või teie laps tunnete pearinglust, väsimust või halba enesetunnet.

Skysona sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 391...1564 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 20...78%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Skysonat valmistatakse ja manustatakse

Ligikaudu 2 kuud enne ravi Skysonaga antakse teile või teie lapsele ravimit, mis viib vere tüvirakud luuüdist vereringesse (mobilisatsioon). Seejärel on võimalik vere tüvirakke koguda seadmega, mis eraldab verekomponente (afereesiseade). Skysona valmistamiseks ja tagavararakkude säilitamiseks (juhuks, kui Skysonat ei saa manustada või kui see ei toimi) piisava arvu vere tüvirakkude kogumiseks võib kuluda mitu seanssi.

Kuidas teile või teie lapsele Skysonat manustatakse

Skysona manustatakse tilgutiga (infusioonina) veeni, sageli läbi tsentraalveenikateetri. Seda võivad manustada ainult aju adrenoleukodüstroofiaga patsientide ravis, luuüdi siirdamises ja geeniteraapia ravimite kasutamises kogenud arstid vastavas haiglas. Ravi Skysonaga on ühekordne. Seda ei anta uuesti. Kui Skysona ei toimi, tulete uuesti ravikeskusesse ja teile tehakse ülekanne teie algsete tüvirakkude tagavararakkudega. Need rakud ei sisalda ravimit ja seega ei ravi teie aju adrenoleukodüstroofiat.

Millal	Mida tehakse	Miks
Umbes 2 kuud enne Skysona infusiooni	antakse mobilisatsiooniravimit	et viia vere tüvirakud teie lapse luuüdist vereringesse.
Umbes 2 kuud enne Skysona infusiooni	kogutakse vere tüvirakud	et Skysonat valmistada ja tagavara tüvirakke säilitada, et neid vajaduse korral kasutada.
Vähemalt 6 päeva enne Skysona infusiooni	antakse haiglas eelravi ravimit	et valmistada luuüdi raviks ette luuüdis olevaid rakke hävitades, et neid oleks võimalik asendada Skysonas sisalduvate muundatud rakkudega.
Ravi algus Skysonaga	Skysonat manustatakse tilguti abil (infusioon) veeni. Seda tehakse haiglas ning see kestab alla 60 minuti iga infusioonikoti kohta. Kottide arv on patsientidel erinev.	Et lisada adrenoleukodüstroofia valgu geeni sisaldavaid vere tüvirakke luuüdisse.
Pärast Skysona infusiooni	Teie või teie laps jääte tõenäoliselt haiglasse ligikaudu 3...6 nädalaks	et taastuda ja et saaks jälgida, kuni arst arvab, et on ohutu haiglast lahkuda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed on seotud mobilisatsiooni ja vere tüvirakkude kogumisega või eelravi ravimiga, mida kasutatakse luuüdi ettevalmistamiseks raviks Skysonaga. Arutage võimalikke mobilisatsiooniravimi ja eelravi ravimiga seotud kõrvaltoimeid arstiga. Lisaks on soovitatav lugeda nende ravimite pakendi infolehti.

Õelge arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil või teie lapsel tekivad ravi saamise järgselt ükskõik millised kõrvaltoimed. Allpool toodud kõrvaltoimed tekivad tavaliselt mõned päevad või nädalad pärast ravi, kuid võivad tekkida ka tunduvalt hiljem.

Mobilisatsioon ja vere tüvirakkude kogumine

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vereanalüüsis täheldatud madal kaaliumisisaldus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vereliistakute madal sisaldus, mis võib põhjustada verejooksu
- punaste vereliblede madal sisaldus, mis võib kaasa tuua väsimuse
- vereanalüüsis täheldatud madal magneesiumisisaldus
- peavalu
- kõrge vererõhk
- iiveldus, oksendamine
- kipitustunne suus
- sügelev nahk
- valu luudes, kätes ja jalgades

Eelravi ravim

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- valgete vereliblede madal sisaldus, mõnikord koos palavikuga, mis võib kaasa tuua infektsiooni
- punaste vereliblede madal sisaldus, mis võib kaasa tuua väsimuse
- vereliistakute madal sisaldus, mis võib põhjustada verejooksu
- palavik
- suu valulikkus
- ninaverejooksud
- vereanalüüsid, mis näitavad magneesiumi, kaaliumi või fosfaadi sisalduse langust, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist
- peavalu
- isu vähenemine
- kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus
- iiveldus, oksendamine
- ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine
- tumedad laigud nahal
- kõrge vererõhk

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- igat liiki infektsioonid eri kehaosades, mis võivad olla põhjustatud viirustest, bakteritest või seentest. Need võivad muu hulgas olla vereinfektsioon või veenikateetriga seotud infektsioonid, seedetrakti infektsioon, kõrvainfektsioon, soor, päraku pärminfektsioon, hingamisteede infektsioon. Need võivad põhjustada selliseid sümptomeid nagu kuumatunne (palavikutunne), külmatunne või higieritus, köha, kõhulahtisus ja oksendamine
- neerupealiste funktsiooni halvenemine, mis võib põhjustada ohtlikult madalat vererõhku
- monitoriga mõõdetud madal hapnikusisaldus veres
- kõrge antidiureetilise hormooni sisaldus, mis põhjustab kehas vedelikupeetust
- seedetrakti limaskesta, mis ulatub suust pärakuni, põletik, väike lõhe päraku limaskestas (pärakulõhe), pärakuümbruse põletik või sügelus
- veri väljaheites, täpid nahal nahaalustest verejooksudest, silmade veritsemine, vere hüübimisajaja pikenedamine

- maoärritus
- uriinipidamatus, veri uriinis, ebamugavustunne urineerimisel, kuseteede valu
- kurguvalu, suuvalu, pärasoolevalu, peenisevalu, lümfisõlmede valu
- aeglane või kiire südamelöögisagedus
- kiire hingamine
- liigne higistamine
- vereanalüüsis antikehade vähenemine
- vereanalüüsis naatriumisisalduse vähenemine, leeliselise fosfataasi, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres
- madal veresuhkru sisaldus
- köha
- eritis ninast
- naha tundlikkuse vähenemine
- kuiv, kooruv või sügelev nahk, lööve, mähkmelööve, munandikoti valu
- tahtmatud liigutused (treemor)
- vähenenud refleksid
- allergiline reaktsioon trombotsüütide ülekandele
- vastumeelsus ravimite neelamisele
- näo või keha turse (ödeem)
- väsimus, unehäired
- kehakaalu suurenemine või vähenemine

Skysona

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede madal sisaldus, mis võib põhjustada infektsiooni
- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada väsimust
- trombotsüütide vähesus veres, mis võib põhjustada verejookse
- viirusinfektsioon põies. See võib põhjustada sümptomeid, nagu kuumatunne (palavikutunne), külmatunne või higieritus, vere sisaldumine uriinis, valu alakõhus ja väikestel lastel ka oksendamine
- oksendamine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Skysonat säilitada

See teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Seda teavet jagatakse ainult patsiendi teavitamiseks.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja infusioonikotil.

Säilitada temperatuuril alla –140 °C kuni kuus kuud.

Hoida infusioonikotti/-kotte metallkassetis/-kassettides.

Pärast sulatamist uuesti mitte külmutada.

Ärge sulatage ravimit enne, kui ollakse valmis selle kasutamiseks. Pärast sulatamist hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja kasutada ära 4 tunni jooksul.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Skysona sisaldab

- Skysona toimeaine sisaldab teie lapse enda vere tüvirakke, mis sisaldavad adrenoleukodüstroofia valgu geeni funktsionaalseid koopiaid. Kontsentratsioon on $2-30 \times 10^6$ vere tüvirakku milliliitris.
- Teine koostisosa on lahus, mida kasutatakse külmutatud rakkude säilitamiseks (vt lõik 2 „Skysona sisaldab naatriumi“).

Ravim sisaldab inimese geenmuundatud vererakke.

Kuidas Skysona välja näeb ja pakendi sisu

Skysona on värvitu kuni valge kuni punane rakkude dispersioon, sealhulgas valge või roosa, helekollase ja oranži tooniga. Ravimit transporditakse läbipaistvates infusioonikottides, mis on pakendatud läbipaistvatesse kottidesse suletud metallkonteineris. Skysona võib pakendada kas ühte või enamasse 20 ml kotti, sõltuvalt sisalduvate rakkude koguarvust. Täieliku annuse saamiseks võib manustada ühe või mitu kotti.

Igale infusioonikotile ja metallkonteinerile on trükitud patsiendi nimi ja sünnikuupäev ning teid või teie last patsiendina tuvastav kodeeritud teave.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Tootja

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Deutschland

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

Italia

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Nederland

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

France

bluebird bio (France) SAS

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

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

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Tél/Tel/Тел/Τηλ/Τηλ/Σίμι/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ravimi käsitlemisel ja manustamisel tuleb järgida ettevaatusabinõusid

- See ravim sisaldab geenmuundatud inimvererakke. Skysonat käsitlevad tervishoiutöötajad peavad kasutama sobivaid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitserõivaid ja prille), et vältida infektsioonhaiguste võimalikku ülekannet.
- Hoidke infusiooni kott/-kotid metallkassetis/-kassettides ja säilitage vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -140\text{ °C}$ kuni sulatamise ja manustamiseni.

Infusioonilahuse valmistamine

- Skysona saadetakse tootmisettevõttest seda infusioonina manustavasse asutusse krüotranspordikastis, mis võib sisaldada mitut metallkasseti, mis on mõeldud ühele patsiendile. Iga metallkasset sisaldab ühte infusioonikotti Skysonaga. Ühele patsiendile võib vaja minna mitut infusioonikotti.
- Eemaldage iga metallkasset vedela lämmastiku hoiustamispakendist ning eemaldage iga infusioonikott metallkassetist.
- Veenduge, et infusioonikotile/-kottidele on trükitud „Skysona“.
- Veenduge, et patsiendi isik vastab Skysona infusioonikotil/-kottidel ja partii teabelehel olevale kordumatule patsiendituvastusteabele. Skysona on mõeldud ainult autoloogseks kasutamiseks. Ärge infundeerige Skysonat, kui infusioonikotil oleval patsiendispetsiifilisel etiketil toodud teave ei vasta teie patsiendile.
- Lugege kõik infusioonikotid üle ning veenduge kõikide infusioonikottide kõlblikkusaja kehtivuses, kontrollige seda kaasasolevalt partii teabelehel.

- Iga infusioonikotti tuleb visuaalselt kontrollida enne sulatamist ja infusiooni. Kui mõni infusioonikott ei ole terve, järgige kohalikke juhiseid inimpäritolu jäätmematerjali käitlemise kohta ning võtke kohe ühendust ettevõttega Bluebird Bio.

Sulatamine

- Kui infusioonikotte on mitu, sulatage ja manustage ravim igast infusioonikotist täielikult, enne kui alustate järgmise infusioonikoti sulatamist.
- Ärge võtke ravimist proovi, ärge muutke ega kiiritage seda ega külmutage seda uuesti.
- Sulatage Skysona vesi- või kuivvannis temperatuuril 37 °C. Iga infusioonikoti sulatamisele kulub ligikaudu 2 kuni 4 minutit. Ärge sulatage ravimpreparaati liiga kaua. Ärge jätke ravimpreparaati valveta ning veenduge, et infusioonipordid ei ole veevannis vee all.
- Pärast sulatamist segage ravimpreparaati õrnalt, masseerides infusioonikotti, kuni kogu sisu muutub ühtlaseks.

Manustamine

- Eemaldage infusioonikoti steriilselt pordilt kate.
- Ühendage ravimi infusioonikott ja infundeerige manustava asutuse rakuteraapia ravimite standardprotseduuride kohaselt. Ärge kasutage süsteemisest verefiltrit või infusioonipumpa.
- Skysona infusioon tuleb teha niipea kui võimalik ja seda ei tohi säilitada pärast sulatamist rohkem kui 4 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C).
- Manustage ravim igast Skysona infusioonikotist intravenoosse infusiooni teel vähem kui 60 minuti jooksul.
- Loputage infusioonikotti ja kateetritesse allesjäänud Skysonat vähemalt 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, et tagada nii paljude rakkude ülekanne patsiendile kui võimalik.

Ravimpreparaadi hävitamisel tuleb rakendada ettevaatusabinõusid

Kasutamata ravimpreparaati ja kõiki Skysonaga kokku puutunud materjale (tahked ja vedelad jäätmed) tuleb käsitseda ja hävitada potentsiaalselt infektsioossete jäätmetena vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjali käitlemise kohta.

Juhuslik kokkupuude

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke nõudeid inimpäritolu materjali käitlemise kohta, mis võib hõlmata saastunud naha pesemist ja saastunud riie eemaldamist. Skysonaga potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfektandiga.