

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak ivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Skysona 2 - 30×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Skysona (elivaldogen autotemcel) je populacija obogaćena genetski modificiranim autolognim $CD34^+$ stanicama koja sadrži hematopoetske matične stanice (engl. *haematopoietic stem cells*, HSC) transducirane *ex vivo* lentiviralnim vektorom (LVV) koji kodira komplementarnu deoksiribonukleinsku kiselinu (cDNA) gena *ABCD1* za ljudski protein adrenoleukodistrofije (ALDP).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna infuzijska vrećica lijeka Skysona za određenog bolesnika sadrži elivaldogen autotemcel u koncentraciji populacije obogaćene genetski modificiranim autolognim stanicama $CD34^+$ ovisnoj o seriji.

Gotov lijek pakiran je u jednu ili više infuzijskih vrećica koje sadrže disperziju 2 - 30×10^6 stanica/ml populacije obogaćene stanicama $CD34^+$ suspendirane u krioprezerviranoj otopini. Jedna infuzijska vrećica sadrži približno 20 ml disperzije za infuziju.

Kvantitativne informacije o jačini lijeka, $CD34^+$ stanicama i dozi za određenog bolesnika nalaze se na listu s informacijama o seriji. List s informacijama o seriji nalazi se unutar poklopca spremnika za krioprezervaciju koji se koristi za transport lijeka Skysona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna doza sadrži 391 - 1564 mg natrija (nalazi se u otopini Cryostor CS5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bezbojna do bijela do crvena, uključujući nijanse bijele ili ružičaste, do svijetložuta i narančasta disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skysona je indicirana za liječenje ranog stadija cerebralne adrenoleukodistrofije u bolesnika mlađih od 18 godina, s genetičkom mutacijom *ABCD1* i za koje nije dostupan brat ili sestra donator

hematopoetskih matičnih stanica (HSC) s podudarnim humanim leukocitnim antigenom (HLA) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Skysona mora primijeniti liječnik s iskustvom u transplantaciji HSC-a i u liječenju bolesnika s neurološkim poremećajima, u kvalificiranom centru za liječenje.

Doziranje

Liječenje se sastoji od jedne doze infuzije koja sadrži disperziju stanica CD34⁺ u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

Najmanja preporučena doza lijeka Skysona je 5×10^6 CD34⁺ stanica/kg. U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze do $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg.

Mobilizacija i afereza

Bolesnike je potrebno podvrgnuti mobilizaciji HSC-a nakon čega slijedi afereza kako bi se dobile CD34⁺ matične stanice koje će se koristiti za proizvodnju lijeka (vidjeti dio 5.1 za opis režima mobilizacije korištenog u kliničkim ispitivanjima).

Za izračun završne doze potrebno je koristiti tjelesnu težinu bolesnika pri prvom prikupljanju aferezom.

Minimalni ciljani broj CD34⁺ stanica koje treba prikupiti je 12×10^6 CD34⁺ stanica/kg. Ako minimalna doza lijeka Skysona od 5×10^6 CD34⁺ stanica/kg nije postignuta nakon početne proizvodnje lijeka, bolesnik može proći jedan ili više dodatnih ciklusa mobilizacije i afereze, odvojenih najmanje 14 dana, kako bi se dobilo više stanica za dodatnu proizvodnju.

Potrebno je rezervno prikupljanje CD34⁺ matičnih stanica od $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg. Te se stanice moraju prikupiti od bolesnika i biti krioprezervirane prije započinjanja kondicioniranja i infuzije lijeka Skysona. Rezervno prikupljene stanice mogu biti potrebne za terapiju spašavanja ako dođe do: 1) problema s lijekom Skysona nakon započinjanja kondicioniranja i prije infuzije lijeka Skysona, 2) neuspjeha primarnog usađivanja ili 3) gubitka usađivanja nakon infuzije lijeka Skysona (vidjeti dio 4.4).

Kondicioniranje prije liječenja

Liječnik mora provjeriti je li liječenje lijekom Skysona prikladno za bolesnika prije započinjanja kondicioniranja (vidjeti dio 4.4).

Mijeloablativno kondicioniranje mora se primijeniti prije infuzije lijeka Skysona (vidjeti dio 5.1 za opis režima kondicioniranja koji se primjenjivao u kliničkim ispitivanjima).

Kondicioniranje ne smije početi dok na lokaciji primjene lijeka ne bude zaprimljen puni komplet infuzijskih vrećica koje sadržavaju dozu lijeka Skysona i dok nije potvrđena dostupnost rezervno prikupljenih stanica.

Primjena lijeka Skysona

Vidjeti dio „Način primjene“ u nastavku i dio 6.6 za detalje o primjeni i rukovanju lijekom Skysona.

Nakon primjene lijeka Skysona

Svi krvni pripravci potrebni u prva 3 mjeseca nakon infuzije lijeka Skysona trebaju biti ozračeni.

Posebne populacije

Prethodna primjena genske terapije

Skysona nije ispitivana u bolesnika prethodno liječenih lijekom s genskom terapijom. Nema iskustva u liječenju bolesnika lijekom Skysona više od jednom.

Oštećenje bubrežne funkcije

Skysona nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Bolesnike treba procijeniti u vezi s oštećenjem bubrežne funkcije kako bi se osiguralo da je liječenje lijekom Skysona primjereno. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije jetre

Skysona nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike treba procijeniti u vezi s oštećenjem funkcije jetre kako bi se osiguralo da je liječenje lijekom Skysona primjereno. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oboljele žene

Sigurnost i djelotvornost lijeka Skysona u oboljelih žena nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Skysona u djece u dobi do 3 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici koji su seropozitivni na virus humane imunodeficijencije (HIV)

Skysona nije ispitivan u bolesnika pozitivnih na HIV-1, HIV-2, HTLV-1 i HTLV-2. Negativan serološki test na HIV potreban je kako bi se osiguralo prihvatanje materijala dobivenog aferezom za proizvodnju lijeka Skysona. Materijal dobiven aferezom od bolesnika s pozitivnim testom na HIV neće biti prihvaćen za proizvodnju lijeka Skysona.

Način primjene

Lijek Skysona namijenjen je samo za intravensku primjenu.

Za detaljne upute o pripremi, primjeni, slučajnoj izloženosti i zbrinjavanju lijeka Skysona, vidjeti dio 6.6.

Nakon završetka kondicioniranja, razdoblje ispiranja (engl. *washout*) mora trajati najmanje 48 sati prije infuzije lijeka Skysona.

Prije infuzije mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim informacijama o bolesniku na infuzijskim vrećicama lijeka Skysona. Ukupan broj infuzijskih vrećica koje treba primijeniti također treba potvrditi prema listu s informacijama o seriji (vidjeti dio 4.4).

Infuziju lijeka Skysona treba dovršiti što je prije moguće i ne više od 4 sata nakon odmrzavanja. Svaku infuzijsku vrećicu treba primijeniti u manje od 60 minuta. U slučaju da se daje više od jedne infuzijske vrećice, moraju se primijeniti sve infuzijske vrećice jedna za drugom. Cijeli volumen svake infuzijske vrećice treba primijeniti infuzijom.

Nakon infuzije lijeka Skysona, treba postupati u skladu sa standardnim procedurama za zbrinjavanje bolesnika nakon transplantacije HSC-a.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Moraju se uzeti u obzir kontraindikacije lijekova za mobilizaciju i lijekova za kondicioniranje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primijeniti zahtjevi za sljedivost lijekova za naprednu terapiju temeljenih na stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije te ime i prezime liječenog bolesnika treba čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Skysona je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i ni pod kakvim okolnostima ne smije se primijeniti drugim bolesnicima. Lijek Skysona ne smije se dati infuzijom ako podaci specifični za bolesnika na naljepnici na infuzijskoj(im) vrećici(ama), popratnom listu s informacijama o seriji i metalnoj(im) kazeti(ama) ne odgovaraju predviđenom bolesniku.

Lijekovi za mobilizaciju i mijeloablativno kondicioniranje

Potrebno je razmotriti upozorenja i mjere opreza lijekova za mobilizaciju i lijekova za kondicioniranje.

Reakcije preosjetljivosti

Dimetilsulfoksid (DMSO) u lijeku Skysona može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu.

Neuspjeh usađivanja izmjeren prema usađivanju neutrofila

Liječenje lijekom Skysona uključuje infuziju i usađivanje CD34⁺ HSC-a koje su genetski modificirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom (LVV-om). Neuspjeh usađivanja neutrofila je kratkoročan, ali potencijalno teški rizik, definiran kao neuspjeh u postizanju 3 uzastopna apsolutna broja neutrofila (ABN) ≥ 500 stanica/ μ l, dobiveno u različitim danima do 43. dana nakon infuzije lijeka Skysona (vidjeti dio 5.1). Bolesnici u kojih se pojavi neuspjeh u usađivanju neutrofila moraju primiti terapiju spašavanja rezervno prikupljenim stanicama (vidjeti dio 4.2).

Produljene citopenije

Kod bolesnika se nekoliko mjeseci nakon kondicioniranja i infuzije lijeka Skysona mogu pojaviti citopenije i prijavljeni su slučajevi pancitopenije. U kliničkim ispitivanjima lijeka Skysona pojavile su se citopenije 3. ili višeg stupnja, nakon 60. dana iza infuzije u 26 % bolesnika i uključivale su snižene razine trombocita (13 %), snižene razine neutrofila (17 %) i snižene razine hemoglobina (2 %). Poslije 100 dana nakon infuzije, 16 % bolesnika imalo je citopeniju 3. ili višeg stupnja, uključujući snižene razine trombocita (9 %), snižene razine neutrofila (11 %); nijedan bolesnik nije imao snižene razine hemoglobina 3. ili višeg stupnja (0 %). Nakon infuzije lijeka Skysona potrebno je pratiti krvnu sliku i bolesnike treba procijeniti za znakove i simptome krvarenja i infekcije.

Rizik od insercijske onkogeneze

Nema prijava insercijske mutageneze posredovane LVV-om koja uzrokuje onkogenezu, uključujući mijelodisplaziju, leukemiju ili limfom, povezane s lijekom Skysona. Ipak, postoji teoretski rizik

nakon liječenja lijekom Skysona. Klonska ekspanzija koja uzrokuje klonsku predominaciju bez kliničkih dokaza malignosti otkrivena je u nekoliko bolesnika liječenih lijekom Skysona.

Bolesnike treba pratiti na mijelodisplaziju, leukemiju ili limfom najmanje jednom godišnje (uključujući kompletnu krvnu sliku), tijekom 15 godina nakon liječenja lijekom Skysona. Ako se u bolesnika koji su primili lijek Skysona otkrije mijelodisplazija, leukemija ili limfom, trebaju se prikupiti uzorci krvi za analizu insercijskih mjesta.

Serološko testiranje

Sve bolesnike treba testirati na HIV-1/-2 prije mobilizacije i afereze kako bi se osiguralo prihvatanje materijala dobivenog aferezom za proizvodnju lijeka Skysona (vidjeti dio 4.2).

Primjena antiretrovirusnih lijekova

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove najmanje mjesec dana prije mobilizacije (vidjeti dio 4.5). Ako bolesnik treba primiti antiretrovirusne lijekove za profilaksu HIV-a, liječenje lijekom Skysona, uključujući mobilizaciju i aferezu CD34⁺ stanica infuziju lijeka Skysona, treba odgoditi dok se infekcija HIV-om ne može primjereno isključiti u skladu s lokalnim smjernicama za testiranje na HIV.

Smetnje za serološko testiranje

Važno je napomenuti da će bolesnici koji su primili lijek Skysona vjerojatno imati pozitivne rezultate testa lančanom reakcijom polimeraze (PCR) na HIV zbog umetanja LVV provirusa, što će rezultirati lažno pozitivnim testom na HIV. Stoga bolesnici koji su primili lijek Skysona ne smiju obaviti probir na HIV infekciju pomoću testa baziranog na PCR-u.

Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Skysona ne smiju darivati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju nikada u budućnosti. Te informacije navedene su u uputi za bolesnika i također na kartici s upozorenjima za bolesnika koju treba dati bolesniku.

Nakon primjene lijeka Skysona

Nema podataka koji ukazuju na učinak liječenja lijekom Skysona na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde povezanu sa ALD-om. Treba nastaviti nadomjesnu terapiju.

Od bolesnika se očekuje uključanje u ispitivanje temeljeno na registru i bit će praćeni u registru kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Skysona.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži od 391 do 1564 mg natrija po dozi, što odgovara od 20 do 78 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove najmanje mjesec dana prije mobilizacije, sve dok se barem ne završi afereza (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija lijekova. Ne očekuje se da će Skysona imati interakcije s porodicom enzima jetrenih citokroma P-450 ili prijenosnicima lijekova.

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Skysona nije ispitivana. Cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporuča se tijekom 6 tjedana prije početka mijeloablativnog kondicioniranja i do hematološkog oporavka nakon liječenja lijekom Skysona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Nema dovoljno podataka o izloženosti da bi se pružila precizna preporuka o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Skysona. Žene u reproduktivnoj dobi i muškarci koji mogu začeti dijete i njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (intrauterini uložak ili kombinacija hormonalne i barijerne kontracepcije) od početka mobilizacije kroz najmanje 6 mjeseci nakon primjene lijeka Skysona. Treba pogledati sažetak opisa svojstava lijeka lijekova za kondicioniranje za informacije o potrebi za učinkovitom kontracepcijom u bolesnika koji su podvrgnuti kondicioniranju.

Mora se potvrditi negativan test na trudnoću iz seruma u žena u reproduktivnoj dobi prije početka mobilizacije i ponovno potvrditi prije postupaka kondicioniranja i prije primjene lijeka.

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o izloženim trudnoćama.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s lijekom Skysona. Lijek Skysona ne smije se koristiti tijekom trudnoće zbog kondicioniranja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato mogu li se transducirane stanice lijeka Skysona prenositi unutar maternice u plod. O trudnoći nakon liječenja lijekom Skysona treba razgovarati s nadležnim liječnikom.

Ne postoji prilika za zametni prijenos LVV-a koji kodira *ABCD1* cDNA za ljudski ALDP nakon liječenja lijekom Skysona, stoga se vjerojatnost da bi potomci imali opću somatsku izraženost lentivirusnog vektora koji kodira *ABCD1* cDNA za ljudski ALDP smatra zanemarivom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lijek Skysona u majčino mlijeko. Učinak primjene u majki lijeka Skysona na djecu koju doje nije ispitivan.

Lijek Skysona ne smije se primjenjivati u dojilja.

Plodnost

Ne postoje podaci o utjecaju lijeka Skysona na plodnost kod ljudi. Učinci na plodnost mužjaka i ženki nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama.

Dostupni su podaci o riziku od neplodnosti zbog kondicioniranja. Stoga se savjetuje razmatranje krioprezervacije sjemena ili jajašaca prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Skysona ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Mora se razmotriti učinak lijekova za mobilizaciju i lijekova za kondicioniranje na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima te na bavljenje aktivnostima poput biciklizma ili daskanja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Skysona procijenjena je u 51 bolesnika s cerebralnom adrenoleukodistrofijom (CALD) u ispitivanjima ALD-102, ALD-104 i LTF-304 (vidjeti dio 5.1). Najteža nuspojava pripisana lijeku Skysona bila je pancitopenija (3,9 %). S obzirom na malu populaciju bolesnika i veličinu kohorti, nuspojave u tablici u nastavku ne pružaju potpunu perspektivu o prirodi i učestalosti tih događaja. Podaci koji se odnose na mjere ishoda sigurnosti korištene u ispitivanjima navedeni su u dijelu 5.1.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

U tablicama 1, 2 i 3 navedene su nuspojave koje se pripisuju mobilizaciji/aferezi, kondicioniranju i lijeku Skysona, koje su doživjeli bolesnici s CALD-om u kliničkim ispitivanjima lijeka Skysona.

Tablica 1 Nuspojave pripisane mobilizaciji/aferezi

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija,	hipomagnezemija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja
Krvožilni poremećaji		hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje, mučnina, oralna parestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u kostima, bol u ekstremitetu
Pretrage		snižene razine hemoglobina

Tablica 2 Nuspojave pripisane kondicioniranju

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		pseudomonasna bakterijemija, bakterijemija, streptokokna bakterijemija, upala pluća, bakterijska infekcija, infekcija povezana s uređajem, enterokolitisna infekcija, virusni gastroenteritis, oralna kandidijaza, otitis media, streptokokni faringitis, infekcija respiratornim sincicijskim virusom, infekcija rinovirusom, sinusitis, infekcija kože, bakterijska infekcija gornjih

		dišnih puteva, virusna infekcija gornjih dišnih puteva, folikulitis, analna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, limfopenija	bol u limfnim čvorovima
Endokrini poremećaji		adrenalna insuficijencija, neprimjereno izlučivanje antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija, hipomagnezija, smanjen apetit, hipofosfatemija	hipoglikemija, zadržavanje tekućine, hiponatrijemija
Psijhijatrijski poremećaji		averzija, nesаница
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	gubitak osjeta, tremor, hiporefleksija
Poremećaji oka		konjunktivalno krvarenje
Srčani poremećaji		bradikardija, sinusna tahikardija, tahikardija
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	petehije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa	hipoksija, tahipneja, kašalj, orofaringealna bol, rinoreja
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, konstipacija, mučnina	gastritis, gastrointestinalna upala, analna fisura, proktitis, analni svrbež, dispepsija, oralna bol, proktalgija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, hiperpigmentacija kože	pustularni osip, ekfolijacija kože, pelenski dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, suha koža, hiperhidroza, pruritus, osip, makulopapularni osip
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija, inkontinencija, urinarna inkontinencija, dizurija, bol u urinarnom traktu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		bol u penisu, skrotalni ulkus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	edem lica, upala sluznice, umor
Pretrage	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	pozitivni test na okultno krvarenje, pozitivni test na adenovirus, povišen međunarodni normalizirani omjer, povišena alkalna fosfataza u krvi, snižen imunoglobulin G u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišeni C-reaktivni protein, smanjena težina, povećana težina
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		alergijske reakcije na transfuziju

Tablica 3 Nuspojave pripisane lijeku Skysona

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		virusni cistitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava		pancitopenija
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje

Opis odabranih nuspojava*Hematopoetska rekonstitucija*

Dvije ozbiljne reakcije pancitopenije pojavile su se u dva bolesnika, a pojavile su se nakon usadivanja neutrofila. Kod oba bolesnika došlo je do odgođene hematopoetske rekonstitucije koja je zahtijevala produženu potporu transfuzijom krvi i trombocita, kao i faktorima rasta (G-CSF i eltrombopagom). Jedan bolesnik imao je interkurentni parvovirus. Oba slučaja trajala su najmanje 18 mjeseci nakon infuzije lijeka Skysona.

Reakcije povezane s infuzijom

U dva bolesnika na dan infuzije došlo je do povraćanja, što je potencijalno povezano sa sredstvom za krioprezervaciju. Prema nahodanju liječnika može se primijeniti premedikacija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja u pogledu predoziranja lijekom Skysona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za živčani sustav, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Skysona dodaje funkcionalne kopije cDNA gena *ABCD1* u bolesnikove HSC-e transdukcijom autolognih CD34⁺ stanica s Lenti-D LVV-om. Nakon infuzije lijeka Skysona, transducirani CD34⁺ HSC-i usaduju se u koštanu srž i diferenciraju u različite vrste stanica, uključujući monocite (CD14⁺) koji se premještaju u mozak gdje se smatra da se dalje diferenciraju u makrofage i cerebralne mikroglije koje mogu proizvoditi funkcionalni ALDP. Funkcionalni ALDP tada može omogućiti lokalnu razgradnju masnih kiselina vrlo dugih lanaca u mozgu, što zatim može stabilizirati bolest sprječavanjem daljnje upale i demijelinizacije. Međutim, ne očekuje se da će liječenje lijekom Skysona utjecati na ostale manifestacije ALD-a, uključujući insuficijenciju nadbubrežne žlijezde. Utjecaj liječenja lijekom Skysona na adrenomijeloneuropatiju nije ispitan. Nakon uspješnog usadivanja genetski modificiranih stanica, očekuje se da će ekspresija ALDP-a trajati doživotno.

Farmakodinamički učinci

Mjesec dana nakon liječenja lijekom Skysona, svi procjenjivi bolesnici u ispitivanju ALD-102 (N = 25) proizvodili su ALDP u CD14⁺ stanicama periferne krvi s medijanom (min., maks.) CD14⁺ ALDP+ od 29,50 % (8,20 %; 49,65 %), pokazujući ranu ekspresiju transgena. Za bolesnike s najmanje 6 mjeseci praćenja, broj CD14⁺ ALDP+ stanica se općenito malo smanjio nakon infuzije lijeka Skysona, a stabilizirao za približno 6 mjeseci. Bolesnici su u 6. mjesecu imali medijan (min., maks.) CD14⁺ % ALDP+ od 22,20 % (2,00 %; 71,40 %) u ispitivanju ALD-102 (N = 27).

Postotak ALDP+ stanica ostao je općenito stabilan u CD14⁺ stanicama periferne krvi do 24. mjeseca s medijanom (min., maks.) od 16,90 % (5,80 %; 44,60 %) u ispitivanju ALD-102 (N = 26). Postotak CD14⁺ ALDP+ stanica je ostao stabilan pri posljednjem praćenju do 60. mjeseca, pokazujući dugoročnu ekspresiju transgeničnog ALDP-a u potomstvu hematopoetskih matičnih stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Skysona ocijenjene su u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom u bolesnika s CALD-om (ALD-102; N = 32) i uspoređene s djelotvornošću i sigurnošću alogenog HSCT-a u bolesnika s CALD-om u istodobnom usporednom ispitivanju (ALD-103; N = 59). Svi bolesnici koji su završili ili prekinuli ispitivanje ALD-102 pozvani su na sudjelovanje u dugoročnom ispitivanju praćenjem, LTF-304.

Uključivanje u ispitivanje ALD-102 završeno je s 32 uključena i liječena bolesnika; 30 bolesnika mogu se ocijeniti za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti u 24. mjesecu.

Pored toga, u tijeku je drugo otvoreno ispitivanje s jednom skupinom (ALD-104; N=19); nijedan bolesnik nije dosegao vremensku točku za procjenu u 24. mjesecu i stoga nisu uključeni u analize djelotvornosti.

Mobilizacija i afereza

Svi su bolesnici primali medijan doze od 10 µg/kg G-CSF-a najmanje 4 dana za mobilizaciju matičnih stanica prije postupka afereze.

U ispitivanju ALD-102, bolesnici su procijenjeni ujutro nakon 4. doze G-CSF-a. Ako je broj CD34⁺ u perifernoj krvi to jutro bio < 50 stanica/µl, primijenjena je 5. doza G-CSF-a, a pleriksafor je primijenjen u dozi od 0,24 mg/kg tjelesne težine otprilike 10 sati prije prikupljanja afereze sljedećeg dana. Pleriksafor se mogao davati svakodnevno do 4 dana. Jedanaest od 32 (34,4 %) bolesnika u ispitivanju ALD-102 primilo je pleriksafor.

Za sve bolesnike, 1 ciklus mobilizacije i afereze bio je dovoljan za prikupljanje minimalnog broja CD34⁺ stanica za proizvodnju lijeka Skysona.

Kondicioniranje prije liječenja

U ispitivanju ALD-102, 32 bolesnika je primilo farmakokinetički dozirani busulfan istodobno sa ciklofosfamidom prije liječenja lijekom Skysona. Busulfan je primijenjen s preporučenim kumulativnim AUC-om od 17 000 do 21 000 µmol*min/l tijekom četiri dana kondicioniranja. Kod bolesnika s tjelesnom težinom ≤ 12 kg, busulfan je primijenjen u dozi od 1,1 mg/kg/doza i.v. svakih 6 sati, a kod bolesnika > 12 kg, busulfan je primijenjen u dozi od 0,8 mg/kg/doza i.v. svakih 6 sati tijekom 4 dana. Doza busulfana je po potrebi prilagođavana na temelju farmakokinetičkog praćenja. Bolesnici su primali profilaksu protiv napadaja, antifungalnu i antibiotsku profilaksu u skladu sa smjernicama ustanove. Preporučena doza ciklofosfamida bila je 50 mg/kg/dan. Medijan (min., maks.) prosječne dnevne doze busulfana iznosio

je 3,5 (2,8; 4,2) mg/kg/dan (N = 31), a medijan (min., maks.) procijenjenog prosječnog dnevnog AUC-a iznosio je 4729 (4039, 5041) $\mu\text{mol} \cdot \text{min/l/dan}$ (N = 31).

U ispitivanju ALD-104, 19 bolesnika primilo je farmakokinetički dozirani busulfan u kombinaciji s fludarabinom prije liječenja lijekom Skysona.

Primjena lijeka Skysona

Svim je bolesnicima primijenjen lijek Skysona kao intravenska infuzija s medijanom (min., maks.) doze od 11,78 (5,0; 38,2) $\times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg (N = 51).

Nakon primjene lijeka Skysona

U ispitivanju ALD-102 bolesnici su primili G-CSF prema nahođenju ispitivača, prema praksi ustanove nakon liječenja lijekom Skysona. Od 32 liječena bolesnika, 24 je primilo G-CSF nakon liječenja lijekom Skysona.

U ispitivanju ALD-104, bolesnici su trebali primiti G-CSF počevši s 5. danom nakon liječenja lijekom Skysona.

Ispitivanje ALD-102

Ispitivanje ALD-102 bilo je otvoreno ispitivanje u trajanju od 24 mjeseca s jednom skupinom, koje je uključivalo ukupno 32 bolesnika s CALD-om koja su liječena lijekom Skysona. U ispitivanju ALD-102, rani CALD definiran je kao: Loes rezultat između 0,5 i 9 (uključivo), pojačanje demijelinizacijskih lezija gadolinijem na MR-u i rezultat neurološke funkcije (engl. *neurologic function score*, NFS) od ≤ 1 , što je ukazivalo na ograničene promjene u neurološkoj funkciji. Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ALD-102 ako su imali voljnog i raspoloživog donatora HSC-a, brata ili sestru s podudarnim HLA-om. Medijan (min., maks.) dobi pri primjeni infuzije lijeka Skysona iznosio je 6,0 (4, 14) godina, 100 % bolesnika bili su muškarci, a 46,9 % bijelci. Medijan (min., maks.) Loes rezultata na početku iznosio je 2,00 (1,0; 9,0). Od 32 bolesnika, 31 je imao NFS od 0, a jedan je imao NFS od 1 na početku. Svi bolesnici koji su završili ALD-102 uključili su se u dugotrajno praćenje u ispitivanju LTF-304. Medijan (min., maks.) trajanja praćenja iznosio je 38,59 (13,4; 82,7) mjeseci.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika koji nisu imali nijedan od 6 velikih funkcionalnih invaliditeta (engl. *major functional disabilities*, MFD), bili su živi, nisu primili drugi alogeni HSCT ili primjenu stanica za spašavanje te se nisu povukli iz ispitivanja ili bili izgubljeni za praćenje u 24. mjesecu (tj. preživljenje bez MFD-a u 24. mjesecu). 6 MFD-a su: gubitak komunikacije, kortikalna sljepoća, hranjenje putem cijevi, potpuna inkontinencija, ovisnost o invalidskim kolicima ili potpuni gubitak voljnih pokreta.

Analiza je provedena nakon što je 30 bolesnika bilo moguće ocijeniti za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti, preživljenje bez MFD-a u 24. mjesecu. Dvadeset sedam od 30 bolesnika (90 %, 95 % CI: 73,5; 97,9) postiglo je preživljenje bez MFD-a u 24. mjesecu, s nižom granicom 95 % CI intervala iznad klinički značajne granice (stopa preživljenja bez MFD-a nakon 24. mjeseca od 50 %), što ukazuje da liječenje lijekom Skysona pruža klinički značajne koristi očuvanjem motoričke funkcije i komunikacijske sposobnosti te poboljšava preživljenje u usporedbi s neliječenim bolesnicima u ranoj fazi cerebralne bolesti.

Istodobno usporedno ispitivanje provedeno je na 59 bolesnika s CALD-om liječenih alogenim HSCT-om (populacija za procjenu sigurnosti u ALD-103). Podskupina od 27 bolesnika (populacija za procjenu djelotvornosti u ALD-103) podudarala se s populacijom ALD-102 u početnom Loes rezultatu, prisutnosti pojačanja kontrastom i NFS rezultatu. Ova je populacija nadalje podijeljena na one koji su primili alogeni HSCT od podudarnog donatora brata ili sestre (N = 10; populacija s

podudarnim bratom ili sestrom za procjenu djelotvornosti u ALD-103) i one koji su primili alogeni HSCT od alternativnog donatora, tj. nije podudarni donator brat ili sestra (N = 17; populacija bez podudarnog brata ili sestre za procjenu djelotvornosti u ALD-103).

Preživljenje bez MFD-a tijekom vremena i ukupno preživljenje analizirano je u 32 bolesnika u ispitivanju ALD-102 i uspoređeno sa 17 bolesnika liječenih alogenim HSCT-om u populaciji za procjenu djelotvornosti u ALD-103 (bez podudarnog brata ili sestre), što je prikazano na Tablici 4 i Slici 1.

Skysona je pokazala trajni učinak na preživljenje bez MFD-a. Većina bolesnika (26/27, 96,3 %) koji su bili uključeni u LTF-304 ostali su živi i održavaju status bez MFD-a do posljednjeg praćenja u ispitivanju, uključujući 14 bolesnika s 5 ili više godina praćenja. Jedan bolesnik odbio je daljnje praćenje.

Tablica 4: Mjere ishoda djelotvornosti

	ALD-102 Liječeni lijekom Skysona^a	Populacija za procjenu djelotvornosti liječena alogenim HSCT-om u ALD-103^b	Populacija za procjenu djelotvornosti liječena alogenim HSCT-om u ALD-103^c bez MSD-a	Populacija za procjenu djelotvornosti liječenja alogenim HSCT-om u ALD-103^d s MSD-om
	(N = 32)	(N = 27)	(N = 17)	(N = 10)
Udio preživljenja bez MFD-a^e u 24. mjesecu				
Bolesnici koji se mogu ocijeniti ^f	30	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90,0 %	77,8 %	66,7 %	88,9 %
[95 % CI]	[73,5; 97,9]	[52,4; 93,6]	[29,9; 92,5]	[51,8; 99,7]
Broj bolesnika s događajima do 24. mjeseca^g				
n	3	8	6	2
%	9,4 %	29,6%	35,3%	20,0%
Broj preživjelih bolesnika do 24. mjeseca^h				
n	31	22	14	8
%	96,6 %	86,2 %	86,3 %	88,9 %
[95 % CI]	[77,9; 99,5]	[62,6; 95,4]	[54,7; 96,5]	[43,3; 98,4]

^a kriteriji uključivanja uključivali su povišene vrijednosti VLCFA, Loes rezultat između 0,5 i 9 (uključivo), pojačanje demijelinizacijskih lezija gadolinijem na MR-u, NFS od ≤ 1 te nije bilo voljnog i raspoloživog donatora HSC-a, brata ili sestre s podudarnim HLA-om.

^b podudarna s populacijom ALD-102 u početnom Loes rezultatu, prisutnosti pojačanja kontrastom i NFS rezultatu

^c podudarna s populacijom ALD-102 u početnom Loes rezultatu, prisutnosti pojačanja kontrastom i NFS rezultatu te nije bilo voljnog i raspoloživog donatora HSC-a, brata ili sestre s podudarnim HLA-om.

^d podudarna s populacijom ALD-102 u početnom Loes rezultatu, prisutnosti pojačanja kontrastom i NFS rezultatu te su imali donatora HSC-a, brata ili sestru s podudarnim HLA-om

^e primarna mjera ishoda djelotvornosti; udio bolesnika bez događaja do 24. mjeseca; uključuje smrt, MFD, primjenu stanica za spašavanje ili naknadnu primjenu alogenog HSCT-a

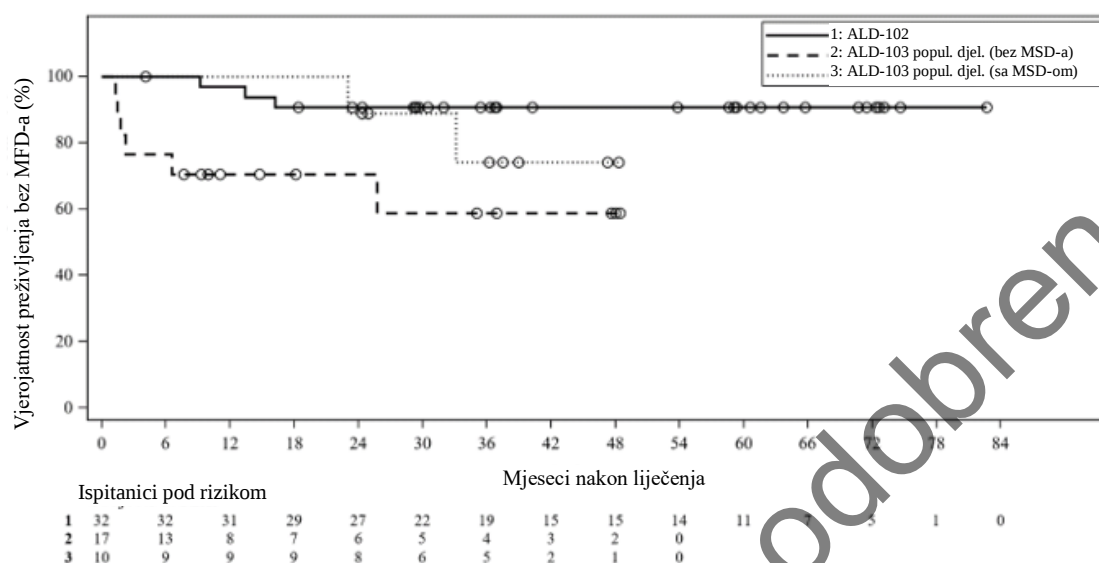
^f Ispitanici u ALD-102 i ALD-103 koje je moguće procijeniti u 24. mjesecu za preživljenje bez MFD-a definirani su kao liječeni ispitanici koji su praćeni 24 mjeseca ili su obavili posjet u 24. mjesecu ili su prekinuli ispitivanja (iz bilo kojeg razloga, uključujući smrt), ali bi bili praćeni 24 mjeseca da su ostali u ispitivanju u vrijeme presjeka podataka za te analize

^g Kaplan-Meierova analiza vremena do događaja; uključuje smrt, MFD, primjenu stanica za spašavanje ili naknadni alogeni HSCT

^h Kaplan-Meierova analiza vremena do događaja; uključuje samo smrt
MSD (engl. *matched sibling donor*) = odgovarajući donator brat ili sestra.

Slika 1

Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez MFD-a između ALD-102 (populacije liječenih lijekom Skysona) i populacije za procjenu djelotvornosti u ALD-103 (bez i sa podudarnim bratom ili sestrom)



Rezultat neurološke funkcije (NFS) korišten je kao sekundarna mjera ishoda u svrhu procjene 15 područja neurološke funkcije; ima ukupni maksimalni rezultat od 25. Rezultat od 0 označava da nema abnormalnosti u procijenjenim područjima neurološke funkcije. Na početku ispitivanja bolesnici su morali imati $NFS \leq 1$. U ispitivanju ALD-102, 26 od 28 bolesnika koji se mogu ocijeniti održavala su NFS manji od ili jednak 1 do 24. mjeseca, a 24 od tih bolesnika nije imalo promjene u NFS-u, što je pokazalo održavanje neurološke funkcije u većine bolesnika. Većina bolesnika u ALD-102 održala je kognitivne funkcije (IQ, uključujući podmjere performansi IQ) unutar normalnog raspona (100 ± 15 bodova), s minimalnim sniženjem i stabilizacijom do 24. mjeseca. Mala podskupina bolesnika koji su imali više rezultate Loes na početku težila je k manje povoljnom ishodu.

Primarna mjera ishoda sigurnosti, udio procjenjivih bolesnika koji su doživjeli akutnu ($\geq$ II. stupanj) ili kroničnu reakciju presačka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GVHD) u ALD-102 u usporedbi sa ALD-103, do 24. mjeseca, bio je 0 naspram 52 %

Udio svih bolesnika koji su imali akutni ($\geq$ II. stupanj) ili kronični GVHD u ALD-102/ALD-104 naspram ALD-103 sažeto je prikazan u Tablici 5.

Tablica 5: Reakcija presatka protiv primatelja

	Liječeni lijekom Skysona		Alogeni HSCT
	ALD-102	ALD-102/104	ALD-103 Populacija za ocjenu sigurnosti ^a
	(N = 32)	(N = 51)	(N = 59)
Akutni (≥ II. stupanj) GVHD ili kronični GVHD			
n	0	0	26
%	0%	0%	44,1%
[95% CI]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[31,2; 57,6]
Akutni (≥ II. stupanj) GVHD			
n	0	0	15
%	0%	0%	25,4%
[95% CI]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[15,0; 38,4]
Kronični GVHD			
n	0	0	14
%	0%	0%	23,7%
[95% CI]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[13,6; 36,6]

^a Za cenzurirana opažanja u populacije za ocjenu sigurnosti u ALD-103 pretpostavka je bila da ni u jednoj kategoriji nije opažen GVHD

Usađivanje neutrofila praćeno je kao sekundarna mjera ishoda i definirano je kao postizanje 3 uzastopna apsolutna broja neutrofila (ABN) ≥ 500 stanica/ μ l dobivena u različitim danima do 43. dana nakon infuzije lijeka Skysona. U kliničkim ispitivanjima, usađivanje neutrofila dogodilo se u medijanu (min., maks.) 13. dana (11, 41) nakon infuzije lijeka Skysona (vidjeti dio 4.4) (N=32, ALD-102; N=17, ALD 104) u usporedbi sa 17. danom (12, 36) u ALD-103 (N = 53).

Nije zabilježen primarni ili sekundarni neuspjeh usađivanja neutrofila u ispitanika u ALD-102/ALD-104 (N = 51), u usporedbi sa 10/59 (16,9 %) ispitanika u ALD-103.

Usađivanje trombocita praćeno je kao sekundarna mjera ishoda i definirano je kao postizanje 3 uzastopna nepodržana broja trombocita od $\geq 20 \times 10^9$ stanica/l dobiveno u različitim danima nakon infuzije lijeka Skysona, bez transfuzije trombocita primijenjene tijekom 7 dana neposredno prije i tijekom razdoblja ocjene. U kliničkim ispitivanjima usađivanje trombocita dogodilo se s medijanom (min., maks.) 32. dana (14, 108) nakon infuzije lijeka Skysona (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104) u usporedbi s 26. danom (13, 67) u ALD-103 (N = 47).

Nijedan bolesnik nije doživio smrt povezanu s transplantacijom, sekundarnu mjeru ishoda, unutar 100 dana ili 365 dana nakon transplantacije u ALD-102 i ALD-104. Nasuprot tome, 2/59 (3,4 %) bolesnika imalo je smrt povezanu s transplantacijom unutar 100 dana, a 8/59 (13,6 %) bolesnika imalo je smrt povezanu s transplantacijom unutar 365 dana nakon transplantacije u populaciji za procjenu sigurnosti u ALD-103.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Skysona je lijek za autolognu gensku terapiju koji se sastoji od autolognih stanica koje su genetski modificirane *ex vivo*. Priroda lijeka Skysona je takva da konvencionalna ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije nisu primjenjiva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena uobičajena ispitivanja mutagenosti, kancerogenosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Farmakologija, toksikologija i genotoksičnost Lenti-D LVV-a koji se koristi za transdukciju procijenjene su *in vitro* i *in vivo*. U *in vitro* testu imortalizacije, stanice koštane srži miša transducirane Lenti-D LVV-om pokazale su značajno smanjen mutageni potencijal u usporedbi s vektorima pozitivne kontrole. Analiza mjesta integracije u predtransplantacijskim ljudskim CD34⁺ HSC stanicama transduciranim Lenti-D LVV-om pokazala je očekivani samoinaktivirajući profil integracije LVV-a, bez obogaćivanja za umetanje u ili blizu gena povezanih s karcinomom.

Na mijeloabliranim, imunodeficijntnim miševima provedeno je pivotalno kombinirano ispitivanje toksičnosti, genotoksičnosti i biodistribucije prema GLP-u, ispitivanje mobiliziranih CD34⁺ HSC stanica iz periferne krvi transduciranih Lenti-D LVV-om. Nema dokaza o toksičnosti, genotoksičnosti (insercijska mutagenaza koja rezultira onkogenim mutacijama) ili onkogenezi (tumorigenost) povezanoj s integracijom Lenti-D LVV-a. Analiza mjesta integracije nakon transplantacije stanica koštane srži nije pokazala preferiranu integraciju u neposrednoj blizini ili unutar gena povezanih s karcinomom. Dodatno ispitivanje s ljudskim CD34⁺ HSC stanicama transduciranim Lenti-D LVV-om primijenjenim u mijeloabliranih, imunodeficijntnih miševa dokazalo je usađivanje mikroglijalnih stanica ljudskog podrijetla u moždanim tkivima bez toksičnosti ili tumorigenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Cryostor CS5

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

6 mjeseci

Nakon odmrzavanja: najviše 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u fazi pare tekućeg dušika na ≤ -140 °C do spremnosti za odmrzavanje i primjenu.

Držati infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kazeti(ama).

Nemojte ponovno zamrzavati nakon odmrzavanja.

Za uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Približno 20 ml u fluoroetilenpropilenskoj(im) infuzijskoj(im) vrećici(ama), svaka upakirana u prozirnu vrećicu unutar metalne kazete.

Skysona se šalje iz proizvodnog pogona u centar za liječenje u spremniku za krioprezervaciju, koji može sadržavati višestruke metalne kazete namijenjene jednom bolesniku. Svaka metalna kazeta

sadrži jednu infuzijsku vrećicu s lijekom Skysona. Jedna serija lijeka može se pakirati u jednu ili u dvije vrećice od 20 ml, ovisno o ukupnom broju prisutnih stanica. Više serija može se bolesniku dati kao jednokratna doza.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zračenje može dovesti do inaktivacije lijeka.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

- Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Skysona trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite očiju) kako bi izbjegli potencijalni prijenos zaraznih bolesti.
- Držite infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kazeti(ama) i čuvajte u fazi pare tekućeg dušika na $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ do spremnosti za odmrzavanje i primjenu.

Priprema za infuziju

- Izvadite svaku metalnu kazetu iz spremnika s tekućim dušikom i izvadite svaku infuzijsku vrećicu iz metalne kazete.
- Potvrdite da je „Skysona“ otisnuto na infuzijskim vrećicama.
- Potvrdite da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim identifikacijskim podacima o bolesniku koji se nalaze na infuzijskim vrećicama lijeka Skysona i popratnom listu s informacijama o seriji. Lijek Skysona namijenjen je isključivo za autolognu primjenu. Nemojte primijeniti lijek Skysona ako podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika na infuzijskoj vrećici ne odgovaraju bolesniku kojemu je namijenjena.
- Provjerite imate li točan broj infuzijskih vrećica i potvrdite da je svaka infuzijska vrećica unutar roka valjanosti navedenog na popratnom listu s informacijama o seriji.
- Svaku infuzijsku vrećicu potrebno je pregledati radi utvrđivanja ispravnosti prije odmrzavanja i infuzije. Ako je infuzijska vrećica oštećena, slijedite lokalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla i odmah kontaktirajte bluebird bio.

Odmrzavanje

- Ako je dostavljeno više od jedne infuzijske vrećice, u potpunosti odmrznite i primijenite svaku infuzijsku vrećicu prije nego što nastavite s odmrzavanjem sljedeće infuzijske vrećice.
- Nemojte uzorkovati, mijenjati, ozračivati ili ponovno zamrzavati lijek.
- Odmrznite lijek Skysona na $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ u vodenoj kupelji ili suhoj kupelji. Odmrzavanje jedne infuzijske vrećice traje približno 2 do 4 minute. Nemojte previše odmrznuti lijek. Ne ostavljajte lijek bez nadzora i nemojte uranjati priključke za infuziju u vodenu kupelj.
- Nakon odmrzavanja, nježno promiješajte lijek masiranjem infuzijske vrećice dok se sav sadržaj ne ujednači.

Primjena

- Izložite sterilni priključak na infuzijskoj vrećici tako što ćete otrgnuti zaštitni omotač koji prekriva priključak.
- Pristupite infuzijskoj vrećici s lijekom i primijenite infuziju prema standardnim postupcima centra za primjenu lijekova za staničnu terapiju. Nemojte koristiti linijski krvni filter ili infuzijsku pumpu.
- Primijenite infuziju lijeka Skysona što je prije moguće i čuvajte ne više od 4 sata na sobnoj temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) nakon odmrzavanja.
- Primijenite svaku infuzijsku vrećicu lijeka Skysona putem intravenske infuzije tijekom razdoblja kraćeg od 60 minuta.
- Isperite sav preostali lijek Skysona u infuzijskoj vrećici i sve povezane cijevi s najmanje 50 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se osiguralo da se što više stanica ubrizga u bolesnika.

Mjere opreza koje treba poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Neupotrijebljenim lijekom i svim materijalom koji je bio u dodiru s lijekom Skysona (kruti i tekući otpad) treba rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno zarazni otpad u skladu s lokalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

Nenamjerna izloženost

U slučaju nenamjerne izloženosti lijeku Skysona treba postupati u skladu s lokalnim smjernicama za rukovanje materijalima ljudskog podrijetla, što može podrazumijevati pranje kontaminirane kože i skidanje kontaminirane odjeće. Radne površine i materijale koji su potencijalno bili u kontaktu s lijekom Skysona treba dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1563/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NJEMAČKA

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NJEMAČKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107. i stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove,
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Skysona na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog materijala i plan njegove implementacije, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski materijal namijenjen je pružanju dodatnih informacija o primjeni lijeka Skysona.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Skysona stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/roditelji/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati lijek Skysona imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- edukacijski materijal za liječnike,
- paket s informacijama za bolesnike.

Edukacijski materijali za liječnike moraju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka,
- Vodič za zdravstvene radnike,
- Vodič za rukovanje i način primjene.

- **Vodič za zdravstvene radnike** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Potrebno je razmotriti upozorenja i mjere opreza lijekova za mobilizaciju i lijekova za kondicioniranje.
- Liječenje lijekom Skysona u kliničkim ispitivanjima bilo je povezano s produljenim citopenijama/pancitopenijom. Nije zabilježena korelacija produljenih citopenija/pancitopenije i incidencije teških štetnih događaja krvarenja ili infekcije. Nakon infuzije lijeka Skysona treba provjeriti krvnu sliku, a bolesnike treba pratiti zbog događaja krvarenja i infekcija.
- Liječenje lijekom Skysona je povezano s potencijalnim rizikom od insercijske onkogeneze (npr. mijelodisplazija, leukemija, limfom). Sve bolesnike treba obavijestiti o znakovima mijelodisplazije, leukemije ili limfoma i uputiti da zatraže hitnu medicinsku pomoć ako su prisutni ti znakovi. Sve bolesnike treba pratiti najmanje jednom godišnje uz provjeru kompletne krvne slike na mijelodisplaziju, leukemiju ili limfom.
- Negativan serološki test na HIV potreban je kako bi se osiguralo prihvatanje materijala dobivenog aferezom za proizvodnju lijeka Skysona.
- Potencijalni rizik od nedostatka ili gubitka odgovora na gensku terapiju može dovesti do povrata znakova i simptoma bolesti.
- Liječenje lijekom Skysona povezano je s kratkoročnim potencijalnim rizikom neuspješnog usađivanja neutrofila, koje se zbrinjava primjenom stanica za spašavanje.
- Liječenje lijekom Skysona povezano je s potencijalnim rizikom od neuspješnog usađivanja trombocita, što može zahtijevati suportivno liječenje.
- Potreba objašnjavanja i provjera razumiju li bolesnici:
 - potencijalne rizike liječenja lijekom Skysona,
 - znakove i simptome krvarenja i infekcije i što treba poduzeti
 - znakove mijelodisplazije, leukemije i limfoma i što treba poduzeti,
 - važnost godišnjih kontrola, uključujući provjeru kompletne krvne slike najmanje jednom godišnje
 - sadržaj vodiča za bolesnika/roditelja/njegovatelja,
 - potrebu nošenja kartice s upozorenjima za bolesnika i pokazati je svakom zdravstvenom radniku,

- uključivanje u ispitivanje prema registru REG-502.
 - Opseg ispitivanja prema registru REG-502 i način upisivanja bolesnika.
- **Vodič za rukovanje i način primjene za zdravstvene radnike** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:
 - informacije o prijemu i pohrani lijeka Skysona i o tome kako provjeriti lijek Skysona prije primjene,
 - informacije o odmrzavanju i primjeni lijeka Skysona,
 - informacije o zaštitnoj opremi i zbrinjavanju prolijevanja.

Paket s informacijama za bolesnike mora sadržavati:

- uputu o lijeku,
 - vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja,
 - karticu s upozorenjima za bolesnika.
- **Vodič za bolesnika/roditelja/njegovatelja** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - Liječenje lijekom Skysona je povezano s rizikom od produljenih citopenija/pancitopenije, koje bi mogle uzrokovati veću mogućnost infekcije i/ili krvarenja. Znakovi i simptomi krvarenja i infekcija i potreba za kontaktiranjem liječnika.
 - Liječenje lijekom Skysona je povezano s rizikom od razvoja zloćudne bolesti (npr. mijelodisplazije, leukemije, limfoma). Znakovi mijelodisplazije, leukemije ili limfoma i potreba za dobivanjem hitne medicinske skrbi ako su ti znakovi prisutni.
 - Važnost godišnjih kontrola i najmanje jedna godišnja pretraga kompletne krvne slike.
 - Kartica s upozorenjima za bolesnika i potreba da je nose sa sobom i obavijeste bilo kojeg zdravstvenog radnika da su liječeni lijekom Skysona.
 - Liječenje lijekom Skysona povezano je s mogućim rizikom od neuspješnog usađivanja trombocita, što može zahtijevati liječenje.
 - Potencijalni rizik od nedostatka ili gubitka odgovora na gensku terapiju može dovesti do povrata znakova i simptoma cerebralne adrenoleukodistrofije.
 - Uključivanje u ispitivanje prema registru REG-502.
- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - informacije o riziku od produljenih citopenija/pancitopenije i mogućnosti događaja infekcija i/ili krvarenja,
 - izjavu da je bolesnik liječen genskom terapijom i da ne smije donirati krv, organe, tkiva ili stanice,
 - izjavu da je bolesnik liječen lijekom Skysona, uključujući broj serije i datum(e) liječenja,
 - pojedinosti o prijavljivanju štetnih događaja,
 - informacije o mogućnosti lažne pozitivnosti određenih komercijalnih testova na HIV zbog lijeka Skysona,
 - izjavu o važnosti godišnjih pregleda i najmanje jedne godišnje pretrage kompletne krvne slike,
 - kontakt podatke uz pomoć kojih bolesnik ili zdravstveni radnik mogu dobiti dodatne informacije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da je u svakoj zemlji članici u kojoj se lijek Skysona stavlja na tržište, sustav čiji je cilj kontrola distribucije lijeka Skysona osiguran kao rutinska mjera minimizacije rizika. Treba ispuniti sljedeće zahtjeve prije nego što se lijek propiše, proizvede, izda i koristi:

- Lijek Skysona bit će dostupan samo kroz centre za liječenje koje je biološki kvalificirao bluebird koji imaju dokazive postupke i dogovor o kvaliteti kako bi se osigurala sljedivost stanica bolesnika i proizvedenog lijeka između bolnice gdje se pruža liječenje i mjesta proizvodnje. Sustav praćenja, odnosno uslužni portal (engl. *Service Portal*) bit će pokrenut prije postupka prikupljanja stanica donatora aferezom sa skupom identifikacijskih brojeva specifičnih za svakog pojedinog bolesnika. Te brojeve centar za liječenje će unositi u dokumentaciju centra za liječenje i u medicinski karton bolesnika. Sve identifikacijske brojeve dodatno će zabilježiti i pratiti bluebird bio i proizvođač lijeka u popratnoj dokumentaciji autolognih stanica i u sustavu koji se koristi za praćenje procesa rada.
- Postupak kvalifikacije centra za liječenje uključuje obveznu obuku zdravstvenih radnika bolnice, uključujući naručivanje, upravljanje i rukovanje lijekom Skysona kao i o njegovom sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC). Postupak uključivanja bolesnika u liječenje lijekom Skysona imat će podršku uslužnog portala i uključuje odabir indikacije u skladu sa SmPC-om ili „drugu primjenu“, što će upozoriti na namjeru primjene izvan odobrene indikacije. Ako se u sustavu uslužnog portala odabere „druga primjena“, postupak naručivanja će se prekinuti i pokrenut će se savjetovanje s medicinskim timom bluebird bio, čime će se smanjiti rizik primjene izvan odobrene indikacije.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dodatno karakterizirale i kontekstualizirale dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Skysona u bolesnika s cerebralnom adrenoleukodistrofijom (CALD), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti i dostaviti rezultate prospektivnog opservacijskog ispitivanja prema registru (REG-502) u bolesnika s CALD-om liječenih lijekom Skysona ili transplantacijom alogenih hematopoetskih matičnih stanicama (alogeni HSCT) u skladu s dogovorenim planom ispitivanja (Stargazer).	Privremena izvješća treba dostaviti u skladu s RMP-om. Konačno izvješće: 2042.
Kako bi se procijenile dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Skysona u bolesnika s cerebralnom adrenoleukodistrofijom (CALD), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba dostaviti konačne rezultate Ispitivanja LTF-304.	Privremena izvješća treba dostaviti u skladu s RMP-om. Konačno izvješće: 2037.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**METALNA KAZETA****1. NAZIV LIJEKA**

Skysona 2 - 30×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
elivaldogen autotemcel (CD34⁺ stanice koje kodiraju *ABCD1* gen)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Obogaćena populacija autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične stanice transducirane lentivirusnim vektorom koji kodira komplementarnu deoksiribonukleinsku kiselinu gena *ABCD1* za ljudski protein adrenoleukodistrofije (ALDP).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži Cryostor CS5 (sadrži natrij).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

Približno 20 ml

Vidjeti List s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i CD34⁺ stanica po kilogramu za ovog bolesnika.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u fazi pare tekućeg dušika na $\leq -140\text{ °C}$ do spremnosti za odmrzavanje i primjenu. Držati infuzijske vrećice u metalnim kazetama. Nemojte ponovno zamrzavati nakon odmrzavanja. Rok valjanosti nakon odmrzavanja je najviše 4 sata na sobnoj temperaturi ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži stanice ljudske krvi. Neiskorišteni lijek i otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1563/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Prezime:
Ime:
Datum rođenja:
ID bolesnika:
DIN:
Lot:
COI ID:
ID vrećice:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA ZA INFUZIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Skysona 2 - 30×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
elivaldogen autotemcel (CD34⁺ stanice koje kodiraju *ABCD1* gen)
Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

Rok valjanosti nakon odmrzavanja je najviše 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C)

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Prezime:

Ime:

Datum rođenja:

ID bolesnika:

DIN:

Lot:

COI ID:

ID vrećice:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Približno 20 ml disperzije stanica po vrećici.

Vidjeti List s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i CD34⁺ stanica po kilogramu za ovog bolesnika.

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA LISTU S INFORMACIJAMA O SERIJI UKLJUČENOM U SVAKU POŠILJKU ZA JEDNOG BOLESNIKA

1. NAZIV LIJEKA

Skysona 2 - 30×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
elivaldogen autotemcel (CD34⁺ stanice koje kodiraju *ABCD1* gen)
Intravenski

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Skysona je obogaćena populacija autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične stanice transducirane lentivirusnim vektorom koji kodira komplementarnu deoksiribonukleinsku kiselinu gena *ABCD1* za ljudski protein adrenoleukodistrofije (ALDP).

3. OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

PODACI O BOLESNIKU

Prezime i ime:
Datum rođenja (DD/MM/GGGG):
Težina pri prvom prikupljanju (kg):
ID bolesnika:

4. BROJ SERIJE, SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA I ROK VALJANOSTI

INFORMACIJE O ISPORUČENIM LOTOVIMA

Sljedeći lotovi proizvedeni su i uključeni u pošiljku:

Lot broj / COI ID	DIN (Navedite sva prikupljanja)	Broj infuzijskih vrećica	ID vrećice (Navedite svaku infuzijsku vrećicu)	Jačina ($\times 10^6$ stanica/ml)	CD34+ stanice ($\times 10^6$ CD34+ stanica)	Rok valjanosti (DD/MM/GG GG)

5. DOZA LIJEKA

Ukupan broj infuzijskih vrećica: __

Doza: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg

Najmanja preporučena doza lijeka Skysona je 5,0 × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg. U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze do 38,2 × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg.

6. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

SAČUVAJTE OVAJ DOKUMENT I PRIPREMITE DA GA IMATE NA RASPOLAGANJU U VRIJEME INFUZIJE LIJEKA SKYSONA.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za autolognu primjenu.

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

UPUTE ZA ČUVANJE I PRIMJENU

Čuvati u fazi pare tekućeg dušika na ≤ -140 °C do spremnosti za odmrzavanje i primjenu. Držite infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kazeti(ama).

Rok valjanosti nakon odmrzavanja je najviše 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C)

Nemojte ponovno zamrzavati nakon odmrzavanja.

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži stanice ljudske krvi. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET I BROJ

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

10. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1563/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili njegovatelja

Skysona 2 - 30×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
elivaldogen autotemcel (autologne CD34⁺ stanice koje kodiraju ABCD1 gen)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi/Vaše dijete primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam Karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži bitne sigurnosne informacije o liječenju lijekom Skysona. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.
- Uvijek nosite sa sobom Karticu s upozorenjima za bolesnika i uvijek je pokažite liječniku ili medicinskoj sestri kod posjeta ili ako budete primljeni u bolnicu.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Skysona i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što se Vama ili Vašem djetetu primijeni lijek Skysona
3. Kako se Skysona proizvodi i kako se primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Skysona
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Skysona i za što se koristi

Skysona se koristi za liječenje ozbiljne genetske bolesti koja se zove cerebralna adrenoleukodistrofija (CALD) u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Osobe s CALD-om imaju promjenu u genu za proizvodnju proteina koji se zove protein adrenoleukodistrofije (ALDP). Osobe s CALD-om ne mogu proizvoditi protein ili imaju protein koji ne djeluje dobro. To uzrokuje nakupljanje masnih kiselina vrlo dugih lanaca u tijelu, posebno u mozgu. Te masne kiseline uzrokuju teška oštećenja moždanih stanica. Ako se ne liječi, to oštećenje uzrokovat će probleme s vidom, sluhom, govorom, hodom i/ili razmišljanjem i vjerojatno dovesti do smrti.

Skysona je vrsta lijeka koji se zove genska terapija. Napravljen je posebno za svakog bolesnika, koristeći bolesnikove matične krvne stanice.

Stanice pod nazivom matične stanice prikupljaju se iz krvi bolesnika. Zatim se modificiraju u laboratoriju u svrhu ubacivanja funkcionalnog gena za stvaranje ALDP-a. Kada Vi/Vaše dijete primite lijek Skysona, koji je sastavljen od tih modificiranih stanica, stanice će početi stvarati ALDP, koji će tada razgraditi masne kiseline vrlo dugačkih lanaca. Očekuje se da će to usporiti progresiju bolesti.

Skysona se primjenjuje putem infuzije u venu (intravenski). Za više informacija o tome što se događa prije i tijekom liječenja, pogledajte dio 3, Kako se Skysona proizvodi i kako se primjenjuje.

2. Što morate znati prije nego što se Vama ili Vašem djetetu primijeni lijek Skysona

Vama ili Vašem djetetu ne smije se primijeniti lijek Skysona ako ste Vi ili Vaše dijete:

- alergični na bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- alergični na bilo koji sastojak lijekova koje će Vaše dijete dobiti prije liječenja lijekom Skysona (pogledajte dio 3).

Upozorenja i mjere opreza

- Podaci o staničnim lijekovima poput lijeka Skysona u bolnici se moraju čuvati 30 godina. Podaci koji se čuvaju o Vama ili Vašem djetetu bit će Vaše ime i broj serije lijeka Skysona koji ste primili.
- Lijek Skysona sastavljen je od vlastitih matičnih stanica Vas ili Vašeg djeteta i smije se dati samo Vama ili Vašem djetetu.
- Sastojak lijeka Skysona pod nazivom dimetilsulfoksid (DMSO) može prouzročiti alergijsku reakciju, pa liječnik ili medicinska sestra tijekom i nakon infuzije moraju pomno pratiti pojavu bilo kakvih znakova ili simptoma reakcije.

Prije liječenja lijekom Skysona liječnik će

- provjeriti rad bubrega i jetre
- provjeriti postojanje virusa humane imunodeficijencije (HIV)
- razmotriti moguće utjecaje lijeka za kondicioniranje na plodnost (pogledajte dio pod nazivom „Plodnost u muškaraca i žena“)
- pripremiti matične stanice za uzimanje (mobilizacija), a zatim ukloniti stanice iz koštane srži Vašeg djeteta da se pripremi za primanje lijeka Skysona (kondicioniranje). Pogledajte dijelove 3 i 4 za više informacija o ovome, uključujući moguće nuspojave korištenih lijekova.

Nakon liječenja lijekom Skysona,

- I dalje se mogu zadržati snižene vrijednosti krvne slike tijekom više od 2 mjeseca nakon kondicioniranja i liječenja lijekom Skysona. Za to vrijeme može postojati rizik od krvarenja i infekcije. Liječnik će ga pratiti pomoću krvnih pretraga i obavijestiti Vas kada se vrijednosti vrate na sigurne razine.
- Ako Vam zatreba transfuzija krvi unutar prva 3 mjeseca nakon primanja lijeka Skysona, krvne pripravke treba ozračiti. To će sniziti broj bijelih krvnih stanica pod nazivom limfociti i svesti na minimum rizik od reakcije na transfuziju.
- Nakon liječenja lijekom Skysona nećete moći donirati krv, organe, tkiva ili stanice. To je zato što je Skysona lijek za gensku terapiju.
- Dodavanje novog gena u matične stanice teoretski može prouzročiti rak krvi (mijelodisplazija, leukemija i limfom). Nakon liječenja Vaš liječnik će Vas pratiti najmanje jednom svake godine, što će uključivati krvne pretrage tijekom najmanje 15 godina, a Vaš liječnik će Vas provjeravati u vezi sa svim znakovima raka krvi. Obratite se liječniku ako imate povišenu temperaturu, umorniji ste nego inače i nenamjerno gubite tjelesnu težinu ili ako imate učestalo krvarenje iz nosa, krvarenje ili nastanak modrica.
- Skysona se priprema korištenjem dijelova HIV-a, koji su izmijenjeni tako da ne mogu uzrokovati infekciju HIV-om. Virus se koristi za ubacivanje djelatnog gena u matične stanice krvi Vašeg djeteta.

- Iako ovaj lijek ne uzrokuje zarazu HIV-om, Skysona u krvi može uzrokovati lažno pozitivan rezultat testa na HIV kod nekih komercijalnih testova koji prepoznaju dio HIV-a koji se koristi za proizvodnju lijeka Skysona. Ako bolesnik ima pozitivan test na HIV nakon liječenja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

Kada se liječenje lijekom Skysona ne može dovršiti ili ne uspije

Prije nego što Vi/Vaše dijete primite lijek Skysona, primit će lijek za kondicioniranje kako bi se uklonile stanice iz postojeće koštane srži.

Ako se Skysona ne može primijeniti nakon primanja lijeka za kondicioniranje ili ako se modificirane matične stanice ne zadrže (usade) u tijelu, liječnik Vam može dati infuziju Vaših vlastitih izvornih matičnih krvnih stanica koje su prikupljene i pohranjene prije početka liječenja (pogledajte također dio 3, Kako se Skysona proizvodi i kako se primjenjuje). Ako Vi ili Vaše dijete vratite svoje izvorne stanice, nećete imati nikakve koristi od liječenja.

Drugi lijekovi i Skysona

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Vaše dijete ne smije uzimati nikakve lijekove za infekciju HIV-om najmanje mjesec dana prije uzimanja lijekova za mobilizaciju (pogledajte također dio 3, Kako se Skysona proizvodi i kako se primjenjuje). Ako su takvi lijekovi potrebni, postupak će se odgoditi.

Ne preporuča se davanje **živih cjepiva** tijekom 6 tjedana prije primanja lijeka za kondicioniranje za pripremu za liječenje lijekom Skysona, ni nakon liječenja, dok se imunosni sustav (obrambeni sustav tijela) oporavlja. Obratite se liječniku ako trebate primiti bilo kakvo cjepivo.

Kontracepcija, trudnoća, dojenje i plodnost

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene koje mogu zatrudnjeti i muškarci koji mogu začeti dijete moraju početi koristiti učinkovitu metodu kontracepcije prije prikupljanja matičnih krvnih stanica i nastaviti s njom do najmanje 6 mjeseci nakon primanja lijeka Skysona. Učinkovite metode kontracepcije uključuju unutar maternični uložak ili kombinaciju oralnog kontraceptiva i kondoma. Također pročitajte uputu o lijeku lijeka za kondicioniranje za upute koje se odnose na kontracepciju.

Trudnoća

Lijek Skysona je kontraindiciran tijekom trudnoće zbog lijeka za kondicioniranje.

Žene koje mogu zatrudnjeti obaviti će test trudnoće prije početka mobilizacije, prije primanja lijeka za kondicioniranje i prije liječenja lijekom Skysona, kako bi se potvrdilo da nije trudna. Ako žena zatrudni nakon liječenja lijekom Skysona, treba se obratiti nadležnom liječniku.

Dodani gen iz lijeka Skysona neće se prenijeti na plod u slučaju trudnoće, a nerođeno dijete je još uvijek pod rizikom od nasljeđivanja izvornog *ABCD1* gena koji, kad ga nema ili ne djeluje, uzrokuje adrenoleukodistrofiju.

Dojenje

Lijek Skysona se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Nije poznato izlučuju li se sastojci lijeka Skysona u majčino mlijeko.

Plodnost u muškaraca i žena

Možda više neće biti moguće začeti djeteta nakon primanja lijekova za kondicioniranje. Ako ste zabrinuti, trebali biste o tome razgovarati s liječnikom prije liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Skysona ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Međutim, lijekovi za mobilizaciju i kondicioniranje mogu uzrokovati omaglicu i umor. Vi ili Vaše dijete trebate izbjegavati aktivnosti koje zahtijevaju ravnotežu (na primjer, vožnja biciklom ili daskanje) i vožnju ili rukovanje strojevima ako osjećate omaglicu, umor ili slabost.

Skysona sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 391 - 1564 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara 20 - 78 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se Skysona proizvodi i kako se primjenjuje

Oko 2 mjeseca prije liječenja lijekom Skysona, Vi ili Vaše dijete dobit ćete lijekove koji će premjestiti matične krvne stanice iz koštane srži u krvotok (mobilizacija). Matične krvne stanice zatim može prikupiti stroj koji razdvaja krvne komponente (stroj za aferezu). Može biti potrebno više od 1 prikupljanja da bi se prikupilo dovoljno matičnih krvnih stanica i za proizvodnju lijeka Skysona i za pohranu kao zamjenske stanice ako se Skysona ne može dati ili ne djeluje.

Kako će se Vama ili Vašem djetetu dati lijek Skysona

Skysona se primjenjuje putem infuzije u venu, često kroz kateter u središnju venu. Može se dati samo u specijaliziranoj bolnici od strane liječnika koji su iskusni u liječenju bolesnika s CALD-om, transplantaciji koštane srži i primjeni lijekova za gensku terapiju. Lijek Skysona je lijek za jednokratnu primjenu. Neće se ponovno dati. Ako lijek Skysona ne djeluje, vratit ćete se u centar za liječenje i primiti transfuziju svojih izvornih zamjenskih matičnih stanica. Te stanice ne sadrže lijek i zato se CALD kod Vas neće izliječiti.

Kada	Što se čini	Zašto
Oko 2 mjeseca prije infuzije lijeka Skysona	daje se mobilizacijski lijek	za premještanje matičnih krvnih stanica iz koštane srži Vašeg djeteta u krvotok.
Oko 2 mjeseca prije infuzije lijeka Skysona	prikupljaju se matične krvne stanice	kako bi se proizveo lijek Skysona, a neke matične stanice pohranile kao zamjenske stanice ako bude potrebno.
Najmanje 6 dana prije infuzije lijeka Skysona	u bolnici se daje lijek za kondicioniranje	za pripremu koštane srži za liječenje uništenjem stanica koštane srži kako bi se one mogle zamijeniti modificiranim stanicama u lijeku Skysona.
Početak liječenja lijekom Skysona	Skysona se primjenjuje putem infuzije u venu. To će se odvijati u bolnici i trajat će manje od 60 minuta za svaku infuzijsku vrećicu. Broj vrećica razlikuje se ovisno o bolesniku.	za dodavanje matičnih krvnih stanica koje sadrže gen za ALDP u koštanu srž.
Nakon infuzije lijeka Skysona	Vi ili Vaše dijete vjerojatno ćete ostati u bolnici približno 3 do 6 tjedana	kako bi se oporavili i bili nadzirani sve dok liječnik ne bude uvjeren da je sigurno napustiti bolnicu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave povezane su s lijekom za mobilizaciju i prikupljanjem matičnih stanica krvi ili lijekom za kondicioniranje koji se koristi za pripremu koštane srži za liječenje lijekom Skysona. Trebali biste razgovarati s liječnikom o mogućim nuspojavama lijekova za mobilizaciju i kondicioniranje. Također biste trebali pročitati upute o lijeku za te lijekove.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vi ili Vaše dijete dobijete bilo koju nuspojavu nakon primanja liječenja. Nuspojave u nastavku obično se javljaju u prvih nekoliko dana i nekoliko tjedana nakon primanja liječenja, ali se također mogu razviti mnogo kasnije.

Mobilizacija i prikupljanje matičnih stanica u krvi

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- snižena razina kalija u krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- niska razina trombocita u krvi, što može uzrokovati krvarenje
- niska razina crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor
- niska razina magnezija u krvi
- glavobolja
- visok krvni tlak
- mučnina, povraćanje
- trnci u ustima
- svrbež kože
- bol u kostima, rukama i nogama

Lijek za kondicioniranje

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, ponekad s vrućicom, što može dovesti do infekcije
- niska razina crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor
- niska razina trombocita u krvi, što može uzrokovati krvarenje
- vrućica
- bol u ustima
- krvarenje iz nosa
- pretrage krvi koje pokazuju smanjenje razine magnezija, kalija ili fosfata, povećanje jetrenih enzima
- glavobolja
- smanjeni apetit
- bolovi u trbuhu, zatvor, proljev
- mučnina, povraćanje
- neuobičajen gubitak ili prorjeđivanje kose
- tamne mrlje na koži
- visok krvni tlak

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- razne vrste infekcija u različitim dijelovima tijela koje mogu biti uzrokovane virusima, bakterijama ili gljivicama. To može uključivati infekciju krvotoka ili infekcije venskog katetera, infekciju probavnog sustava, infekciju uha, gljivičnu infekciju kandidom, analnu

infekciju gljivicom, respiratornu infekciju. One mogu uzrokovati simptome poput osjećaja vrućine (vrućica), zimice ili znojenja, kašlja, proljeva i povraćanja.

- oštećena funkcija nadbubrežnih žlijezda, što može završiti opasno niskim krvnim tlakom
- niska razina kisika u krvi mjerena monitorom
- visoka razina antidiuretskog hormona koja uzrokuje zadržavanju vode u tijelu
- upala sluznice probavnog trakta (koja prolazi od usta do anusa), mala fisura u tkivu koje prekriva anus (analna fisura), upala ili svrbež anusa
- krv u stolici, mrlje po koži od potkožnog krvarenja, krvarenje oka, produljeno vrijeme zgrušavanja krvi
- nadraženost želuca
- inkontinencija mokraće, krv u mokraći, osjećaj neugode kod mokrenja, bol urinarnog trakta
- bol u grlu, ustima, rektumu, penisu, limfnim čvorovima
- usporeni ili brzi otkucaji srca
- ubrzano disanje
- prekomjerno znojenje
- krvna pretraga koja pokazuje sniženje antitijela
- krvne pretrage koje pokazuju sniženje natrija, krvne pretrage koje pokazuju povišenje alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze
- sniženi šećer u krvi
- kašalj
- curenje iz nosa
- smanjen osjet kože u nogama
- koža koja je suha, ljušti se ili svrbi, osip, pelenski osip, bol u mošnjama
- nehotični pokreti (tremor)
- smanjeni refleksi
- alergijska reakcija na transfuziju trombocita
- odbojnost prema gutanju lijeka
- oticanje lica ili tijela (edem)
- umor, problemi sa spavanjem
- povećanje ili smanjenje tjelesne težine

Skysona

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, što može dovesti do infekcije
- niska razina crvenih krvnih stanica, što može dovesti do umora
- niska razina trombocita, što može dovesti do krvarenja
- virusna infekcija u mokraćnom mjehuru. To može uzrokovati simptome poput osjećaja vrućine (vrućica), zimice ili znojenja, krvi u mokraći, boli u donjem dijelu želuca, a u male djece i povraćanja
- povraćanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Skysona

Ove su informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima. Ove informacije dijele samo na znanje bolesnika.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom spremniku i infuzijskoj vrećici.

Čuvati do šest mjeseci na temperaturi od -140 °C ili niže.

Držite infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kazeti(ama).

Nemojte ponovno zamrzavati nakon odmrzavanja.

Nemojte odmrzavati lijek dok ne budete spremni za primjenu. Nakon odmrzavanja, čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C) i iskoristiti u roku od 4 sata.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Skysona sadrži

- Djelatna tvar lijeka Skysona sastoji se od vlastitih matičnih krvnih stanica Vašeg djeteta koje sadrže funkcionalne kopije gena za ALDP. Koncentracija je $2 - 30 \times 10^6$ matičnih krvnih stanica po mililitru.
- Drugi sastojak je otopina koja se koristi za očuvanje zamrznutih stanica (pogledajte dio 2, Skysona sadrži natrij).

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice.

Kako Skysona izgleda i sadržaj pakiranja

Skysona je bezbojna do bijela do crvena disperzija stanica, uključujući nijanse bijele ili ružičaste, svijetložute i narančaste, koja se isporučuje u jednoj ili više prozirnih infuzijskih vrećica, svaka upakovana u proziranu vrećicu unutar zatvorenog metalnog spremnika. Skysona se može pakirati u jednu ili više vrećica od 20 ml, ovisno o ukupnom broju prisutnih stanica. Jedna ili više vrećica može se dati kako bi se primijenila cijela doza.

Ime i datum rođenja bolesnika, kao i kodirane informacije koje Vas/ga identificiraju kao bolesnika, otisnute su na svaku infuzijsku vrećicu i svaki metalni spremnik.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nizozemska

medinfo@bluebirdbio.com

Proizvođač

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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/Tlf/Tηλ/Sími/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

- Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Skysona trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite očiju) kako bi izbjegli potencijalni prijenos zaraznih bolesti.
- Držite infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kazeti(ama) i čuvajte u fazi pare tekućeg dušika na $\leq -140^{\circ}\text{C}$ do spremnosti za odmrzavanje i primjenu.

Priprema za infuziju

- Skysona se šalje iz proizvodnog pogona u centar za liječenje u spremniku za krioprezervaciju, koji može sadržavati višestruke metalne kazete namijenjene jednom bolesniku. Svaka metalna kazeta sadrži jednu infuzijsku vrećicu s lijekom Skysona. Bolesniku može biti namijenjeno više infuzijskih vrećica.

- Izvadite svaku metalnu kazetu iz spremnika s tekućim dušikom i izvadite svaku infuzijsku vrećicu iz metalne kazete.
- Potvrdite da je „Skysona“ otisnuto na infuzijskim vrećicama.
- Potvrdite da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim identifikacijskim podacima o bolesniku koji se nalaze na infuzijskim vrećicama lijeka Skysona i na popratnom listu s informacijama o seriji. Lijek Skysona namijenjen je isključivo za autolognu primjenu. Nemojte primijeniti lijek Skysona ako podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika na infuzijskoj vrećici ne odgovaraju bolesniku kojemu je namijenjena.
- Provjerite imate li točan broj infuzijskih vrećica i potvrdite da je svaka infuzijska vrećica unutar roka valjanosti navedenog na popratnom listu s informacijama o seriji.
- Svaku infuzijsku vrećicu treba pregledati radi utvrđivanja ispravnosti prije odmrzavanja i infuzije. Ako je infuzijska vrećica oštećena, slijedite lokalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla i odmah kontaktirajte bluebird bio.

Odmrzavanje

- Ako je dostavljeno više od jedne infuzijske vrećice, u potpunosti odmrznite i primijenite svaku infuzijsku vrećicu prije nego što nastavite s odmrzavanjem sljedeće infuzijske vrećice.
- Nemojte uzorkovati, mijenjati, ozračivati ili ponovno zamrzavati lijek.
- Odmrznite lijek Skysona na 37 °C u vodenoj kupelji ili suhoj kupelji. Odmrzavanje jedne infuzijske vrećice traje približno 2 do 4 minute. Nemojte previše odmrznuti lijek. Ne ostavljajte lijek bez nadzora i nemojte uranjati priključke za infuziju u vodenu kupelj.
- Nakon odmrzavanja, nježno promiješajte lijek masiranjem infuzijske vrećice dok se sav sadržaj ne ujednači.

Primjena

- Izložite sterilni priključak na infuzijskoj vrećici tako što ćete otrgnuti zaštitni omotač koji prekriva priključak.
- Pristupite infuzijskoj vrećici s lijekom i primijenite infuziju prema standardnim postupcima centra za primjenu lijekova za staničnu terapiju. Nemojte koristiti linijski krvni filter ili infuzijsku pumpu.
- Primijenite infuziju lijeka Skysona što je prije moguće i čuvajte ne više od 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) nakon odmrzavanja.
- Primijenite svaku infuzijsku vrećicu lijeka Skysona putem intravenske infuzije tijekom razdoblja kraćeg od 60 minuta.
- Isperite sav preostali lijek Skysona u infuzijskoj vrećici i sve povezane cijevi s najmanje 50 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se osiguralo da se što više stanica ubrizga u bolesnika.

Mjere opreza koje treba poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Neiskorištenim lijekom i svim materijalom koji je bio u dodiru s lijekom Skysona (kruti i tekući otpad) treba rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno zarazni otpad u skladu s lokalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

Nenamjerna izloženost

U slučaju nenamjerne izloženosti treba postupati u skladu s lokalnim smjernicama za rukovanje materijalima ljudskog podrijetla, što može podrazumijevati pranje kontaminirane kože i skidanje kontaminirane odjeće. Radne površine i materijale koji su potencijalno bili u kontaktu s lijekom Skysona treba dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.

Lijek koji više nije odobren