

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Skysona 2–30 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Skysona (elivaldogén-autotemcel) egy genetikailag módosított autológ CD34⁺ sejtekkel gazdagított hematopoietikus őssejteket (HSC-k) tartalmazó sejtpopuláció, amelye a humán adrenoleukodisztrófia protein (ALDP) *ABCD1* komplementer dezoxiribonukleinsavát (cDNS) kódoló lentivírus vektorral (LVV) *ex vivo* transzdukáltak.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden személyre szabott Skysona infúziós zsák tartalmaz elivaldogén autotemcel anyagot a genetikailag módosított autológ CD34⁺-sejtekkel gazdagított populáció adott gyártási tételének koncentrációjában. A késztermék egy vagy több infúziós zsákba van csomagolva, amelyek a CD34⁺-val dúsított sejtpopuláció 2–30 × 10⁶ sejt/ml diszperzióját tartalmazzák szuszpendált kriotartósító oldatban. Minden infúziós zsák körülbelül 20 ml diszperziós infúziót tartalmaz.

A CD34⁺ sejtekre és a gyógyászati készítmény dózisára vonatkozó mennyiségi információkat az adott beteg esetében a tétel információs lapja tartalmazza. A tétel információs lapja a Skysona szállítására használt krio-szállítódoboz fedelének belsejében található.

Ismert hatású segédanyag(ok)

391–1564 mg nátriumot tartalmaz (beleértve a Cryostor CS5-öt) adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Színtelen, fehér vagy piros diszperzió, amely fehér vagy rózsaszínű világossárga és narancssárga árnyalatokat tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Skysona olyan 18 évesnél fiatalabb, *ABCD1* genetikai mutációs betegek korai agyi adrenoleukodisztrófiájának kezelésére javallott, akik számára nem áll rendelkezésre humán leukocita antigén (HLA) szerint kompatibilis testvér hematopoietikus őssejt (HSC) donor (lásd az 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Skysonát a HSC-transzplantációban és a neurológiai rendellenességekben szenvedő betegek kezelésében jártas orvos(ok) adhatják be minősített kezelőintézetben.

Adagolás

A kezelés egy vagy több infúziós zsákban található CD34⁺-sejtekből álló diszperzió egyetlen dózisából áll.

A Skysona ajánlott legkisebb adagja 5×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg dózist alkalmaztak.

Mobilizáció és aferézis

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

A végső dózis kiszámításához a beteg első aferézis-eljárása során mért testsúlyt kell használni.

A begyűjtendő CD34⁺ sejtek minimális célértéke 12×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg. Ha a legkisebb, 5×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg-os Skysona-adag nem elegendő a kezdeti gyógyszer-előállítás után, legalább 14 nap különbséggel a beteg egy vagy több további mobilizációs cikluson és aferézisen eshet át, hogy több sejtet nyerjenek a további gyártáshoz.

A CD34⁺-őssejteket biztonsági mintavétellel szükséges kinyerni, $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg mennyiségben. Ezeket a sejteket a kondicionálás és a Skysona-infúzió előtt kell a betegtől begyűjteni és kriotartósítani. A biztonsági mintára a mentő (rescue) kezelésnél lehet szükség, amennyiben: 1) a Skysona sérül a kondicionálás megkezdése és a Skysona-infúzió beadása között, 2) a primer megtapadás (engraftment) sikertelen vagy 3) a Skysona-infúzió után megszűnik a megtapadás (lásd a 4.4. pontban).

Előkezelés kondicionálás

A kezelőorvosnak a kondicionálás megkezdése előtt meg kell erősítenie, hogy a Skysona-terápia megfelelő a beteg számára (lásd a 4.4. pontban).

A mieloablatív kondicionálást a Skysona-infúzió előtt kell alkalmazni (a klinikai vizsgálatokban alkalmazott kondicionálási sémák leírását lásd az 5.1. pontban).

A kondicionálás nem kezdődhet meg addig, amíg a Skysona adagját képező infúziós zsák(ok) teljes készletét nem kapták meg az adagolási helyszínen, és a biztonsági minta rendelkezésre állását meg nem erősítik.

A Skysona alkalmazása

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

A Skysona alkalmazása után

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

Speciális betegcsoportok

Korábbi génterápia alkalmazása

A Skysona készítményt korábban génterápiás gyógyszerrel kezelt betegeknél nem vizsgálták. Egy beteg egynél többszöri Skysona-kezeléséről nincs tapasztalat.

Vesekárosodás

A Skysonát vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A betegeket meg kell vizsgálni, hogy fennáll-e náluk vesekárosodás, hogy a Skysona-terápia megfelelő legyen számukra. Dózismódosítás nem szükséges.

Májkárosodás

A Skysonát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A betegeket meg kell vizsgálni, hogy fennáll-e náluk májkárosodás, hogy a Skysona-terápia megfelelő legyen számukra. Dózismódosítás nem szükséges.

Női betegek

A Skysona biztonságosságát és hatásosságát női betegeknél még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Gyermekek és serdülők

A Skysona biztonságosságát és hatásosságát a legfeljebb 3 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Humán immundeficiencia vírusra (HIV) szeropozitív betegek

A Skysonát nem vizsgálták HIV-1, HIV-2, HTLV-1 és HTLV-2 betegeknél. A Skysona előállításához szükséges aferézisminta elfogadásához negatív HIV szerológiai vizsgálatra van szükség. A pozitív HIV teszttel rendelkező betegektől származó aferézisminta nem fogadható el a Skysona előállításához.

Az alkalmazás módja

A Skysona kizárólag intravénás alkalmazásra való

Az előkészítésre, beadásra, a véletlenszerű expozícióra és a Skysona ártalmatlanítására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A kondicionálás befejezése után a Skysona-infúzió előtt legalább 48 órás kimosási idő szükséges.

Az infúzió beadása előtt meg kell erősíteni, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Skysona-infúziós zsák(ok)on található egyedi betegadatokkal. A beadásra szánt infúziós zsákok összesített számát is meg kell erősíteni a gyártási számokat (Lot) tartalmazó adatlapon (lásd a 4.4. pontban).

A Skysona-infúzió beadását a lehető leghamarabb – és legfeljebb 4 órával a kioltás után – be kell fejezni. Az egyes infúziós zsákok tartalmát 60 percnél rövidebb idő alatt kell beadni. Abban az esetben, ha egynél több infúziós zsák van, mindegyik infúziós zsák tartalmát be kell adni. Minden egyes infúziós zsák teljes tartalmát be kell adni.

A Skysona-infúzió beadása után, a HSC-transzplantáció standard betegellátási protokollját kell követni.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejterápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a termék nevét, a gyártási számot és a kezelt beteg nevét a termék lejáratí ideje után 30 évig meg kell őrizni.

Autológ használat

A Skysona kizárólag autológ használatra való, és semmilyen körülmények között nem adható be más betegnek. Tilos beadni a Skysona-infúziót, ha az infúziós zsákon, a tétel betegtájékoztatóján vagy a fémkazettá(ko)n található betegazonosító címke nem egyezik meg azzal a beteggel, akinél a beadást tervezik.

Mobilizáció és mieloablatív kondicionáló gyógyszerek

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

Hiperszenzitivitási reakciók

A Skysona-infúzióban található dimetil-szulfoxid (DMSO) súlyos hiperszenzitivitási reakciót, akár anafilaxiát is okozhat.

Neutrofil-megtapadással mért transzplantációs kudarc

A Skysona-kezelés a CD34⁺ HSC-k infúzióját és megtapadását tartalmazza, amelyet genetikailag *ex vivo* módosítottak lentivírus vektorral (LVV). A neutrofil-megtapadás sikertelensége rövid távú, de potenciálisan súlyos kockázat, amelyet úgy definiálunk, hogy a Skysona infundálása után a 43. napig különböző napokon vett mintákban, három egymást követő mérés során az abszolút neutrofilszám (ANC) nem éri el a ≥ 500 sejt/ μ l értéket (lásd az 5.1. pontban). Azoknak a betegeknek, akiknél nem jön létre a neutrofil-megtapadás, a rescue kezelést kell kapniuk a biztonsági minta felhasználásával (lásd a 4.2. pontban).

Hosszas citopéniák

A betegek akár hónapokig is elhúzódó citopéniát tapasztalhatnak a kondicionálás és a Skysona-infúzió után és pánцитopéniás eseteket is jelentettek. A Skysonával végzett klinikai vizsgálatok során 3. fokú, illetve ennél magasabb szintű citopéniák mutatkoztak az infúziót követő 60. nap után a betegek 26%-ánál, amelyek csökkent vérlemezke számban (13%), csökkent neutrofil számban (17%), valamint csökkent hemoglobin-értékben (2%) nyilvánultak meg. Az infúziót követő 100. nap után a betegek 16%-a mutatott bármiféle 3. fokú, illetve ennél magasabb szintű citopéniát, ideértve a csökkent vérlemezke számot (9%) és a csökkent neutrofil számot (11%); egyik betegnek sem volt 3. vagy magasabb fokú csökkent hemoglobin-értéke (0%). A vérképet a Skysona-infúzió után figyelemmel kell követni, és értékelni kell a betegek vérzési és fertőzési jeleit és tüneteit.

Az inszerciós onkogenézis kockázata

Nincsenek jelentések a Skysonával összefüggésbe hozható, LVV által közvetített inszerciós mutagenézisről, ami daganatképződéshez vezetne, ideértve a mielodiszpláziát, leukémiát, illetve a limfómát. Mindazonáltal fennáll az elméleti kockázat a Skysonával történő kezelés után. A Skysonával kezelt betegek némelyikénél malignitás klinikai bizonyíték nélküli klonális túlsúlyt eredményező klonális expanziót észleltek.

A Skysona-kezelés után a betegeket 15 évig legalább évente figyelemmel kell kísérni mielodiszplázia, leukémia vagy limfóma vonatkozásában (beleértve a teljes vérképet is). Ha a Skysonával kezelt betegeknél leukémia vagy limfóma észlelhető, az integrációs hely elemzéséhez vérmintákat kell venni.

Szerológiai vizsgálatok

Minden beteget tesztelni kell HIV-1/-2 vírusra a mobilizálás és az aferézis előtt, hogy biztosítsák a Skysona előállításához szükséges aferézisanyag elfogadását (lásd a 4.2. pontban).

Antiretrovirális szerek alkalmazása

A betegek nem szedhetnek antiretrovirális gyógyszereket a mobilizáció előtti legalább egy hónappal kezdődően (lásd a 4.5. pontban). Ha a betegnek antiretrovirális szerekre van szüksége a HIV-profilaxishoz, akkor a Skysona-kezelést, beleértve a CD34⁺ sejtek Skysona-infúzióval történő mobilizálását és aferézisét, el kell halasztani addig, amíg a HIV-fertőzést a HIV-tesztre vonatkozó helyi útmutatásnak megfelelően nem lehet megfelelően kizárni.

A szerológiai vizsgálatok zavaró hatása

Fontos megjegyezni, hogy a Skysonával kezelt betegek valószínűleg a HIV-pozitív eredményt adnak polimeráz-láncreakciók (PCR) vizsgálatokkal az LVV provírus inszerciója miatt, ami hamis pozitív HIV-tesztet eredményez. Ezért a Skysonát kapó betegeknél nem szabad PCR-alapú vizsgálattal végezni a HIV-tesztet.

Vér, szerv, szövet és sejt adományozása

A Skysonával kezelt betegeknek a jövőben soha nem szabad vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket adományozni transzplantáció céljából. Ezt az információt a betegkártya és a betegfigyelmeztető kártya tartalmazza, amelyet át kell adni a betegnek.

A Skysona alkalmazása után

Nincs adat arra nézve, hogy miként hat ki a Skysona-kezelés az ALD-lel kapcsolatos mellékvesekéreg-elégtelenségre. A pótló terápiát folytatni kell.

A betegekkel szemben elvárás az, hogy vegyenek részt egy nyilvántartás alapú vizsgálatban, a nyilvántartásban való nyomon követésük pedig a Skysona hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jobb megértése érdekében történik.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszerkészítmény 391–1564 mg nátriumot tartalmaz, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 20–78%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A betegek nem szedhetnek antiretrovirális gyógyszereket a mobilizációt megelőző legalább egy hónaptól legalább az aferézis befejezéséig (lásd a 4.4. pontban).

Hivatalos gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Nem várható, hogy a Skysona kölcsönhatásba lép a máj citokróm P-450 enzimsaládjával vagy gyógyszer-transzporterekkel.

Élő vakcinák

Az élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát a Skysona-kezelés alatt vagy után nem vizsgálták. Nem ajánlott élő vírust tartalmazó vakcinával történő beoltás a mieloablatív kondicionálás kezdete előtti 6 hétben, el egészen a Skysona-kezelést követő hematológiai felépülésig.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nincs elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy pontos ajánlást adjon a fogamzásgátlás időtartamáról a Skysona-kezelés után. A fogamzóképes korú nők és a nemzőképes férfiaknak és női partnereiknek hatékony fogamzásgátló módszert kell használniuk (méhen belüli eszköz vagy hormonális és barrier fogamzásgátló eszköz kombinációja) a mobilizáció kezdetétől a Skysona alkalmazása utáni legalább 6 hónapig. A kondicionálásban részesülő betegeknek a hatékony fogamzásgátlás szükségességével kapcsolatos információk a kondicionáló szerek alkalmazási előírásában olvashatók.

A fogamzóképes korú nőknél a mobilizáció előtt szérumból vett terhességi teszttel kell igazolni, hogy negatív, és a kondicionális eljárások és a gyógyszerkészítmény beadása előtt újra ellenőrizni kell.

Terhesség

A terhesség alatti expozícióra vonatkozó klinikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Skysonával végzett reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokat nem végeztek. A kondicionálás miatt a Skysona nem alkalmazható terhesség során (lásd 4.3. pont). Nem ismert, hogy a Skysona transzdukált sejtek átadhatók-e a magzatnak méhen belül. A Skysona-kezelés után vállalt terhességet meg kell beszélni a kezelőorvossal.

Nincs lehetőség a humán ALDP ABCD1 cDNS-ét kódoló LVV csírvavonali transzmissziójára a Skysona-kezelés után, ezért a humán ALDP ABCD1 cDNS-ét kódoló lentivirális vektor szomatikus expresszáldásának valószínűsége az utódnál elhanyagolhatónak tekinthető.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Skysona kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az édesanyáknál alkalmazott Skysona hatását a szoptatott csecsemőkre még nem vizsgálták.

A Skysona alkalmazása szoptató anyáknál ellenjavallt.

Termékenység

A Skysona termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. A hím és nőtény termékenységre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták állatkísérletekben.

Adatok állnak rendelkezésre a kondicionálás meddőségi kockázatáról. Ezért lehetőség szerint a kezelés előtt megfontolandó az ondó vagy petesejtek fagyasztott megőrzési lehetőségeinek igénybevétele.

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

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

Figyelembe kell venni a mobilizációs szereknek és a kondicionáló szereknek a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez, vagy olyan tevékenységekhez, mint a kerékpározás vagy gördeszkázás, szükséges képességekre gyakorolt hatását.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Skysona biztonságosságát 51 agyi adrenoleukodiszfóriában (CALD) szenvedő betegen értékelték az ALD-102, ALD-104 és LTF-304 vizsgálatokban (lásd 5.1. pont). A Skysonának tulajdonított leg súlyosabb mellékhatás a pánictopénia volt (3,9%). Tekintettel a kis betegpopulációra és a

kohorszok méretére, az alábbi táblázatban a nemkívánatos hatások nem nyújtanak teljes rálátást ezen események jellegére és gyakoriságára vonatkozóan. A vizsgálatokban alkalmazott biztonságossági végpontokra vonatkozó információkat lásd az 5.1. pontban.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A nemkívánatos hatásokat a MedDRA-szervrendszeri osztály és gyakorisági csoportok szerint soroljuk fel. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100$ és $<1/10$). Az egyes gyakorisági csoportok keretén belül a mellékhatások súlyosságuk csökkenő sorrendjében vannak megadva.

Az 1., 2. és 3. táblázat a mobilizáció/aferézis, kondicionálás, illetve a Skysona által okozott mellékhatások külön listái, melyeket, a CALD-ban szenvedő betegek a Skysona klinikai vizsgálataiban tapasztaltak.

1. táblázat A mobilizációval/aferézissel összefüggő mellékhatások

Szervrendszeri osztály (SOC)	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopénia, anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	Hypomagnesaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás
Érbetegségek és tünetek		Magas vérnyomás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányás, hányinger, orális paraesthesia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Csontfájdalom, végtagfájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Csökkent hemoglobinszint

2. táblázat Kondicionálással összefüggő mellékhatások

Szervrendszeri osztály (SOC)	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Pszeudomonális bacteraemia, bacteraemia, Streptococcus-bacteraemia, pneumónia, bakteriális fertőzés, eszközzel kapcsolatos fertőzés, enterocolitis infectiosa, vírusos gastroenteritis, orális candidiasis, otitis media, Streptococcus-pharyngitis, légúti óriássejtes vírus (RSV) - fertőzés, rhinovírus-fertőzés, sinusitis, bőrfertőzés, felső légúti fertőzés - bakteriális, vírusos felső légúti fertőzés, folliculitis, végbél candidiasis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Láz, neutropenia, thrombocytopénia, anaemia, leukopenia, lymphopenia	Nyirokcsomó-fájdalom

Endokrin betegségek és tünetek		Mellékvesekéreg-elégtelenség, nem megfelelő antidiuretikus-hormon-kiválasztás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia, hypomagnesaemia, étvágycsökkenés, hypophosphataemia	Hypoglycaemia, folyadékviisszatartás, hyponatraemia
Pszichiátriai kórképek		Averzió, álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Érzékszervi kiesés, remegés, hyporeflexia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Kötőhártya vérzése
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Bradycardia, sinus tachycardia,
Érbetegségek és tünetek	Magas vérnyomás	Petechia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis	Hypoxia, tachypnoea, köhögés, oropharyngealis fájdalom, orrfolyás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, székrekedés, hányinger	Gastritis, gasztrointesztinális gyulladás, végbélfájdalom, proctitis, végbél pruritus, dyspepsia, orális fájdalom, proctalgia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia, bőr hyperpigmentáció	Pustularis bőrkiütés, bőrléhámlás, pelenka dermatitis, gyógyszerkiütés, száraz bőr, hyperhidrosis, pruritus, bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria, inkontinencia, vizeletinkontinencia, dysuria, húgyúti fájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Péniszfájdalom, scrotalis fekély
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Arcödéma, nyálkahártya-gyulladás, fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	Széketben vér, pozitív adenovírus-teszt, emelkedett INR, a vér emelkedett alkalikus foszfatáz-szintje, a vér csökkent immunglobulin G-szintje, a vér emelkedett laktát-dehidrogenáz-szintje, emelkedett C-reaktív protein-szint, testsúly csökkenése, testsúly növekedése
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúzióval kapcsolatos allergiás reakció

3. táblázat Skysona által okozott mellékhatások

Szervrendszeri osztály (SOC)	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Vírusos cystitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Pancytopenia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányás

Bizonyos mellékhatások leírása

Hematopoetikus rekonstrukció

Két súlyos pancytopeniás reakció fordult elő két betegnél, amely a neutrofil megtapadást követően alakult ki. Mindkét betegnél késleltetett hematopoetikus rekonstrukció történt, amely vér- és vérlemezke-transzfúziók, valamint növekedési faktorok (G-CSF és eltrombopág) hosszas adagolását tette szükségessé. Egy betegnél interkurrens parvovírus-fertőzés alakult ki. Mindkét esemény legalább 18 hónappal a Skysona-infúzió után történt.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Hányás lépett fel két betegnél az infúzió napján, ami feltehetően a kriotartósító szernek tudható be. Premedikáció az orvos megítélése szerint alkalmazható.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokból származó adatok nem állnak rendelkezésre a Skysona túlادagolásával kapcsolatban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb idegrendszeri gyógyszerek, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A Skysona az ABCD1 cDNS funkcionális példányait adja hozzá a betegek HSC-ihez a Lenti-D LVV-vel rendelkező autológ CD34⁺ sejtek transzdukciójával. A Skysona-infúzió után a transzdukált CD34⁺ HSC-k beágyazódnak a csontvelőbe, és a különböző sejtípusokra differenciálódnak, beleértve a monocitákat (CD14⁺), amelyek átvándorolnak az agyba, ahol úgy vélik, tovább differenciálódnak makrofágokká és agyi mikrogliaikká, amelyek funkcionális ALDP-t hozhatnak létre. A funkcionális ALDP ezután lehetővé teszi a nagyon hosszú láncú zsírsavak (VLCFA-k) helyi lebomlását az agyban, amely viszont a további gyulladás és demielinizáció megakadályozásával stabilizálhatja a betegséget. Nem várható, hogy a Skysona kezelés kihatással van az ALDP egyéb megnyilvánulásaira, így például a mellékvesekéreg-elégtelenségre. A Skysona hatását az adreno-mieloneuropátiára nem vizsgálták. A genetikailag módosított sejtekkel történő sikeres megtapadását követően az ALDP expressziója várhatóan élethosszig tart.

Farmakodinámiás hatások

Egy hónappal a Skysona kezelés után az ALD-102 (N = 25) vizsgálat minden értékelhető betege a CD14⁺ perifériás vérsejtekben ALDP-t termelt (min, max) CD14⁺ ALDP+ 29,50% (8,20%, 49,65%) medián értékkel, amely a transzgén korai expresszióját mutatta. Azoknál a betegeknél, akiknél legalább 6 hónapos utánkövetés történt, a CD14⁺ ALDP+-sejtek általában kismértékben csökkent a Skysona-infúzió után, és körülbelül a 6. hónapra stabilizálódott. A betegek 6. hónapos medián értékei (min., max.): 22,20% (2,00%, 71,40%) CD14⁺ volt az ALD- 102 vizsgálatban (n = 27).

Az ALDP+ sejtek százalékos aránya általában stabil maradt a CD14⁺ perifériás vérsejteknel a 24. hónapig, az ALD-102 vizsgálatban a medián értéke (min., max.) 16,90% (5,80%, 44,60%) volt (N = 26). A CD14⁺ ALDP+-sejtek az utolsó utánkövetés során a 60. hónapig stabil maradt, ami a transzgenikus ALDP hosszú távú expresszióját mutatta a hematopoietikus őssejtek származékaiiban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Skysona biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, egykaros vizsgálatban értékelték CALD-ben szenvedő betegeknél (ALD-102; N = 32), és összehasonlították az allo-HSCT hatásosságával és biztonságosságával CALD-ben szenvedő betegeknél egyidejű komparátor vizsgálatban (ALD-103; n = 59). Az összes beteget, aki befejezte vagy abbahagyta az ALD-102 vizsgálatot, felkérték, hogy vegyen részt egy hosszú távú utánkövető vizsgálatban, az LTF-304-ben.

Az ALD-102 vizsgálatba való bevonás befejeződött 32 beteg bevonásával és kezelésével; 30 beteg értékelhető a 24. havi elsődleges hatásossági végpont szempontjából.

Ugyanakkor folyamatban van egy második, nyílt, egykaros vizsgálat (ALD-104; N = 19); egyetlen beteg sem érte el a 24. havi értékelés időpontját, így semmilyen hatásossági elemzésben nem szerepelnek, sem olyan biztonságossági elemzésekben.

Mobilizáció és aferézis

Minden beteg 10 µg/ttkg medián dózisban kapta a G-CSF-t az őssejtek mobilizálására az aferézis eljárás előtt legalább 4 napig.

Az ALD-102 vizsgálatban a betegeket a 4. G-CSF dózis után reggel értékelték. Ha a perifériás vér CD34⁺-száma aznap reggel <50 sejt/µl volt, akkor a G-CSF 5. adagját adták be, és 0,24 mg/ttkg dózisban plerixafor adták a következő napi aferézis mintavétel előtt körülbelül 10 órával. A plerixafor legfeljebb 4 napig naponta adható. Az ALD-102 vizsgálatban részt vevő 32 beteg közül tizenegy (34,4%) kapott plerixafor kezelést.

Minden beteg esetében 1 mobilizációs és aferézis-ciklus elegendő volt ahhoz, hogy a Skysona előállításához minimális számú CD34⁺ sejtet gyűjtsenek.

Előkezelés kondicionálás

Az ALD-102 vizsgálatban 32 beteg kapott ciklofoszfammal együtt farmakokinetikailag adagolt buszulfánt a Skysona kezelés előtt. A buszulfán alkalmazása a 17000–21000 µmol*min/l javasolt kumulatív AUC-val történt négy napon át tartó kondicionálás során. A ≤12 ttkg-os betegeknél a buszulfánt 1,1 mg/ttkg/iv. dózisban, 6 óránként, a >12 ttkg-os betegeknél pedig a buszulfánt 0,8 mg/kg/iv. dózisban, 6 óránként, 4 napon át adagolták. A farmakokinetikai monitorozás alapján szükség szerint módosították a buszulfán dózisát. A betegek roham elleni, gombaellenes és antibiotikus profilaxisban részesültek az intézményi irányelveknek megfelelően.

A ciklofoszfamid ajánlott dózisa 50 mg/ttkg/nap volt. A medián (min, max) napi átlagos buszulfán dózis 3,5 (2,8, 4,2) mg/ttkg/nap (N = 31), a medián (min, max) becsült átlagos napi AUC pedig 4729 (4039, 5041) µmol*min/l/nap (n = 31) volt.

Az ALD-104 vizsgálatban 19 beteg kapott farmakokinetikailag adagolt buszulfánt fludarabinnal együtt a Skysona-kezelés előtt.

A Skysona alkalmazása

Minden betegnek Skysonát adtak intravénás infúzióban, melynek medián (min, max) dózisa $11,78 (5,0, 38,2) \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkgvolt (N = 51).

A Skysona alkalmazása után

Az ALD-102 vizsgálatban a betegek a vizsgáló megítélése szerint kaptak G-CSF-et a Skysona-kezelést követően, az intézményi gyakorlat szerint. A 32 kezelt beteg közül 24 kapott G-CSF-et a Skysona-kezelést követően.

Az ALD-104-es vizsgálatban a betegek G-CSF-et kaptak az 5. naptól kezdődően a Skysona-kezelés után.

ALD-102 vizsgálat

Az ALD-102 vizsgálat nyílt, egykaros, 24 hónapos vizsgálat volt, amelyben összesen 32, Skysonával kezelt, CALD-ban szenvedő beteg vett részt. Az ALD-102 vizsgálatban a korai CALD meghatározása: 0,5 és 9 közötti Loes-pontszámuk (beleértve), és a demielinizáló léziók MRI-jén gadolínium-halmozás volt, és a betegeknek ≤ 1 neurológiai funkció pontszámmal (neurologic function score, NFS) kellett rendelkezniük, ami a neurológiai funkció korlátozott változását jelzi. A betegeket kizárták az ALD-102-es vizsgálatból, ha volt hajlandó és rendelkezésre álló HLA-szerint kompatibilis testvér HSC-donorjuk. A Skysona-infúzió során a medián (min, max) életkor 6,0 (4, 14) év volt, a betegek 100%-a fiúgyermek volt, 46,9% pedig fehér. A medián (min, max) Loes-pontszám a kiinduláskor 2,00 (1,0, 9,0) volt. A 32 beteg közül 31 betegnél 0 volt az NFS, egynél pedig 1 volt a kiinduláskor. Minden beteg befejezte az ALD-102 vizsgálatot és bevonásra került az LTF-304 vizsgálat hosszú távú utánkövetésébe. Az utánkövetés medián (min, max) időtartama 38,59 (13,4, 82,7) hónap volt.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél a 6 fő funkcionális zavar (MFD) egyike sem fordult elő, akik életben voltak, nem kaptak második allo-HSCT-t vagy rescue sejt-kezelést, és a 24. hónapban még nem léptek ki, illetve nem vesztek el az utánkövetés számára (azaz a 24. hónapban MFD-mentes túlélés). A 6 MFD a következő: kommunikáció megszűnése, kortikális vakság, szondás táplálás, teljes inkontinencia, kerekesszék-függőség vagy az szándékos mozgás teljes elvesztése.

Elemzést végeztek, miután 30 beteg értékelhető volt az elsődleges hatásossági végpont, a 24. havi MFD-mentes túlélés szempontjából. A 30 betegből huszonhét (90%, 95%-os CI: 73,5, 97,9) elérte a 24. havi MFD-mentes túlélést, a 95%-os CI alsó határa meghaladja a klinikailag jelentős referenciaértéket (24. hónap, MFD-mentes túlélési arány 50%), ami azt jelzi, hogy a Skysona-kezelés klinikailag jelentős előnyökkel jár a motoros funkció és a kommunikációs képesség megőrzésével, és javítja a túlélést a kezeletlen betegekhez képest az agyi betegség korai szakaszában.

Egyidejű összehasonlító vizsgálatot végeztek 59, allo-HSCT-vel (ALD-103 biztonságossági populációval) kezelt CALD-ben szenvedő betegen. 27 betegből álló alhalmazt (ALD-103 hatásossági populáció) hasonlítottak össze az ALD-102 populációval a kiindulási Loes-pontszám, a kontrasztanyag-halmozás jelenléte és az NFS-pontszám tekintetében. Ezt a populációt tovább osztották azokra, akik allo-HSCT-t kaptak egy kompatibilis testvér donortól (n=10; ALD-103 hatásossági populáció MSD-vel), és azokra, akik allo-HSCT-t kaptak egy alternatív donorforrástól, azaz nem kompatibilis testvér donortól (N = 17; ALD-103 hatásossági MSD-mentes populáció).

Az MFD-mentes túlélést az idő és a teljes túlélés függvényében 32 betegnél elemezték az ALD-102-ben, és összehasonlították 17 allo-HSCT-vel kezelt beteggel az ALD-103 hatásossági (MSD-mentes) populációban, amelyeket a 4. táblázat és az 1. ábra mutat be.

A Skysona tartós hatást mutatott az MFD-mentes túlélésre, az LTF-304-be bevont legtöbb beteg (26/27, 96,3%) életben maradt, és a vizsgálat utolsó utánkövetéséig megtartotta MFD-mentes státuszát, beleértve azt a 14 beteget is, akik legalább 5 éves utánkövetésben részesültek. Egy beteg elutasította az utánkövetést.

4. táblázat: Hatásossági végpontok

	ALD-102 Skysonával kezelt ^a (n=32)	ALD- 103 allo HSTC hatásossági populáció ^b (n=27)	ALD- 103 allo HSTC hatásossági populáció ^c (MSD- mentes) (n=17)	ALD-103 allo HSCT hatásossági populáció ^s MSD (n=10)
24. hónap MFD-mentes túlélés^e arány				
Értékelhető betegek ^f n % [95%-os CI]	30 27 90,0% [73,5 97,9]	18 14 77,8% [52,4, 93,6]	9 6 66,7% [29,9, 92,5]	9 8 88,9% [51,8, 99,7]
Betegek száma, akiknél esemény jelentkezett a 24. hónapig^g				
n %	3 9,4%	8 29,6%	6 35,3%	2 20,0%
24. hónap túlélési arány^h				
n % [95%-os CI]	31 96,6% [77,9, 99,5]	22 86,2% [62,6, 95,4]	14 86,3% [54,7, 96,5]	8 88,9% [43,3, 98,4]

^a belépési kritériumok között szerepeltek a megemelkedett VLCFA értékek, a 0,5 és 9 közötti Loes-pontszám (beleértve), a demielinizációs léziók MRI-jén a gadolínium-halmozás, az NFS ≤1, és nem volt hajlandó és rendelkezésre állt HLA-kompatibilis testvér HSC donor

^b az ALD-102 populációhoz igazítva a kiindulási Loes-pontszám, a kontrasztanyag-halmozás jelenléte és az NFS-pontszám tekintetében

^c az ALD-102 populációhoz igazítva a kiindulási Loes-pontszám, a kontrasztanyag-halmozás jelenléte és az NFS-pontszám tekintetében, és nem volt hajlandó és rendelkezésre álló HLA-kompatibilis testvér HSC donor

^d az ALD-102 populációhoz igazítva a kiindulási Loes-pontszám, a kontrasztanyag-halmozás jelenléte és az NFS-pontszám tekintetében, és volt HLA-kompatibilis testvér HSC donora

^e Elsődleges hatásossági végpont; azon betegek aránya, akiknél a 24. hónapra nincs esemény, beleértve a halált, az MFD-t, sürgősségi (rescue) sejt kezelést vagy az azt követő allo-HSCT-t

^f Az ALD-102 és ALD-103 24. havi értékelhető MFD-mentes túlélő betegeket úgy határozták meg, mint azok az elemzések adatgyűjtésének időpontjában kezelt betegek, akiket 24 hónapon át nyomon követtek vagy akik részt vettek a 24 havi viziten, vagy akik befejezték a vizsgálatot (bármilyen okból, beleértve a halálesetet is), de tovább követték volna őket 24 hónapig

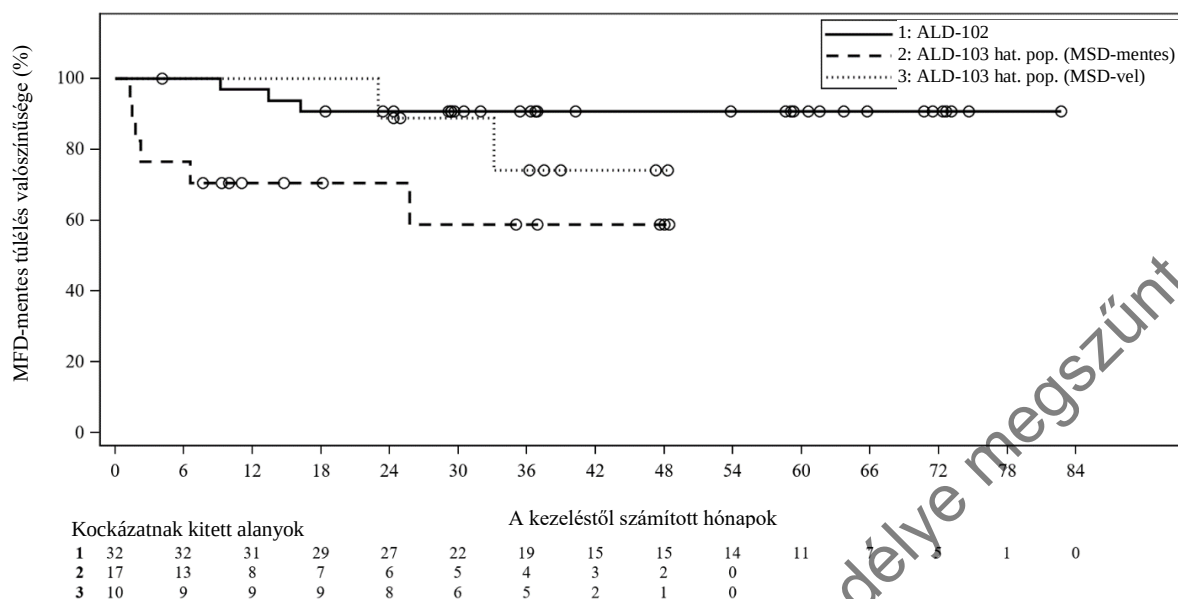
^g Time-to-event (az eseményig eltelt időtartam) Kaplan–Meier-elemzés, figyelembe véve az MFD-t, a rescue sejt kezelést vagy az azt követő allo-HSCT-t

^h Time-to-event Kaplan–Meier-elemzés, csak a haláleseteket figyelembe véve

MSD = kompatibilis testvér donor.

1. ábra

Kaplan–Meier-görbe az MFD-mentes túléléshez az ALD-102 (Skysonával kezelt) és az ALD-103 hatásossági (MSD-mentes vagy MSD) populáció között



A neurológiai funkció pontszámát (neurologic function score, NFS) másodlagos végpontként használták a neurológiai funkció 15 területének értékeléséhez; a maximális összpontszáma 25 volt. A 0 pontszám azt jelzi, hogy a neurológiai funkció értékelt területein nincs rendellenesség. Kiinduláskor a betegeknek NFS ≤ 1 értékkel kellett rendelkezniük. Az ALD-102 vizsgálatban 28 értékelhető betegből 26-nál a 24. hónapig legfeljebb 1 volt az NFS, és ezek közül 24 betegnél nem következett be változás az NFS-ben, ami a neurológiai funkció fennmaradását mutatja, a betegek többségénél. Az ALD-102 a legtöbb betegénél normál határértékek belül (100 ± 15 pont) maradt a kognitív funkció (IQ, beleértve az IQ-alpontszámait is), kismértékű hanyatlással, ami a 24. hónapra stabilizálódott. A betegek egy kisszámú alcsoportjánál, akiknek a kiindulási Loes-pontszáma magas volt, kevésbé kedvező kimeneteleket mértek.

Az elsődleges biztonságossági végpont, azon értékelhető betegek aránya, akiknél akut ($\geq$ II. fokozatú), vagy krónikus graft vs. host betegség (GVHD) jelentkezett az ALD-102 vs. ALD-103 vizsgálatban a 24. hónapra 0 vs 52% volt. Az összes akut ($\geq$ II. fokozatú) vagy krónikus GVHD-t tapasztaló beteg aránya az ALD-102/ALD-104, illetve az ALD-103 vizsgálatokban az 5. táblázatban található.

5. táblázat: Graft versus host betegség

	Skysonával kezelt		Allo-HSCT
	ALD-102 (n = 32)	ALD-102/104 (n = 51)	ALD-103 biztonságossági populáció (n = 59)
Akut ($\geq$II. fokozatú) GVHD vagy krónikus GVHD			
n % [95%-os CI]	0 0% [0, 10,9]	0 0% [0,0, 7,0]	26 44,1% [31,2, 57,6]
Akut ($\geq$II. fokozatú) GVHD			
n % [95%-os CI]	0 0% [0, 10,9]	0 0% [0,0, 7,0]	15 25,4% [15,0 38,4]
Krónikus GVHD a 24. hónapra			

n	0	0	14
%	0%	0%	23,7%
[95%-os CI]	[0, 10,9]	[0.0, 7.0]	[13,6, 36,6]

^a Az ALD-103 vizsgálatban megfigyelték alapján, feltételezzük, hogy egyik kategóriában sem történt GVHD

A neutrofil megtapadást másodlagos végpontként monitorozták, és úgy határozták meg, mint 3 egymást követő abszolút neutrofilszám (ANC) ≥ 500 sejt/ μ l elérése a különböző napokon a 43. napig a Skysona-infúzió után. vizsgálatok A klinikai vizsgálatok során a neutrofilek megtapadása a Skysona-infúzió után a medián (min., max.) 13. napján (11, 41) történt (lásd a 4.4. pontban) az értékelhető betegeknél (N = 32, ALD-102; N = 17, ALD-104, összehasonlítva az ALD-103 (N = 53) 17. napjával (12, 36)).

Az ALD-103 vizsgálat 10/59 (16,9%) betegéhez képest az ALD- 102/ALD-104 (N = 51) vizsgálatokban a betegeknél elsődleges vagy másodlagos sikertelen neutrofil megtapadást nem észleltek.

A vérlemezkek megtapadását másodlagos végpontként monitorozták, és úgy határozták meg, hogy három egymást követő $\geq 20 \times 10^9/l$ vérlemezkeszám a Skysona-infúzió után különböző napokon úgy, hogy 7 napig közvetlenül az értékelési időszak előtt és alatt nem adtak vérlemezke-transzfúziót. A klinikai vizsgálatokban, a vérlemezke-megtapadás mediánja (min, max) a 32. napon (14, 108) volt (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104), az ALD-103 (N = 47) vizsgálat 26. napjához (13, 67) viszonyítva.

Egyetlen betegnél sem tapasztaltak transzplantációval összefüggő mortalitást (transplantation-related mortality, TRM), egy másodlagos végpontot, 100 nappal vagy 365 nappal az ALD- 102 és ALD 104 transzplantációja után. Ezzel szemben 2/59 (3,4%) beteg tapasztalt TRM-et 100 nappal és 8/59 (13,6%) beteg tapasztalt TRM-et 365 nappal a transzplantáció után az ALD- 103 biztonságossági populációban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A transzdukcióhoz használt Lenti-D LVV farmakológiáját, toxikológiáját és genotoxicitását *in vitro* és *in vivo* módon értékelték. Egy *in vitro* immortalizációs vizsgálatban a Lenti-D LVV-transzdukált egér csontvelősejtek a pozitív kontrollvektorokhoz képest erősen csökkent mutagén potenciált mutattak. A transzplantáció előtti Lenti-D LVV-transzdukált humán CD34⁺ HSC-k behelyezési helyén végzett elemzése igazolta a várt öninaktiválódó LVV integrációs profilt, anélkül, hogy dúsulás következett volna be a rákhoz kapcsolódó génekbe vagy azok közelébe behelyezve.

A mobilizált perifériás vér Lenti-D LVV-transzdukált CD34⁺ HSC-inek kulcsfontosságú, GLP-szerű kombinált toxicitási, genotoxicitási és bioelozslási vizsgálatát mieloablált immunhiányos egereknél végezték. A Lenti-D LVV integrációhoz kapcsolódó toxicitásra, genotoxicitásra (onkogén mutációt eredményező inszerció mutagenézis) vagy onkogenézisre (tumorigenitás) nem volt bizonyíték. A transzplantáció utáni csontvelő integrációs helyén végzett elemzés nem mutatott előnyös integrációt rákhoz kapcsolódó gének közelségében vagy azokon belül. A mieloablált, immunhiányos egereknek adott Lenti-D LVV-transzdukált humán CD34⁺ HSC-kkel végzett további vizsgálat humán eredetű mikrogliális sejteknél az agyszövetekben való megtapadást mutatta ki toxicitás vagy tumorigenitás nélkül.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Cryostor CS5

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 hónap

Kiolvasztás után: maximálisan 4 óra szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C).

6.4 Különleges tárolási előírások

Folyékony nitrogén gőzfázisában, $\leq -140^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó a kiolvasztásig és alkalmazásig.

Tartsa az infúziós zsák(ok)at a fémkazettá(k)ban.

Ne fagyassza vissza kiolvasztás után.

A gyógyszerkészítmény kiolvasztás utáni tárolási hőmérséklete a 6.3. pontban található.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Körülbelül 20 ml fluor-etilén-propilén infúziós zsák(ok)ban, amelyek mindegyike egy átlátszó zsákba van csomagolva egy fémkazetta belsejében.

A Skysonát a gyártótól az infúziós központ raktárába egy krioszállító dobozban szállítják, amely több fémkazettát tartalmazhat egyetlen beteg számára. Minden fémkazetta egy infúziós zsákot tartalmaz Skysonával. A gyógyszerkészítmény egyazon tétele egy vagy két 20 ml-es zsákba csomagolható, a benne lévő sejtek össz-számának függvényében. Egyazon betegnél akár több tétel is alkalmazható egyetlen adag gyanánt.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A besugárzás a termék inaktiválásához vezethet.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

- Ez a gyógyszerkészítmény genetikailag módosított emberi vérsejteket tartalmaz. A Skysonát kezelő egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő viselése) a fertőző betegségek lehetséges átvitelének elkerülése érdekében.
- Az infúziós zsák(oka)t tartsa a fémkazettá(k)ban, és folyékony nitrogén gőzfázisában $\leq -140^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és beadásra.

Az infúzió előkészítése

- Vegye ki a fémkazettát a folyékony nitrogénes tárolóból, és vegye ki az összes infúziós zsákot a fémkazettából.
- Ellenőrizze, hogy Skysona van-e az infúziós zsák(ok)ra nyomtatva.
- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Skysona-infúziós zsák(ok)on és a tétel betegtájékoztatóján található egyedi betegazonosító adatokkal. A Skysona kizárólag autológ

használatra alkalmas. Ne adja be a Skysonát, ha az infúziós zsákon található betegspecifikus címke adatai nem egyeznek meg a tervezett beteggel.

- Ellenőrizze, hogy megfelelő számú infúziós zsákkal rendelkezik-e, és ellenőrizzen minden egyes infúziós zsákot, hogy a felhasználhatóság dátuma a mellékeltétel betegtájékoztatóján található időn belüli-e.
- Mindegyik infúziós zsákot meg kell vizsgálni, hogy ép-e a kiolvasztás és infúzió beadása előtt. Ha egy infúziós zsák sérült, kövesse a humán eredetű anyagok hulladékainak ártalmatlanítására vonatkozó helyi előírásokat és azonnal forduljon a bluebird biohoz.

Kiolvasztás

- Ha egynél több infúziós zsák van, olvasszon ki és adjon be minden egyes infúziós zsákot teljesen, mielőtt kiolvasztaná a következő zsákot és elkezdené annak a beadását.
- Ne vegyen mintát, ne változtassa meg, ne sugárkezelje és fagyassza le újra a gyógyszerkészítményt.
- Olvassza ki a Skysonát 37 °C-on vízfürdőben vagy száraz fürdőben. Az egyes infúziós zsákok kiolvasztása körülbelül 2-4 percet vesz igénybe. Ne olvassza túl sokáig a gyógyszerkészítményt. Ne hagyja a gyógyszerkészítményt felügyelet nélkül, és ne merítse a víz alá az infúziós csatlakozókat a vízfürdőben.
- A kiolvasztást követően az infúziós zsák masszírozásával óvatosan keverje össze a gyógyszerkészítményt, amíg az összes tartalom egyenletesen el nem oszlik.

Beadás

- Nyissa ki az infúziós tasak steril csatlakozóját úgy, hogy lehúzza a védőcsomagolást, amely lefedi a portot.
- Nyissa ki a gyógyszerkészítmény infúziós zsákját, és indítsa el az infúziót a beadás helyén a sejtterápiás készítmények beadására vonatkozó szokásos eljárások szerint. Ne használjon vezetékbe épített vérsűrítőt vagy infúziós pumpát.
- A Skysona infúziós beadása a lehető leghamarabb kell, hogy történjen, tárolni pedig legfeljebb 4 órát lehet a kiolvasztás után, szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C).
- Az egyes Skysona infúziós zsákokat intravénás infúzióban, 60 percnél rövidebb idő alatt kell beadni.
- Az infúziós zsákban és az ahhoz kapcsolódó csövekben maradó összes Skysonát öblítse át legalább 50 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekciós nátrium-kloridoldattal, hogy a lehető legtöbb sejtet bejuttassák a betegbe.

A gyógyszerkészítmény ártalmatlanításával kapcsolatos óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszereket és minden olyan anyagot, amely a Skysonával érintkezett (szilárd és folyékony hulladék), az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően, potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

Véletlenszerű expozíció

A Skysonának való véletlenszerű expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek értelmében kell eljárni, beleértve az érintett bőrfelület öblítését és a szennyeződött ruházat lecserélését. A Skysonával potenciálisan érintkezett munkafelületeket és anyagokat alkalmas fertőtlenítőszerrel szennyeződésmentesíteni szükséges.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1563/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

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

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

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NÉMETORSZÁG

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

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NÉMETORSZÁG

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2. pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Skysonát forgalomba hoznák az egyes tagállamokban, a forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) köteles megállapodni a nemzeti illetékes hatósággal a képzési anyag és annak végrehajtási terve tartalmi és formai elemeiről, beleértve a tájékoztatási médiumokat, az információterjesztési módozatokat, valamint a program egyéb szempontjait.

Az oktatóanyag célja, hogy további tájékoztatást nyújtson a Skysona használatáról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol forgalomba hozzák a Skysonát, az összes egészségügyi szakember (HPC) és beteg/szülő/gondozó, akik várhatóan felírja, kiadja, illetve alkalmazza a Skysonát, hozzáférjen a következő oktatóanyagokhoz:

- Oktatási anyag orvosok részére
- Betegtájékoztató csomag

Az orvosi oktatóanyagnak tartalmazni kell:

- Alkalmazási előírás
- Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára
- Tájékoztató a kezeléssel és az alkalmazás módja

- **Az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatónak az alábbi főbb pontokat kell tartalmaznia:**

- Figyelembe kell venni a mobilizációhoz és a kondicionáláshoz alkalmazott szerek figyelmeztetéseit és óvintézkedéseit.
- A Skysona-kezelés a klinikai vizsgálatokban hosszas citopéniákkal/páncitopéniával társult. Nem észlelték korrelációt a hosszas citopéniák/páncitopénia és vérzéses, illetve fertőzőes súlyos nemkívánatos események között. A vérképet a Skysona-infúzió után ellenőrizni kell, a betegeket pedig nyomon kell követni, hogy nem következik-e be vérzés és fertőzés.
- A Skysona-kezelés összefügg az inszerciós onkogenézissel (pl. mielodiszplázia, leukémia, limfóma) esetleges kockázatával. Minden beteget tájékoztatni kell a leukémia vagy limfóma jeleiről, és utasítani kell, hogy azonnal orvoshoz kell fordulniuk, ha ezek a jelek jelen vannak. Minden beteget legalább évente ellenőrizni kell, beleértve a teljes vérképet a mielodiszplázia, leukémia vagy limfóma monitorozása céljából.
- A Skysona előállításához szükséges aferézisminta elfogadásához negatív HIV szerológiai vizsgálatra van szükség.
- A genterápiára adott válasz hiányának vagy elvesztésének potenciális kockázata a betegség jeleinek és tüneteinek visszatéréséhez vezethet.
- A Skysona-kezelés a neutrofil átültetés sikertelenségének rövid távú potenciális kockázatával társul, amelyet a rescue sejtek beadásával kell kezelni.
- A Skysona-kezelés a vérlemezke-átültetés sikertelenségének kockázatával társul, amely kiegészítő kezelést igényelhet.
- Szükséges elmagyarázni, hogy a betegek biztosan megértsék:
 - a Skysona-kezelés lehetséges kockázatai
 - a vérzés és fertőzés jelei és tünetei, és milyen intézkedéseket kell tenni
 - a mielodiszplázia, leukémia és limfóma jelei és milyen intézkedéseket kell tenni
 - az éves ellenőrzés fontossága, ideértve az évente legalább egyszer elvégzendő teljes vérképelemzést
 - a beteg/szülő/gondozói útmutató tartalma
 - a betegfigyelmeztető kártyát mindig magánál kell tartania, és meg kell mutatnia minden egészségügyi szakembernek
 - bevonás a REG-502-es nyilvántartási vizsgálatba.
- A REG-502-es nyilvántartási vizsgálat hatóköre és a betegek bevonásának módja.

- **Az egészségügyi szakemberek számára készült, a kezelésről és az alkalmazás módjáról szóló tájékoztatónak** az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
 - Tájékoztatás a Skysona átvételéről és tárolásáról, valamint a Skysona ellenőrzésének módjáról az alkalmazás előtt.
 - A Skysona kiolvasztásával és alkalmazásával kapcsolatos információk.
 - A védőfelszerelésre és a kiömlés kezelésére vonatkozó információk.

A betegeknek szóló tájékoztató anyagnak tartalmaznia kell:

- Betegtájékoztató
- A beteg/szülő/gondozó útmutatója
- Betegfigyelmeztető kártya
- **A beteg/szülő/gondozó útmutatójának** az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:
 - A Skysona-kezelés összefügg a hosszas citopéniák/páncitopénia kockázatával, ami a fertőzés és/vagy vérzés esélyét növelheti. A vérzés és fertőzések jelei és tünetei, és annak szükségessége, hogy orvoshoz forduljanak.
 - A Skysona-kezelés összefügg a rosszindulatú daganat (pl. mielodiszplázia, leukémia, limfóma) esetleges kialakulásának kockázatával. Mielodiszplázia, leukémia vagy limfóma jelei, és sürgős orvosi ellátás szükségessége, ha ezeket a jeleket észlelik.
 - Az éves ellenőrzés és a legalább évente végzett teljes vérkép-elemzés fontossága.
 - Betegfigyelmeztető kártya és annak szükségessége, hogy a beteg magánál tartsa, és tájékoztassa a kezelő egészségügyi szakembert arról, hogy Skysona-kezelésben részesült.
 - A Skysona-kezelés a vérlemezke-átültetés sikertelenségének kockázatával társul, amely kezelést igényelhet.
 - A génterápiára adott válasz hiányának vagy elvesztésének potenciális kockázata az agyi adrenoleukodiszfunkció jeleinek és tüneteinek visszatéréséhez vezethet.
 - Bevonás a REG-502-es nyilvántartási vizsgálatba.
- **A Betegfigyelmeztető kártyának** az alábbi fő tudnivalókat kell tartalmaznia:
 - Információ a hosszas citopéniák/páncitopénia kockázatáról és/vagy a fertőzés és vérzés előfordulásának lehetőségéről.
 - Megállapítja, hogy a beteget génterápiával kezelték, és nem adhat vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket.
 - Nyilatkozat arról, hogy a beteget Skysonával kezelték, beleértve a gyártási számot és a kezelés dátumát (dátumait).
 - A nemkívánatos események jelentésének részletei.
 - Tájékoztató bizonyos kereskedelmi HIV-tesztek lehetséges hamis pozitivitásáról a Skysona miatt.
 - Az éves ellenőrzések fontosságára és a legalább évente végzendő teljes vérkép-elemzésre vonatkozó nyilatkozat.
 - Elérhetőségi adatok, ahol a beteg vagy a HCP további információkat kaphat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Skysonát forgalomba hozzák, felállít egy rendszert, amely a rutinszerű kockázatcsökkentő intézkedésekkel biztosítja a Skysona forgalmazásának szabályozását. A termék felírása, gyártása, kiadása és használata előtt a következő követelményeket kell teljesíteni:

- A Skysona csak azokon a bluebird biológiailag minősített kezelési központokon (QTC-ken) keresztül lesz elérhető, melyek bizonyítható eljárásokkal és minőségi megállapodásokkal rendelkeznek a beteg sejtjei és a gyártott gyógyszerkészítmény nyomon követhetőségének biztosítása érdekében a kezelést végző kórház és a gyártóhely között. A nyomonkövetési rendszer, azaz a Szolgáltatási portál „élesítése” a donor sejtek aferézis eljárás során történő begyűjtése előtt történik az egyes betegek specifikus azonosító számkészletével. Ezeket a számokat a QTC a vizsgálóhelyi nyilvántartásban és a beteg orvosi nyilvántartásában

dokumentálja. Ezen túlmenően, az azonosító számokat a bluebird bio és a gyógyszerkészítmény gyártója is dokumentálja és nyomon követi azokban a nyilvántartásokban, amelyek az autológ sejteket és a munkamenet nyomomonkövethetőségére használt rendszert kísérik.

- A kezelési központ minősítési eljárásához tartozik a kórház egészségügyi szakembereinek a Skysona megrendelését, az azzal való gazdálkodást, a felhasználást, valamint az Alkalmazási előírást (SmPC) magában foglaló kötelező képzése. A betegek Skysona-kezelésbe történő bevonásának folyamatát a Szolgáltatási portál támogatja, és kiterjed az Alkalmazási előírás (SmPC) szerinti, vagy „egyéb felhasználás” jelölésének kiválasztására is, ami a nem előírászerű felhasználás szándékára hívja fel a figyelmet. Ha a Szolgáltatási portál rendszerében „egyéb felhasználás” van kiválasztva, a megrendelési eljárás leáll, és konzultáció veszi kezdetét a bluebird bio orvosi csapatával, így a nem előírászerű használat kockázata minimálisra csökkenthető.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

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

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A Skysona hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése és kontextusba helyezése érdekében az agyi adrenoleukodiszfóriában (CALD) szenvedő betegeknél a forgalomba hozatali engedély jogosultjának le kell folytatnia és be kell nyújtania a CALD-ben szenvedő, Skysona készítménnyel vagy allogén hematopoietikus őssejt-transzplantációval (allo-HSCT) kezelt betegek prospektív megfigyeléses vizsgálatának (REG-502) eredményeit a protokollban meghatározottak szerint (Stargazer).	Időközi jelentések beküldendőek az RMP-nek megfelelően Végző jelentés: 2042
A Skysona hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának értékelése érdekében agyi adrenoleukodiszfóriában (CALD) szenvedő betegeknél a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az LTF-304 vizsgálat végső eredményeit.	Időközi jelentések beküldendőek az RMP-nek megfelelően. Végző jelentés: 2037

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK - FÉMKAZETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Skysona 2–30 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
elivaldogén-autotemcel (az *ABCD1*-gént kódoló CD34⁺-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ CD34⁺ sejtűsített populáció, amely hematopoietikus őssejteket tartalmaz, amelyeket a humán adrenoleukodisztróf fehérje (ALDP) *ABCD1* komplementer dezoxiribonukleinsavát kódoló lentivirális vektorral transzdukáltak.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Cryostor CS5-öt is tartalmaz (nátriumot tartalmaz).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

Körülbelül 20 ml

Lásd: Tétel információs lap az infúziós zsákok és CD34⁺ sejt/ttkg adott betegre vonatkozó értékeiért.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Folyékony nitrogén gőzfázisában, ≤ -140 °C-on tárolandó a kiolvasztásig és alkalmazásig. Tartsa az infúziós zsák(ok)at a fémkazettá(k)ban. Ha egyszer kiolvadt, ne fagyassza le újra. Kiolvasztás utáni tárolhatóság: maximálisan 4 óra szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C)

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

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1563/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

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

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

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

Skysona $2-30 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
elivaldogén-autotemcel (az *ABCD1*-gént kódoló CD34⁺-sejtek)
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
Kiolvasztás utáni tárolhatóság: maximálisan 4 óra szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C)

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

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

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Körülbelül 20 ml sejt diszperzió zsákonként.
Lásd: Tétel információs lap az infúziós zsákok és CD34⁺ sejt/ttkg adott betegre vonatkozó értékeiért.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Skysona 2–30 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
elivaldogén-autotemcel (az *ABCD1*-gént kódoló CD34⁺-sejtek)
Intravénás alkalmazás

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Skysona egy autológ CD34⁺ sejtűsített populáció, amely hematopoietikus őssejteket tartalmaz, amelyeket a humán adrenoleukodisztróf fehérje (ALDP) *ABCD1* komplementer dezoxiribonukleinsavát kódoló lentivirális vektorral transzdukáltak.

3. DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJAI

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Név (vezeték-, utónév):
Születési dátum (NN/HH/ÉÉÉÉ):
Testtömeg az első mintavételkor (ttkg):
Betegazonosító:

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

A SZÁLLÍTOTT TÉTEL(EK) ADATAI

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

Gyártási szám / COI azonosító	DIN (Sorolja fel az összes mintavételt)	Az infúziós zsákok száma	Zsákazo nosító (Sorolja fel mindegyik infúziós zsákot)	Erősség (× 10 ⁶ sejt/ml)	CD34+ sejtek (× 10 ⁶ CD34+ sejtek)	Felhasználha tó (NN/HH/ÉÉ ÉÉ)

5. A GYÓGYSZER ADAGJA

Az infúziós zsákok összes száma: —

Dózis: {N,N} × 10⁶ CD34⁺ sejt/ttkg

A Skysona ajánlott legkisebb adagja 5,0 × 10⁶ CD34⁺ sejt/ttkg. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 38,2 × 10⁶ CD34⁺ sejt/ttkgdózist adtak be.

6. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

ŐRIZZE MEG EZT A DOKUMENTUMOT, ÉS KÉSZÍTSE ELŐ, HOGY A SKYSONA-INFÚZIÓ ALKALMAZÁSAKOR ELÉRHETŐ LEGYEN.

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

7. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

TÁROLÁSI ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁSOK

Folyékony nitrogén gőzfázisában, ≤ -140°C-on tárolandó a kiolvasztásig és alkalmazásig. Tartsa az infúziós zsák(ok)at a fémkazettá(k)ban.

Kiolvasztás utáni tárolhatóság: maximálisan 4 óra szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C)

Ha egyszer kiolvadt, ne fagyassza le újra.

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

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot az emberi eredetű anyagok hulladékai kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell ártalmatlanítani.

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA ÉS SZÁMA

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

10. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1563/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg vagy gondozó számára

Skysona 2–30 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
elivaldogén-autotemcel (ABCD1 gént kódoló autológ CD34⁺ sejtek)

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

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél/gyermekeénél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a kezelőorvoshoz vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvost vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontban.
- A kezelőorvostól, vagy a gondozást végző egészségügyi szakembertől, kap majd egy Betegfigyelmeztető kártyát, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyeket a Skysona-kezeléséről tudnia kell. Olvassa el figyelmesen, és kövesse a rajta található utasításokat.
- Mindig tartsa magánál a Betegfigyelmeztető kártyáját és mutassa meg az orvosnak vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek, amikor felkeresi a rendelőt, vagy ha kórházba kerül.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Skysona és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Skysona Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan készítik és adják be a Skysonát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Skysonát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Skysona az agyi adrenoleukodisztrófiának (CALD) nevezett súlyos genetikai betegség kezelésére szolgál 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

A CALD-ben szenvedőknek megváltozott az a génje, amely egy adrenoleukodisztrófia-fehérjének (ALDP) nevezett fehérjét termel. A CALD-ben szenvedőknek vagy nem tudja előállítani a szervezetük ezt az adrenoleukodisztrófiás fehérjét, vagy olyan fehérjével rendelkeznek, amely nem működik jól. Ez nagyon hosszú láncú zsírsavak felhalmozódásához vezet a szervezetben, különösen az agyban. Ezek a zsírsavak súlyosan károsítják az agysejteket. Kezelés hiányában ez a károsodás látási, hallási, beszédbeli, járási és/vagy gondolkodási nehézségekhez, és valószínűleg elhalálozáshoz is vezethet.

A Skysona olyan típusú gyógyszer, amelyet génterápiának neveznek. Ez kifejezetten az adott beteg számára készült, a beteg saját véréből származó őssejtjeinek felhasználásával

Az őssejteknek nevezett sejteket a véreből gyűjtik be. Ezeket aztán laboratóriumban módosítják úgy, hogy működő gént ültetnek be az ALDP előállításához. Amikor Ön/gyermeke Skysonát kap, amely ezekből a módosított sejtekből áll, a sejtek megkezdik az ALDP termelését, amelyek aztán lebontják a nagyon hosszú láncú zsírsavakat. Ez várhatóan lelassítja a betegség előrehaladását.

A Skysonát infúzióval adják be (intravénásan) a vénába. További információt arról, hogy mi történik a kezelés előtt és során a 3. pontban talál: Hogyan készítik és adják be a Skysonát?

2. Tudnivalók a Skysona Önnél vagy gyermekénél történő alkalmazása előtt

Nem szabad a Skysonát Önnél vagy gyermekénél alkalmazni, ha Ön vagy gyermeke:

- allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely összetevőjére
- allergiás a gyógyszer bármely összetevőjére, amelyet gyermeke a Skysona-kezelés előtt kap majd (lásd a 3. pontban)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Az olyan sejtalapú gyógyszerkészítményekre, mint a Skysonára vonatkozó információkat a kórház 30 évig köteles megőrizni. Az Önről vagy gyermekéről megőrzött információ a gyermeke neve és az általa kapott Skysona gyártási száma lesz.
- A Skysona az Ön vagy gyermeke saját őssejtjeiből készül, és csakis Önnél vagy az Ön gyermekénél alkalmazható.
- A Skysona egyik összetevője, a dimetil-szulfoxid (DMSO) allergiás reakciót okozhat, ezért a kezelőorvosnak vagy egészségügyi szakembernek különös figyelmet kell fordítania az infúzió után a reakció bármilyen jelére vagy tünetére.

A Skysona-kezelés előtt az orvos:

- megvizsgálja a vesét és májat;
- humán immundeficiencia vírus (HIV) vizsgálatot végez;
- megbeszéli a kondicionáló gyógyszer lehetséges hatásait a termékenységre (lásd a 4. pont „Termékenység férfiaknál és nőknél”).
- előkészíti az őssejt kivételére (mobilizáció), majd eltávolítja a sejteket gyermeke Skysona beadására kész csontvelőjéből (kondicionálás). Erre, illetve többek között az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásaira vonatkozó további információkért lásd 3. és 4. pont.

A Skysona-kezelés után

- A vérkép-értékek alacsony szinten maradhatnak a kondicionálás és a Skysona-kezelés után több mint 2 hónapig. Ebben az időszakban vérzés és fertőzés kockázatának lehet kitéve. Gyermekeének orvosa vérvizsgálatok segítségével nyomon követi a változást, és értesíti önt, amint gyermeke vérkép-értékei visszatérnek a biztonságos szintre.
- Ha a Skysona alkalmazása utáni első 3 hónapban vérátömlesztésre van szüksége, akkor a vértermékeket be kell sugározni. Ez azt jelenti, hogy a limfocitának nevezett bizonyos fehérvérsejtek számát csökkentik a transzfúzióra adott válaszreakció kockázatának minimalizálása érdekében.
- Miután Skysonával kezelték, a jövőben nem adhat vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket. Ez azért van, mert a Skysona egy génterápiás gyógyszer.
- Ha új gént adnak a vér őssejtjeihez, az elméletileg vérrákot (mielodiszpláziát, leukémiát és limfómát) okozhat. A kezelés után orvosa legalább évente nyomon követi Önt, vérvizsgálatot is végeztet legalább 15 éven át, és ellenőrizni fogja, hogy nem látható-e a vérrák bármely jele. Értesítse a kezelőorvost, amennyiben belázasodik, a szokásosnál fáradtabb, diéta nélkül csökken a testsúlya, vagy gyakran előforduló orrvérzést, vérzést vagy véraláfutásokat tapasztal.

- A Skysona a HIV vírus bizonyos részeit felhasználva készül, amelyeket módosítottak, hogy ne okozzanak HIV-fertőzést. A vírus arra szolgál, hogy a működő gént bejuttassák gyermeke vérének őssejtjeibe.
- Bár ez a gyógyszer nem ad át HIV-fertőzést, a Skysona előfordulása a vérben hamis pozitív HIV-eredményt okozhat néhány olyan HIV-teszt esetében, amelyek a HIV azon darabját ismerik fel, amelyet a Skysona készítésére használtak. Ha a kezelés után pozitív lesz a beteg HIV-tesztje, forduljon a kezelőorvoshoz vagy ápolóhoz.

Ha a Skysona kezelés nem végrehajtható, illetve sikertelen

A Skysona beadása előtt Ön vagy gyermeke kondicionáló gyógyszert fog kapni, hogy eltávolítsák a sejteket a meglévő csontvelőből.

Ha a Skysonát nem lehet a kondicionáló gyógyszer után beadni, vagy ha a módosított őssejteket nem fogadja be a szervezete (nincs megtapadás), akkor a kezelőorvosa beadhatja a saját eredeti vérőssejtjei infúzióját, amelyeket a kezelés megkezdése előtt vettek le és tároltak (lásd még a 3. fejezet, Hogyan készítik és adják be a Skysonát). Ha Ön vagy gyermeke az eredeti sejtjeit visszakapja, az semmilyen kezelési előnnyel nem jár a számára.

Egyéb gyógyszerek és a Skysona

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Skysona-infúzió után ne szedjen HIV-fertőzésre szedett gyógyszereket legalább egy hónappal a mobilizációs gyógyszerek alkalmazása előtt (lásd még a 3. pontot, Hogyan készítik és adják be a Skysonát). Ha ilyen gyógyszerre van szükség, az eljárást elhalasztják.

A Skysona-kezelést előkészítő kondicionáló gyógyszer alkalmazása előtti 6 hétben nem ajánlott **élő vakcinát**, és a kezelés után sem mindaddig, amíg az immunrendszer (szervezetének védőrendszere) helyre nem áll. Beszéljen az orvossal, ha bármilyen védőoltásra van szüksége.

Fogamzásgátlás, terhesség, szoptatás és termékenység

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek és férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a vér-őssejtek begyűjtése előtt kezdve, a Skysona-beadását követően legalább 6 hónapig. A hatékony fogamzásgátló módszerek közé tartozik a méhen belüli eszköz vagy a szájon át szedhető fogamzásgátlók és az óvszer. Olvassa el a betegtájékoztatót a kondicionáló gyógyszerrel kapcsolatos fogamzásgátlási információkról.

Terhesség

A Skysona adása terhesség alatt ellenjavallt a kondicionáló gyógyszer miatt.

A fogamzóképes korú nőknél terhességi tesztet végeznek a mobilizáció megkezdése előtt, mielőtt beadnák a kondicionáló gyógyszert és a Skysona-kezelés előtt, a terhesség kizárása érdekében. Ha Ön nő és teherbe esik Skysona-kezelés után, fel kell keresnie a kezelőorvosát.

A Skysonából hozzáadott gént nem adódik tovább a magzatnak és a még meg nem született gyermekénél továbbra is fennáll az eredeti *ABCD1* gén öröklődésének kockázata, amely ha hiányzik vagy nem aktív, adrenoleukodisztrófiát okoz.

Szoptatás

A Skysona szoptatás alatt nem adható. Nem ismert, hogy a Skysona hatóanyagai átkerülnek-e az anyatejbe.

Termékenység férfiak és nők esetében

Lehet, hogy a kondicionáló gyógyszer után már nem tud gyermeket nemzeni. Ha nemzőképessége aggasztja, beszéljen gyermeke orvosával a kezelés előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Skysona nincs hatással a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A mobilizációs és kondicionáló gyógyszerek azonban szédülést és kimerültséget okozhatnak. Kerülnie kell az egyensúlyozást igénylő tevékenységeket (például kerékpározást vagy gördeszkázást), illetve a gépjárművezetést és gépek kezelését, ha szédül, fáradt vagy rosszul érzi magát.

A Skysona nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 391–1564 mg nátriumot (az asztali só / konyhasó fő összetevője) tartalmaz dózisonként. Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 20–78%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan készítik és adják be a Skysonát?

A Skysona-kezelés előtt kb. 2 hónappal Önnek vagy gyermekének olyan gyógyszereket adnak, amelyek a vér-összetevőit a csontvelőből a véráramba viszik (mobilizáció). Ezután a vér-összetevőket egy olyan géppel lehet begyűjteni, amely elválasztja a vérkomponenseket (aferézis gép). Egynél több alkalomra is szükség lehet ahhoz, hogy elegendő vér-összetevőt gyűjtsenek mind a Skysona előállításához, mind tartalék sejtekként történő tároláshoz, ha a Skysona nem adható be, vagy nem működik.

Hogyan adják be Önnek vagy gyermekének a Skysonát?

A Skysonát infúzió formájában adják be a vénába, rendszerint központi vénás katéteren keresztül. Kizárólag szakosodott kórházban és csak olyan orvos adhatja be, aki jártas a CALD-s betegek kezelésében, a csontvelő-transzplantációban, valamint a génterápiás gyógyszerek használatában. A Skysona egyszeri kezelés. Ismételten nem adják be. Amennyiben a kezelés sikertelen, vissza kell jönnie a kezelési centrumba, ahol egy transzfúziót kap az eredeti helyettesítő összetevőiből. Ezek a sejtek nem tartalmaznak gyógyszert, így a CALD betegsége nem lesz kezelve.

Mikor	Mi történik	Miért
Körülbelül 2 hónappal a Skysona-infúzió előtt	Mobilizációs gyógyszert adnak	A vér-összetevők átvitele gyermeke csontvelőjéből a véráramba.
Körülbelül 2 hónappal a Skysona-infúzió előtt	A vér-összetevőket begyűjtik	A Skysona előállításához, és hogy szükség esetén helyettesítő sejtekként tárolják.
Legalább 6 nappal a Skysona-infúzió előtt	A kondicionáló gyógyszert kórházban adják	Hogy a csontvelőt előkészítsék a kezeléshez úgy, hogy a csontvelőben sejteket semmisítsenek meg, amelyeket aztán a Skysonában található módosított sejtekkel helyettesítenek.
Skysona-kezelés kezdete	A Skysonát infúzióval adják be a vénába. Ez egy kórházban történik, és minden infúziós zsák esetében kevesebb mint 60 percig tart. A zsákok száma betegenként változik.	Az ALDP gént tartalmazó vér-összetevők hozzáadása csontvelőjéhez.
A Skysona-infúzió után	Ön vagy gyermeke körülbelül 3–6 hétig marad a kórházban	Hogy felgyógyuljon és megfigyelés alatt tarthassák, amíg orvosa meggyőződik arról, hogy biztonságos a kórház elhagyása.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Néhány mellékhatás a mobilizáló gyógyszerhez és a vér-összetek begyűjtéséhez, vagy a csontvelő Skysona-kezelésre történő előkészítéséhez használt kondicionáló gyógyszerhez kapcsolódik. Beszéljen gyermeke orvosával a mobilizációs gyógyszerek és a kondicionáló gyógyszer lehetséges mellékhatásairól. Olvassa el a gyógyszerek betegtájékoztatóit is.

Azonnal értesítse a kezelőorvost vagy az ápolót, ha a kezelés után Önnél vagy gyermekénél az alábbi mellékhatások valamelyikét észleli. A mellékhatások általában a kezelés után az első néhány napban és hétben jelentkeznek, de sokkal később is kialakulhatnak.

Mobilizáció és a vér-összetek begyűjtése

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthetnek)

- alacsony káliumszint a vérképben

Gyakori mellékhatások (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- alacsony vérlemezkeszám, ami vérzéshez vezethet
- alacsony vörösvérsejtszám, ami fáradékonysághoz vezethet
- alacsony magnéziumszint a vérképben
- fejfájás
- magas vérnyomás
- émelygés (hányinger), rosszullet (hányás)
- bizsergő érzés a szájban
- viszkető bőr
- csont-, kar- és lábfájdalom

Kondicionáló gyógyszer

Nagyon gyakori mellékhatások (10 emberből több mint 1-et érinthetnek)

- a fehérvérsejtek alacsony szintje, néha lázzal, ami fertőzéshez vezethet
- alacsony vörösvérsejt-szám, ami fáradékonysághoz vezethet
- alacsony vérlemezkeszám, ami vérzést eredményezhet
- láz
- fájdalom a szájban
- orrvérzés
- a magnézium-, a kálium- és a foszfát-szint csökkenése a vérképekben
- májenzimok szintjének emelkedése
- fejfájás
- csökkent étvágy
- gyomorfájás, székrekedés, hasmenés
- émelygés (hányinger), hányás
- haj szokatlan hullása vagy elvékonyodása
- sötét foltok a bőrön
- magas vérnyomás

Gyakori mellékhatások (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- különböző típusú fertőzések a szervezet különböző részeiben, melyet okozhatnak vírusok, baktériumok és gombák. Idetartozhatnak a véráram vagy a vénás katéterek fertőzései, a gasztrointesztinális rendszer fertőzései, fülfertőzés, hüvelyfertőzés, anális gombafertőzés, légúti fertőzés. Ezek olyan tüneteket okozhatnak, mint a forróságérzet (láz), hidegérzet vagy izzadás, köhögés, hasmenés és hányás.

- a mellékvese működésének károsodása, ami veszélyesen alacsony vérnyomást eredményezhet
- alacsony oxigénszint a vérben, műszeres mérés szerint
- az antidiuretikus hormonok magas szintje, ami a szervezet vízvisszatartását eredményezheti
- az emésztőrendszer belső bevonatának gyulladása, amely a szájtól a végbélig terjed
- a végbélnyílás körüli szövet apró berepedése (anális fissúra)
- végbélnyílás gyulladása vagy viszketése
- véres széklet, bőr alatti vérzés által okozott foltok a bőrön, vérzés a szemben, a véralvadási idő meghosszabbodása
- gyomorirritáció
- vizelettartási képesség elvesztése, véres vizelet, kellemetlenség érzése vizeléskor, húgyúti fájdalom
- torokfájás, a száj, a végbél, a pénisz, vagy a nyirokcsomók fájdalma
- lassú vagy gyors szívverés
- szapora légzés
- túlzott verejtékezés
- csökkent antitest-szint a vérvizsgálat alapján
- csökkent nátriumszint a vérvizsgálat alapján
- emelkedett alkalikus foszfatáz-, laktát-dehidrogenáz-szint a vérvizsgálat alapján
- alacsony vércukorszint
- köhögés
- orrfolyás
- a bőr érzékelőképességének csökkenése a lábakban
- száraz, hámló vagy viszkető bőr
- kiütés, pelenkakiütés, herezacskó fájdalma
- önkéntelen mozgás (remegés)
- reflexek gyengülése
- vérlemezke-transzfúzióra adott allergiás reakció
- idegenkedés a gyógyszerek lenyelésétől
- az arc vagy a test duzzanata (ödéma)
- fáradtság, alvászavar
- súlynövekedés vagy -csökkenés

Skysona

Gyakori mellékhatások (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- alacsony fehérvérsejtszám, ami fertőzésekhez vezethet
- alacsony vörösvérsejtszám, ami fáradtságot okozhat
- alacsony vérlemezkeszám, ami vérzéseket okozhat
- vírusfertőzés a húgyhólyagban. Ez olyan tüneteket okozhat, mint a forróságérzet (lázszerű), hidegérzet vagy izzadás, vér a vizeletben, alhasi fájdalom, kisgyermekek esetén hányás.
- hányás

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Skysonát tárolni?

Ez az információ kizárólag egészségügyi szakembereknek szól.

Ez a tájékoztató csak a betegek tájékoztatása érdekében lett kiadva.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső tartályon és az infúziós zsákon feltüntetett felhasználhatósági idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb -140 °C-on tárolandó legfeljebb hat hónapig.

Tartsa az infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban.

Ne fagyassza újra kiolvasztás után.

Ne olvassza ki a terméket, amíg az használatra nem kész. Kiolvasztás után szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) tárolandó, és 4 órán belül felhasználandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Skysona?

- A Skysona hatóanyaga gyermeke saját vér-összetjeiből áll, amelyek az ALDP gén funkcionális példányait tartalmazzák. A koncentráció zsákonként $2-30 \times 10^6$ vér-összet milliliterenként.
- Egyéb összetevő a fagyasztott sejtek tartósítására használt oldat (lásd a 2. pontban, A Skysona nátriumot tartalmaz).

Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán vérsejteket tartalmaz.

Milyen a Skysona külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Skysona színtelen vagy fehér-vörös, fehér vagy rózsaszínű, világossárga és narancssárga árnyalatokat tartalmazó sejt-diszperzió, amely egy vagy több átlátszó infúziós zsákban van, amely mind egy zárt fémtartályban található átlátszó zsákba van csomagolva. A Skysona egy vagy több 20 ml-es zsákba is csomagolható, a benne lévő sejtek össz-számának függvényében. Egy vagy több zsákot is alkalmazhatnak egyetlen dózis gyanánt.

Minden infúziós zsákra és minden fémtartályra rányomtatják a nevét és születési dátumát, valamint a gyermekét betegként azonosító kódolt információkat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

Gyártó

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Németország

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

Deutschland

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

Italia

bluebird bio (Italy) 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/Τηλ/Sími/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

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

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján:
<http://www.ema.europa.eu>. található.

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt**

- Ez a gyógyszerkészítmény genetikailag módosított emberi vesejetekeket tartalmaz. A Skysonát kezelő egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és védőszemüveg viselése) a fertőző betegségek lehetséges átvitelének elkerülése érdekében.
- Az infúziós zsák(oka)t tartsa a fémkazettá(k)ban, és folyékony nitrogén gőzfázisában $\leq -140^{\circ}\text{C}$ -on tárolja, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és beadásra.

Az infúzió előkészítése

- A Skysonát a gyártótól az infúziós központ raktárába egy krioszállító dobozban szállítják, amely több fémkazettát tartalmazhat egyetlen beteg számára. Minden fémkazetta egy infúziós zsákot tartalmaz Skysonával. Egy beteghez több infúziós zsák is tartozhat.
- Vegye ki a fémkazettát a folyékony nitrogénes tárolóból, és vegye ki az infúziós zsákot a fémkazettából.
- Ellenőrizze, hogy Skysona van-e az infúziós zsák(ok)ra nyomtatva.
- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Skysona-infúziós zsák(ok)on és a tétel betegtájékoztatóján található egyedi betegazonosító adatokkal. A Skysona kizárólag autológ használatra készült. Ne adja be a Skysona infúziót, ha az infúziós zsákon található betegspecifikus címkén lévő adatok nem egyeznek a kijelölt beteg adataival.

- Ellenőrizze, hogy megfelelő számú infúziós zsákkal rendelkezik-e, és ellenőrizzen minden egyes infúziós zsákot, hogy a felhasználhatóság dátuma a mellékelt tétel információs lapon található időn belüli-e.
- Minden egyes infúziós zsákot meg kell vizsgálni, hogy ép-e, a kiolvasztás és infúzió beadása előtt. Ha egy infúziós zsák sérült, kövesse az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi előírásokat és azonnal forduljon a bluebird biohoz.

Kiolvasztás

- Ha egynél több infúziós zsákot kap, egyenként olvassza fel és adja be az egyes infúziós zsákokat teljesen, mielőtt a következőt kiolvasztaná.
- Ne vegyen mintát, ne változtassa meg, ne sugárkezelje vagy fagyassza le újra a gyógyszerkészítményt.
- Olvassza ki a Skysonát 37 °C-on vízfürdőn vagy száraz fürdőben. Minden egyes infúziós zsák kiolvasztása kb. 2-4 percig tart.
- Ne olvassza túl sokáig a gyógyszerkészítményt. Ne hagyja a gyógyszerkészítményt felügyelet nélkül, és ne merítse a víz alá az infúziós portokat vízfürdőben.
- A kiolvasztást követően az infúziós zsák masszírozásával óvatosan keverje össze a gyógyszerkészítményt, amíg az összes tartalom egyenletesen el nem oszlik.

Alkalmazás

- Nyissa ki az infúziós zsák steril csatlakozóját úgy, hogy lehúzza a védőcsomagolást, amely lefedi a portot.
- Nyissa ki a gyógyszerkészítményt tartalmazó infúziós zsákot, és indítsa el az infúziót a beadás helyén a sejterápiás készítmények beadására vonatkozó szokásos eljárások szerint. Ne használjon vezetékbe épített vérszűrőt vagy infúziós pumpát.
- Adja be a Skysona-infúziót a lehető leghamarabb és a kiolvasztás után legfeljebb 4 órán át tárolja szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C).
- Az egyes Skysona infúziós zsákokat intravénás infúzióban, 60 percnél rövidebb idő alatt kell beadni.
- Az infúziós zsákban és az ahhoz kapcsolódó csövekben maradó összes Skysonát öblítse át legalább 50 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekciós oldattal, hogy a lehető legtöbb sejtet bejuttassák infúzióban a betegbe.

Óvintézkedések a gyógyszerkészítmény ártalmatlanításához

A fel nem használt és minden olyan anyagot, amely a Skysonával érintkezett (szilárd és folyékony hulladék), az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően, potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

Véletlenszerű expozíció (kitettség)

A Skysonának való véletlenszerű expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek értelmében kell eljárni, beleértve az érintett bőrfelület öblítését és a szennyeződött ruházat lecserélését. A Skysonával potenciálisan érintkezett munkafelületeket és anyagokat alkalmas fertőtlenítőszerrel szennyeződésmentesíteni szükséges.