

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Skysona $2-30 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Skysona (elivaldogene autotemcel) er erfðabreyttur samgena $CD34^+$ frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur (HSC) veiruleiddar (transduced) *ex vivo* með lentiveirúgenaferju (lentiviral vector (LVV)) sem kóðar fyrir *ABCD1* samfallandi deoxýríbósakjarnsýru (cDNA) nýril- og hvítfyllukyrkingspróteinsins (adrenoleukodystrophy protein (ALDP)) í mönnum.

2.2 Innihaldslýsing

Hver innrennslispoki af Skysona, sem er sértækur fyrir ákveðinn sjúkling, inniheldur elivaldogene autotemcel í lotuháðri þéttni af erfðabreyttum samgena $CD34^+$ frumuríkur stofni. Tilbúnu lyfi er pakkað í einn eða fleiri innrennslispoka sem innihalda ördreifu af $2-30 \times 10^6$ frumum/ml af erfðabreyttum samgena $CD34^+$ frumuríkur stofni í verndandi frystilausn (cryopreservative solution). Hver innrennslispoki inniheldur um það bil 20 ml af innrennslislyfi, ördreifu.

Magnbundnar upplýsingar um lyfið varðandi styrkleika, $CD34^+$ frumur og skammt fyrir tiltekinn sjúkling eru á upplýsingablaðinu um lotuna. Upplýsingablaðið um lotuna er innan á loki frystiúlátsins (cryoshipper) sem notað er til að flytja Skysona.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur inniheldur 391-1.564 mg af natríum (innifalið í Cryostor CS5).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Litlaus eða hvít eða rauð ördreifa, með hvítum eða bleikum, ljósgulum, og appelsínugulum litbrigðum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skysona er ætlað til meðferðar á snemmbúnum nýril- og hvítfyllukyrkingi (ALD) í heila hjá sjúklingum yngri en 18 ára, með *ABCD1* genastökkbreytingu, þar sem systkini sem er parað m.t.t. HLA (human leukocyte antigen), sem gæti verið gjafi blóðmyndandi stofnfrumna (HSC), er ekki til staðar (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir/læknar með reynslu af ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna og meðferð sjúklinga með taugasjúkdóma eiga að sjá um meðferð með Skysona á fullgildum meðferðarstað.

Skammtar

Meðferð felur í sér stakan skammt af innrennslislyfi sem inniheldur ördreiflu af CD34⁺ frumum í einum eða fleiri innrennslispokum.

Ráðlagður lágmarksskammtur af Skysona er 5×10^6 CD34⁺ frumur/kg. Í klínískum rannsóknum hafa skammtar allt að $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg verið gefnir.

Tilfærsla (mobilisation) og blóðfrumuskiljun (apheresis)

Sjúklingar þurfa að gangast undir tilfærslu blóðmyndandi stofnfrumna og síðan er framkvæmd blóðfrumuskiljun til að safna CD34⁺ stofnfrumum sem verða notaðar til þess að framleiða lyfið (sjá lýsingu á tilfærsluáðferðinni sem notuð var í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Nota skal þyngd sjúklings við fyrstu söfnun með blóðfrumuskiljun til að reikna út endanlegan skammt.

Fjöldi CD34⁺ frumna sem á að safna að lágmarki er 12×10^6 CD34⁺ frumur/kg. Ef lágmarksskammtur Skysona, 5×10^6 CD34⁺ frumur/kg, hefur ekki náðst við upphaflega framleiðslu lyfsins getur sjúklingurinn gengist undir eina eða fleiri viðbótarlotur af tilfærslu og blóðfrumuskiljun, með að minnsta kosti 14 daga millibili, til þess að ná fleiri frumum til aukinnar framleiðslu.

Þörf er á að eiga varabirgðir af CD34⁺ stofnfrumum, að minnsta kosti $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg. Þessum frumum þarf að safna frá sjúklingnum og geyma í frystingu (cryopreserved) áður en undirbúningsmeðferð er hafin og innrennsli Skysona. Varabirgðirnar gæti þurft að nota til úrlausnarmeðferðar ef: 1) Skysona verður fyrir skemmdum eftir að undirbúningsmeðferð hefst og áður en innrennsli Skysona fer fram, 2) frumkominn frumuígræðslubrestur (primary engraftment failure), eða 3) tap frumuígræðslu eftir innrennsli Skysona (sjá kafla 4.4).

Undirbúningsmeðferð fyrir meðferðina

Meðferðarlæknir skal staðfesta að meðferð með Skysona henti fyrir sjúklinginn áður en undirbúningsmeðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Veita verður fulla beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð áður en Skysona er gefið með innrennsli (sjá lýsingu á undirbúningsmeðferðaráætlunum sem notaðar voru í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Ekki á að hefja undirbúningsmeðferð fyrr en tekið hefur verið á móti innrennslispokanum(-unum) sem innihalda skammtinn af Skysona á sama stað og lyfjagjöfin fer fram og staðfest hefur verið að varabirgðir séu til.

Gjöf Skysona

Sjá nákvæmar leiðbeiningar um gjöf Skysona og meðhöndlun í kaflanum Lyfjagjöf hér neðar og í kafla 6.6.

Eftir að Skysona hefur verið gefið

Geisla skal allt blóð/blóðhluta sem þörf er á að gefa á fyrstu 3 mánuðunum eftir Skysona innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Fyrri genameðferð

Skysona hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem áður hafa gengist undir genalækningar. Engin reynsla er af því að veita sjúklingi meðferð með Skysona oftar en einu sinni.

Skert nýrnastarfsemi

Skysona hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Meta skal sjúklinga með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi til að tryggja að meðferð með Skysona sé viðeigandi. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Skert lifrarástarfsemi

Skysona hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Meta skal sjúklinga með tilliti til skertrar lifrarástarfsemi til að tryggja að meðferð með Skysona sé viðeigandi. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Konur

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá konum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Skysona hjá börnum allt að til 3 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar sem eru sermijákvæðir fyrir HIV (human immunodeficiency virus)

Skysona hefur ekki verið rannsakað í sjúklingum með HIV-1, HIV-2, HTLV-1 og HTLV-2. Neikvætt sermispróf fyrir HIV þarf að liggja fyrir til að tryggja að hægt sé að taka við efni fyrir blóðfrumuskiljun til framleiðslu Skysona. Ekki verður tekið við efni til blóðfrumuskiljunar og framleiðslu Skysona frá sjúklingum með jákvætt HIV-próf.

Lyfjagjöf

Skysona er einungis til notkunar í bláæð.

Til að fá nákvæmar leiðbeiningar um undirbúning, lyfjagjöf, útsetningu af slysi og förgun Skysona, sjá kafla 6.6.

Að undirbúningsmeðferð lokinni verða að líða að lágmarki 48 klukkustundir til útskolunar áður en Skysona innrennsli getur hafist.

Fyrir innrennislsgjöfina, verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum upplýsingum um sjúklinginn sem eru á Skysona innrennislispokanum/pokunum. Einnig skal staðfesta að heildarfjöldi innrennislispoka sem á að gefa sé réttur samkvæmt upplýsingablaðinu um lotuna (sjá kafla 4.4).

Ljúka skal innrennsli Skysona eins fljótt og auðið er og eigi síðar en 4 klukkustundum eftir að lyfið hefur þiðnað. Gefa skal innihald hvers innrennislispoka á innan við 60 mínútum. Þegar um fleiri en einn innrennislispoka er að ræða verður að gefa innihald allra innrennislispokanna í röð. Gefa skal allt rúmmál hvers innrennislispoka.

Fylgja skal venjubundnum leiðbeiningum um meðhöndlun sjúklinga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna eftir innrennsli Skysona.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Íhuga verður frábendingar við tilfærslulyf og lyf til undirbúningsmeðferðar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Fylgja skal kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem eru að stofni til úr frumum. Til að tryggja rekjanleika, skal geyma nafn lyfsins, lotunúmer og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina í 30 ár eftir að lyfið rennur út.

Samgena notkun

Skysona er einungis ætlað til samgena notkunar og á ekki undir neinum kringumstæðum að gefa öðrum sjúklingum. Skysona innrennsli má ekki gefa ef upplýsingarnar á merkimiðanum, sem eru einkvæmar fyrir viðkomandi sjúkling og er á innrennslispokanum/innrennslispokunum, upplýsingablaðinu um lotuna og málmhulstrinu/málmhulstrunum eiga ekki við um sjúklinginn sem á að fá lyfið.

Tilfærslulyf og lyf til beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar

Hafa skal varnaðarorð og varúðarreglur við notkun tilfærslulyfjanna og lyfja til undirbúningsmeðferðar í huga.

Ofnæmisviðbrögð

Tvímetýlsúlfoxíðið í Skysona getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þar með talið ofnnæmislosti.

Frumuigræðslubrestur samkvæmt mælingum á frumuigræðslu daufkyrninga

Meðferð með Skysona felur í sér innrennslisgjöf og frumuigræðslu CD34⁺ blóðmyndandi stofnfrumna sem hafa verið erfðabreyttar *utan líkamans* með lentiveirugenaferju. Brestur á frumuigræðslu daufkyrninga er áhætta til skamms tíma en getur mögulega orðið veruleg áhætta. Skilgreiningin er brestur á að ná heildarfjölda daufkyrninga ≥ 500 frumur/ μ l í 3 mælingum í röð, fengnum á mismunandi dögum fyrir 43. dag eftir Skysona innrennsli (sjá kafla 5.1). Sjúklingum sem verða fyrir bresti á frumuigræðslu daufkyrninga skal veita úrlausnar meðferð með varabirgðunum (sjá kafla 4.2). W

Langvarandi frumufæð

Frumufæð kann að hrjá sjúklinga í marga mánuði eftir undirbúningsmeðferð og innrennsli með Skysona og tilkynnt hefur verið um tilvik blóðfrumnafæðar. Í klínískum rannsóknum á Skysona var sýnt fram á frumufæð af stigi 3 eða hærri eftir dag 60 eftir innrennsli hjá 26% sjúklingum, en meðal þeirra voru sumir með blóðflögufæð (13%), daufkyrningafæð (17%) og minnkaðan blóðrauða (2%). Eftir dag 100 eftir innrennsli, voru 16% sjúklinga með frumufæð af stigi 3 eða hærri. Þeirra á meðal voru sumir með blóðflögufæð (9%), daufkyrningafæð (11%); en enginn með minnkaðan blóðrauða (0%) á af stigi 3 eða hærri. Hafa skal eftirlit með fjölda blóðkorna eftir innrennsli með Skysona og meta skal sjúklinga hvað varðar teikn og einkenni blæðinga og sýkinga.

Hætta á æxlismyndun vegna innsetningar (insertional oncogenesis)

Ekki verið tilkynnt um nein tilvik lentiveirugenaferju (lentiviral vector [LVV]) miðlaðar stökkbreytingar vegna innsetningar, þar með talið afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis eða eitilæxlis í tengslum við Skysona. Samt sem áður er fræðilega séð hættu eftir meðferð með Skysona. Klónvöxtur

sem leiðir til klónyfirgnóttar án klínískra einkenna um illkynja vöxt hefur greinst hjá nokkrum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Skysona.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum að minnsta kosti árlega með tilliti til afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis og eitilæxlis (þ.m.t. er heildartalning blóðkorna) í 15 ár eftir meðferð með Skysona. Ef afbrigðilegur mergvöxtur, hvítblæði eða eitilæxli greinist hjá sjúklingi sem hefur fengið Skysona skal taka blóðsýni til greiningar á innlimunarstaðnum (integration site analysis [ISA]).

Sermispróf

Alla sjúklinga skal prófa með tilliti til HIV-1/2 áður en tilfærsla eða blóðfrumuskiljun hefst til að tryggja að hægt sé að taka við efni fyrir blóðfrumuskiljun til framleiðslu Skysona (sjá kafla 4.2).

Notkun gegn retróveirum

Sjúklingar eiga ekki að taka lyf gegn retróveirum frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir tilfærslu (sjá kafla 4.5). Ef sjúklingur þarf andretrólyf sem forvarnarmeðferð fyrir HIV, skal fresta því að hefja meðferð með Skysona, þ.m.t. tilfærslu, blóðfrumuskiljun á CD34⁺ frumum og Skysona innrennsli, þar til hægt er að útiloka HIV-sýkingu með fullnægjandi hætti samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum fyrir HIV-prófanir.

Truflanir á sermisprófum

Mikilvægt er að hafa í huga að sjúklingar sem hafa fengið Skysona eru líklegir til að sýna jákvæða svörun á PCR-prófum (polymerase chain reaction assays) fyrir HIV vegna innsetningar (insertion) forveiru í lentiveirugenaferjuna sem leiðir til falskt jákvæðrar svörunar á HIV-prófi. Því skal ekki skima fyrir HIV-sýkingu með PCR-prófi hjá sjúklingum sem hafa fengið Skysona.

Gjöf á blóði, líffærum, vefjum eða frumum

Sjúklingar sem fá meðferð með Skysona mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu nokkurn tíma í framtíðinni. Þessar upplýsingar koma fram á fylgiseðli og einnig á öryggiskorti fyrir sjúkling sem á að afhenda sjúklingnum eftir meðferð.

Eftir meðferð með Skysona

Ekki eru til gögn sem sýna áhrif meðferðar með Skysona á vanstarfsemi nýrnahetta í tengslum við nýril- og hvítfyllukyrtings (ALD). Uppbótarmeðferð skal haldið áfram.

Búist er við að sjúklingar verði skráðir í skráningartengda rannsókn og verði fylgt eftir í skráningargrunninum til að hægt sé að skilja betur langtíma öryggi og verkun Skysona.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 391-1.564 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 20-78% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sjúklingar eiga ekki að taka lyf gegn retróveirum frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir tilfærslu eða að minnsta kosti þar til blóðfrumuskiljun er lokið (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er búist við að Skysona hafi milliverkanir við P-450 cýtókróm lifrarensím eða lyfjaferjur.

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmingar með lifandi veirubóluefnum meðan á meðferð með Skysona stendur og eftir meðferð hefur ekki verið rannsakað. Bólusetningu með lifandi veirubóluefnum er ekki ráðlögð í 6 vikur eftir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð þangað til að blóðfræðilegum bata er náð eftir meðferð með Skysona.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Upplýsingar um útsetningu fyrir lyfinu eru ófullnægjandi til að hægt sé að gefa nákvæmar ráðleggingar um tímalengd getnaðarvarnar eftir meðferð með Skysona. Konur á barneignaraldri og karlar sem eru færir um að geta barn og kvenkyns makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn (lykkju eða samsetningu hormóna og sæðishindrandi getnaðarvarnar (barrier contraception) frá upphafi tilfærslu og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir gjöf Skysona. Taka skal mið af samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem notað er til undirbúningsmeðferðar varðandi þörf á að nota örugga getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá undirbúningsmeðferð.

Neikvætt þungunarpróf á sermi verður að liggja fyrir hjá konum á barneignaraldri áður en tilfærsla hefst og að nýju áður en undirbúningsmeðferð hefst og lyfið er gefið.

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um útsetningu á meðgöngu.

Ekki voru gerðar rannsóknir á eiturverkunum Skysona á æxlun og þroska. Ekki má nota Skysona á meðgöngu vegna undirbúningsmeðferðar (sjá kafla 4.3). Ekki er þekkt hvort Skysona veiruleiddar frumur geti mögulega farið yfir fylgju til fósturs á meðgöngu. Hugsanlega meðgöngu eftir meðferð með Skysona skal ræða við meðferðarlækni.

Ekkert tækifæri er til staðar fyrir dreifingu lentiveirugenaferjunnar í kímlínufrumur sem kóðar fyrir *ABCD1* cDNA nýril- og hvítfyllukyrkingspróteinsins (ALDP) í mönnum eftir meðferð með Skysona. Því eru líkurnar á því að afkvæmi myndi hafa almenna tjáningu lentiveirugenaferjunnar sem kóðar fyrir *ABCD1* cDNA nýril- og hvítfyllukyrkingspróteinsins (ALDP) í mönnum taldar hverfandi.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Skysona skilst út í brjóstamjólk. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum á brjóstmylkinga mæðra sem gefið er Skysona.

Konur sem hafa börn á brjósti mega ekki nota Skysona.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Skysona á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum.

Upplýsingar um hættu á ófrjósemi eftir undirbúningsmeðferð liggja fyrir. Því er ráðlagt að íhuga frýstingu sæðis eða eggja fyrir meðferð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Skysona hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Hafa verður í huga áhrif tilfærslulyfja og áhrif undirbúningslyfja á getu til aksturs og notkunar véla, sem og athafna svo sem að hjóla eða nota hjólabretti.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi notkunar Skysona var metið hjá 51 sjúklingi með nýríl- og hvítfyllukyrking í heila (cerebral adrenoleukodystrophy (CALD)) í rannsóknum ALD-102, ALD-104 og LTF-304 (sjá kafla 5.1). Alvarlegasta aukaverkunin af völdum Skysona sem tilkynnt var um var blóðfrumnafæð (3,9%). Vegna þess hve sjúklingahópurinn er fámennur og rannsóknarhóparnir litlir gefa aukaverkanirnar í töflunni hér fyrir neðan ekki fulla yfirsýn yfir gerð og tíðni aukaverkana. Upplýsingar sem tengjast öryggisendapunktum sem notaðir eru í þessum rannsóknum er að finna í kafla 5.1.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir tíðniflokkum. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Í hverjum tíðniflokki er aukaverkunum raðað eftir alvarleika.

Í töflu 1, 2 og 3 má sjá lista yfir aukaverkanir af völdum tilfærslu/blóðfrumuskiljunar, undirbúningsmeðferðar og Skysona, í þeirri röð, sem komu fyrir í klínískum rannsóknum á Skysona hjá sjúklingum með CALD.

Tafla 1 Aukaverkanir af völdum tilfærslu/skiljunar

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð, blóðleysi
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun	Blóðmagnesiumlækkun
Taugakerfi		Höfuðverkur
Æðar		Háþrýstingur
Meltingarfæri		Ógleði, uppköst, dofi í munni
Húð og undirhúð		Klái
Stoðkerfi og bandvefur		Beinverkir, verkur í útlím
Rannsóknaniðurstöður		Minnkun blóðrauða

Tafla 2 Aukaverkanir af völdum undirbúningsmeðferðar

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Pseudomonasbakteríusýking, bakteríusýking í blóði, streptókokkasýking, lungnabólga, bakteríusýking, tækjatengd sýking, garnar- og ristilbólga af völdum sýkingar, maga- og garnabólga af völdum veiru, hvítveppasýking í munni, miðeyrnabólga, streptókokkakokbólga, RS-veirusýking, nasaveirusýking, skútabólga, húðsýking, bakteríusýking í efri öndunarvegi, veirusýking í efri öndunarvegi, hárslíðursbólga, hvítveppasýking á endaparmssvæði

Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, eitelfrumnafæð	Verkur í eitlum
Innkirtlar		Skert nýrnahettustarfsemi, óeðlileg seyting þvagstemma
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun, minnkuð matarlyst, blóðfosfatlækkun	Blóðsykursfall, vökvasöfnun, blóðnatríumlækkun
Geðræn vandamál		Fælni, svefnleysi
Taugakerfi	Höfuðverkur	Minnkuð skynjun, skjálfti, vanviðbrögð
Augu		Blæðing í augnslímhúð
Hjarta		Hægtaktur, sínushraðaktur, hraðaktur
Æðar	Háþrýstingur	Punkturblæðingar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir	Súrefnisskortur, hraðöndun, hosti, sársauki í munnkoki, nefrennsli
Meltingarfæri	Munnbólga, uppköst, niðurgangur, kviðverkur, hægðatregða, ógleði	Magabólga, maga- og garnabólga, endaparmsprungu, endaparmsbólga, endaparmskláði, meltingartruflanir, munnverkur, endaparmsverkur
Húð og undirhúð	Hármissir, aflun húðar	Þrymlaútbrot, húðflögnun, bleyjuútbrot, lyfjaútbrot, þurr húð, ofsvitun, kláði, útbrot, dröfnuörðuútbrot
Nýru og þvagfæri		Blóð í þvagi, þvagleki, þvaglátstregða, sársauki í þvagrás
Æxlunarfæri og brjóst		Verkur í getnaðarlim, sár á pung
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	Andlitsbjúgur, slímhúðarbólga, þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa	Leynd blæðing, jákvætt eitlaveirupróf, hækkað INR-hlutfall, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, lækkun á immúnóglóbúlíni-G í blóði, hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði, hækkun á C-virku próteini, þyngdartap, þyngdaraukning
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Ofnæmisviðbrögð við innrennslisgjöf

Tafla 3 Aukaverkanir af völdum Skysona

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Blöðrubólga af völdum veiru
Blóð og eitlar		Blóðfrumnafæð
Meltingarfæri		Uppköst

Lýsing á völdum aukaverkunum*Enduruppbygging blóðmyndandi kerfis (haematopoietic reconstitution)*

Tvö alvarleg tilfelli blóðfrumnafæðar komu fram í tveim sjúklingum eftir frumuígræðslu daufkyrninga. Báðir sjúklingar höfðu seinkaða enduruppbyggingu blóðmyndunar, sem krafðist langavarandi stuðnings með blóð- og blóðflagnagjöf ásamt vaxtaþáttum (G-CSF og eltrombópag). Annar sjúklingurinn var með tilfallandi parvóveiru. Bæði tilföll voru viðvarandi að minnsta kosti 18 mánuðum eftir innrennslisgjöf Skysona.

Aukaverkanir af völdum innrennslis

Tveir sjúklingar köstuðu upp á innrennslisdegi, hugsanlega var það tengt frostgeymslu efni. Forgjafarlyf er hægt að nota eftir ákvörðun læknis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum um ofskömmtnun Skysona.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur taugakerfislyf, ATC-flokkur: Liggur ekki fyrir

Verkunarháttur

Skysona þætir starfhæfum eintökum af *ABCD1* cDNA í blóðmyndandi stofnfrumur úr mönnum með veiruleiðslu samgena CD34⁺ frumna með Lenti-D lentiveirugenaferju. Eftir innrennslis Skysona munu CD34⁺ blóðmyndandi stofnfrumur úr mönnum sem genið hefur verið ferjað inn í, róta sig í beinmergnum og sundurgreinast í ýmsar frumtegundir, þ.m.t. einkjörnunga (CD14⁺) sem flytjast til heilans þar sem talið er að þær sérhæfist svo í átfrumur (macrophage) og örtróð í heila (cerebral microglia) sem geta framleitt starfhæf nýril- og hvítfyllukyrkingsprótein (ALDP). Starfhæft ALDP getur þá virkjað staðbundið niðurbrot mjög langra fitusýra (very long chain fatty acids (VLCFA)) í heilanum, sem síðan geta komið jafnvægi á sjúkdóminn með því að koma í veg fyrir frekari bólgu og afmýlingu. Ekki er þó búist við að meðferð með Skysona hafi áhrif á birtingarmynd ALD þ.m.t. vanstarfsemi nýrnahetta. Áhrif Skysona meðferðar á nýril- og hvítfyllukyrking (ALD) hafa ekki verið rannsökuð. Eftir árangursríka fumuígræðslu með erfðabreyttum frumum er búist við að tjáning ALDP sé ævilöng.

Lyfhrif

Einum mánuði eftir Skysona meðferð mynduðu allir sjúklingar, sem hægt var að meta í rannsókn ALD-102 (N = 25), nýril- og hvítfyllukyrkingsprótein (ALDP) í CD14⁺ útæðarblóðfrumum með miðgildi (lág., há.) CD14⁺ ALDP⁺ sem var 29,50% (8,20%, 49,65%) sem sýnir snemmkomna tjáningu aðflutta gensins. Hjá sjúklingum sem fengu eftirfylgni í að minnsta kosti 6 mánuði, fækkaði CD14⁺ ALDP⁺ frumum almennt smávægilega eftir innrennsli Skysona og náði stöðugleika eftir u.þ.b. 6 mánuði. Sjúklingar voru með 6 mánaða miðgildi (lág., há.) CD14⁺ %ALDP⁺ sem var 22,20% (2,00%, 71,40%) í rannsókn ALD-102 (N = 27).

Hundraðshlutfall ALDP⁺ frumna hélst almennt stöðugt í CD14⁺ útæðarblóðfrumum í 24 mánuði með miðgildi (lág., há.) sem var 16,90% (5,80%, 44,60%) í rannsókn ALD-102 (N = 26).

Hundraðshlutfall CD14⁺ ALDP⁺ frumna hélst áfram stöðugt við síðustu eftirfylgnisskoðun eftir 60 mánuði, sem sýndi fram á langtíma tjáningu á erfðabreyttu ALDP í afkomendum blóðmyndandi stofnfrumna.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Skysona voru metin í opinni, eins arms rannsókn á sjúklingum með nýril- og hvítfyllukyrking í heila (CALD) (ALD-102; N = 32) og borið saman við verkun og öryggi ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna (allo-HSCT) hjá sjúklingum með CALD í samhliða samanburðarrannsókn (ALD-103; N = 59). Öllum sjúklingum sem tóku eða hættu þátttöku í rannsókn ALD-102 var boðið að taka þátt í langtíma eftirfylgnisrannsókninni LTF-304.

Skráningu í ALD-102 rannsókna er lokið með 32 sjúklinga sem voru skráðir og hlutu meðferð; 30 sjúklingar töldust mathæfir fyrir aðalendapunkta verkunarinnar á 24. mánuði.

Að auki er önnur opin, eins arms rannsókn (ALD-104; N = 19) yfirstandandi, engir sjúklinganna hafa náð tímapunkti fyrir mat á verkun á 24. mánuði og eru þess vegna ekki teknir með í greiningu á verkun.

Tilfærsla (mobilisation) og blóðfrumuskiljun (apheresis)

Allir sjúklingarnir fengu miðgildi skammts sem var 10 µg/kg af kyrningavaxtaþætti (G-CSF) í að lágmark 4 daga til að virkja tilfærslu stofnfrumna fyrir framkvæmd blóðfrumuskiljun.

Í rannsókn ALD-102, voru sjúklingar metnir morguninn eftir 4. skammt af G-CSF. Ef magn CD34⁺ í útæðablóði þann morgun var <50 frumur/µl, var gefinn 5. skammtur af G-CSF og plerixafór var gefið í skömmtum 0,24 mg/kg af líkamsþyngd, u.þ.b. 10 klukkustundum fyrir söfnun með blóðfrumuskiljun næsta dags. Plerixafór mátti gefa daglega í allt að 4 daga. Ellefu af 32 (34,4%) sjúklingum í rannsókn ALD-102 fengu plerixafór.

Hjá öllum sjúklingum var 1 lota af tilfærslu og blóðfrumuskiljun nóg til að safna lágmarksfjölda CD34⁺ frumna til framleiðslu Skysona.

Undirbúningsmeðferð fyrir meðferðina

Í rannsókn ALD-102 fengu 32 sjúklingar búsúlfan skammta sem voru stilltir samkvæmt lyfshvörfum ásamt cýklófosfamíði fyrir meðferð með Skysona. Búsúlfan var gefið á fjögurra daga tímabili undirbúningsmeðferðar með ráðlagðri uppsöfnun AUC sem var 17.000 til 21.000 µmól* mín/l. Hjá sjúklingum ≤ 12 kg var búsúlfan skammtað með 1,1 mg/kg/skammt í bláæð á 6 klukkustunda fresti og hjá sjúklingum > 12 kg var búsúlfan skammtað með 0,8 mg/kg/skammt í bláæð á 6 klukkustunda fresti í 4 daga. Skammtabreytingar á búsúlfani voru gerðar eftir þörfum byggt á eftirliti með lyfjahvörfum. Sjúklingar fengu fyrirbyggjandi meðferð með krampastillandi-, sveppa- og sýklalyfjum samkvæmt opinberum leiðbeiningum. Ráðlagður skammtur af cýklófosfamíði var 50 mg/kg/dag.

Miðgildi (lág., hám.) fyrir daglegan meðalskammt af búsúlfani var 3,5 (2,8; 4,2) mg/kg/dag (N = 31) og miðgildi (lág., hám.) áætlað meðaltal daglegs AUC var 4.729 (4.039, 5.041) $\mu\text{mól}\cdot\text{mín/l}/\text{dag}$ (N = 31).

Í ALD-104 rannsókninni fengu 19 sjúklingar búsúlfan skammta sem voru stilltir samkvæmt lyfðvörðum ásamt flúdarabíni áður en meðferð með Skysona hófst.

Gjöf Skysona

Allir sjúklingar fengu Skysona með skammti sem var að miðgildi (lág., hám.) 11,78 (5,0; 38,2) $\times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg með innrennslis í bláæð (N = 51).

Eftir gjöf Skysona

Í ALD-102 rannsókninni fengu sjúklingar meðferð með G-CSF samkvæmt mati rannsakanda og gildandi leiðbeiningum í kjölfar meðferðar með Skysona. Af 32 sjúklingum sem hlutu meðferð, fengu 24 meðferð með G-CSF í kjölfar meðferðar með Skysona.

Í ALD-104 rannsókninni, áttu sjúklingar að fá meðferð með G-CSF frá og með 5. degi í kjölfar meðferðar með Skysona.

Rannsókn ALD-102

ALD-102 rannsóknin var opin, eins arms, 24 mánaða rannsókn sem tók til 32 sjúklinga með CALD sem fengu meðferð með Skysona. Í rannsókn ALD-102 var snemmgreint CALD skilgreint sem: Loes-stig á bilinu 0,5 til 9 (að meðtöldu), gadólínaukning við segulómun á afmýlingarsárum og taugafræðilegt virknistig (neurologic function score (NFS)) ≤ 1 , sem bendir til takmarkaðra breytinga á taugafræðilegri virkni. Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókn ALD-102 ef þeir höfðu HLA-parað systkini sem var reiðubúið til gjafar blóðmyndandi stofnfrumna. Miðgildi aldurs (lág., hám.) við innrennslis Skysona var 6,0 (4, 14) ár, 100% sjúklinga voru karlkyns og 46,9% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi (lág., hám.) Loes-stigs í upphafi var 2,00 (1,0; 9,0). Af 32 sjúklingum, voru 31 með NFS 0 í upphafi og einn var með NFS 1. Allir sjúklingar sem luku ALD-102 voru skráðir í langtímaeftirfylgni í LTF-304 rannsóknina. Miðgildi (lág., hám.) tímalengdar eftirfylgni var 38,59 (13,4; 82,7) mánuðir.

Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem höfðu engar af 6 helstu virkniskerðingum (Major Functional Disabilities (MFD), voru á lífi, fengu ekki aðra blóðmyndandi stofnfrumugjöf (allo-HSCT) eða úrlausnarmeðferð og höfðu ekki hætt þátttöku eða tapast úr hópnum við eftirfylgni á 24. mánuði (þ.e. 24 mánaða lifun án MFD). 6 MFD eru: skert tjáning, barkarblinda, næringargjöf gegnum sondu, alger lausheldni, háð(ur) hjólastól eða fullkomin skerðing á sjálfráðum hreyfingum.

Greining var gerð eftir að 30 sjúklingar höfðu verið greindir matshæfir fyrir aðalendapunkt rannsóknarinnar, 24 mánaða lifun án MFD. Tuttugu og sjö af 30 sjúklingum (90%, 95% CI: 73,5; 97,9) náðu 24 mánaða lifun án MFD, með lægri mörk 95% CI yfir klínískt marktæku viðmiði (24 mánaða lifun án MFD með lifunarhlutfall 50%) sem bendir til þess að meðferð með Skysona veitir klínískt marktækan ávinning með því að varðveita hreyfigetu og samskiptahæfni og bætir lifun miðað við sjúklinga á frumstigi heilasjúkdóms sem ekki hlutu meðferð.

Samhliða samanburðarrannsókn var gerð á 59 sjúklingum með CALD sem fengu meðferð með allo-HSCT (ALD-103 öryggishópur). 27 sjúklinga undirhópur (ALD-103 verkunarhópur) var paraður við ALD-102 hópinn fyrir upphafs Loes-stig, aukin skuggaáhrif og NFS-stig. Þessum hóp var áfram skipt í þau sem fengu allo-HSCT gjöf frá þöruðu systkini (N = 10; ALD-103 verkunarhópur með paraðan systkinagjafa (MSD)) og þau sem fengu allo-HSCT frá öðrum gjafa, þ.e. ekki gjöf frá þöruðu systkini (N = 17; ALD-103 verkunarhópur án MSD).

Lifun án MFD yfir lengri tíma og heildarlifun voru metin hjá 32 sjúklingum í ALD-102 og borið saman við 17 sjúklinga sem fengu meðferð með allo-HSCT í ALD-103 verkunarhópnum (án MSD) eins og sýnt er í töflu 4 og mynd 1.

Skysona sýndi varanleg áhrif á lifun án MFD og voru flestir sjúklingar (26/27, 96,3%) sem tóku þátt í LTF-304 rannsókninni enn á lífi og voru enn lausir við MFD í síðustu eftirfylgnisrannsókn, þar með taldir 14 sjúklingar með 5 eða fleiri ár af eftirfylgni. Einn sjúklingur neitaði frekari eftirfylgni.

Tafla 4: Endapunktur verkunar

	ALD-102 Fengu meðferð með Skysona^a (N=32)	ALD-103 Allo-HSCT verkunarhópur^b (N=27)	ALD-103 Allo-HSCT verkunarhópur^c (án MSD) (N=17)	ALD-103 Allo-HSCT verkunarhópur^d með MSD (N=10)
Hlutfall lifunar án MFD^e í 24. mánuði				
Mathæfir sjúklingar ^f	30	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90,0%	77,8%	66,7%	88,9%
[95% öryggisbil]	[73,5; 97,9]	[52,4; 93,6]	[29,9; 92,5]	[51,8; 99,7]
Fjöldi sjúklinga með tilvik í 24. mánuði^g				
n	3	8	6	2
%	9,4%	29,6%	35,3%	20,0%
Fjöldi sjúklinga á lífi í 24. mánuði^h				
n	31	22	14	8
%	96,6%	86,2%	86,3%	88,9%
[95% öryggisbil]	[77,9; 99,5]	[62,6; 95,4]	[54,7; 96,5]	[43,3; 98,4]

^a þátttökuskilyrði voru meðal annars hækkuð VLCFA-gildi, Loes-stig á bilinu 0,5 til 9 (að meðtöldu), gadólínaukning við segulómun á afmýlingarsárum, NFS ≤ 1 og ekkert viljugt og tiltækt HLA-parað systkini til gjafar blóðmyndandi stofnfrumna

^b paraður við ALD-102 hópin fyrir upphafs Loes-stig, aukin skuggaáhrif og NFS-stig

^c paraður við ALD-102 hópin fyrir upphafs Loes-stig, aukin skuggaáhrif og NFS-stig og ekkert viljugt og tiltækt HLA-parað systkini til gjafar blóðmyndandi stofnfrumna

^d paraður við ALD-102 hópin fyrir upphafs Loes-stig, aukin skuggaáhrif og NFS-stig og átti HLA-parað systkini til gjafar blóðmyndandi stofnfrumna

^e aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga með engin tilvik í 24. mánuði; þ.m.t. dauðsföll, MFD, gjöf varafrumna, eða síðari allo-HSCT

^f þátttakendur í ALD-102 og ALD-103, sem hægt var að meta í 24. mánuði m.t.t. lifunar án MFD eru skilgreindir sem þátttakendur sem fengu meðferð og hafði verið fylgt eftir í 24 mánuði, eða höfðu lokið 24. mánaðar læknisheimsókninni, eða höfðu hætt í rannsóknunum (af einhverri ástæðu, þ.m.t. dauðsföll) en hefði verið fylgt eftir í 24 mánuði ef þeir hefðu enn verið í rannsókninni á lokadegi gagnasöfnunar fyrir greiningarnar.

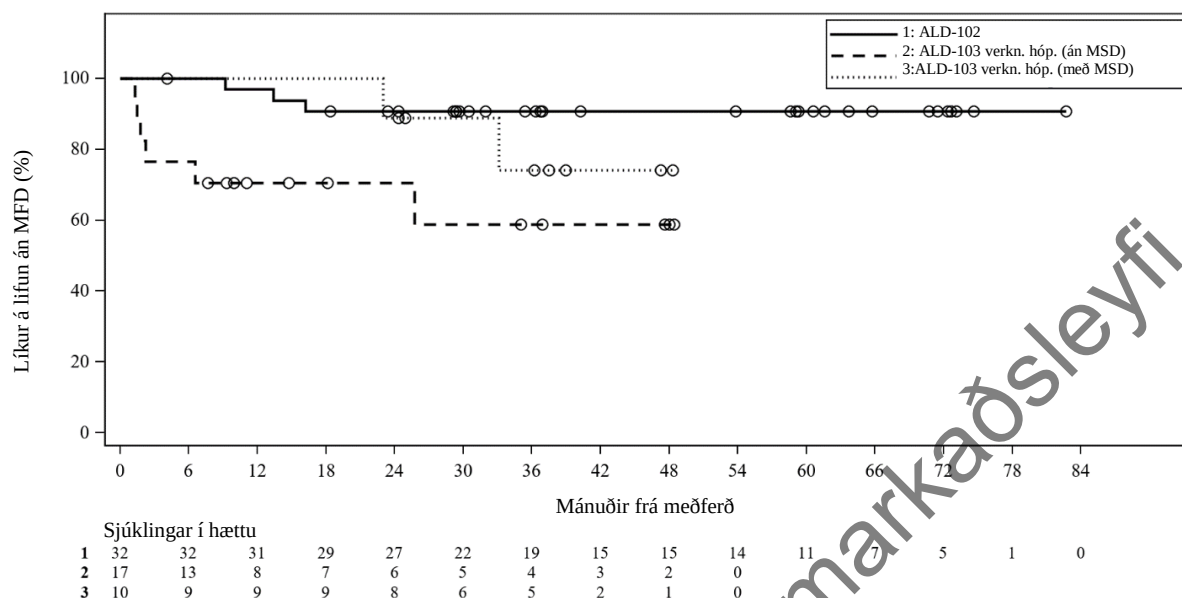
^g Kaplan-Meier greining á tíma fram að tilviki; þar með talin dauðsföll, MFD, varafrumugjöf eða síðari meðferð með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna (allo-HSCT)

^h Kaplan-Meier greining á tíma fram að tilviki; tekur einungis til dauðsfalla

MSD = paraður systkinagjafi.

Mynd 1

Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án MFD á milli ALD-102 (sem fengu meðferð með Skysona) og ALD-103 verkunarhópsins (án MSD og með MSD)



Taugafræðilegt virknistig (NFS) var notað sem viðbótarendapunktur til að meta 15 þætti taugafræðilegrar virkni, hæsta heildarstig er 25. 0 stig þýðir engin afbrigðileiki á þeim sviðum sem verið er að meta taugafræðilega virkni. Við upphaf þurftu sjúklingar að vera með NFS ≤ 1 . Í ALD-102 viðhéldu 26 af þeim 28 sjúklingum sem voru metnir NFS-gildi sem var minna en eða svaraði til 1 eftir 24 mánuði og hjá 24 þessara sjúklinga kom ekki fram nein breyting á NFS, sem sýndi að meirihluti sjúklinga viðhélt taugafræðilegri virkni. Meirihluti sjúklinga í ALD-102 hélt vitsmunastarfsemi (greindarvísitölu (IQ), þ.m.t. undirmæligildum greindarvísitölu fyrir frammistöðu) innan eðlilegra marka (100 ± 15 stig), með lágmarkslækkun sem hafði náð stöðugleika í 24. mánuði. Lítil undirhópur sjúklinga sem hafði hærri Loes-stig í upphafi hafði tilhneigingu til að fá óhagstæðari niðurstöðu.

Aðalendapunkturinn varðandi öryggi var hlutfall sjúklinga sem hægt var að meta og sem upplifðu ýmist bráða ($\geq$ II. stigs) eða langvarandi hýsilsótt (graft versus host disease (GVHD)) í ALD-102 í samanburði við ALD-103 á mánuði 24 var 0 samanborið við 52%.

Hlutfallið af öllum sjúklingunum sem fengu annaðhvort bráða ($\geq$ II. stigs) eða langvinna hýsilsótt í ALD-102/ALD-104 samanborið við ALD-103 er tekið saman í töflu 5.

Tafla 5: Hýsilsótt

	Fengu meðferð með Skysona		Allo-HSCT
	ALD-102	ALD-102/104	ALD-103
	(N=32)	(N=51)	Öryggishópur ^a (N=59)
Bráðatilvik ($\geq$II. stigs) af hýsilsótt eða langvarandi hýsilsótt			
n	0	0	26
%	0%	0%	44,1%
[95% öryggisbil]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[31,2; 57,6]
Bráðatilvik ($\geq$II. stigs) hýsilsótt			
n	0	0	15
%	0%	0%	25,4%
[95% öryggisbil]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[15,0; 38,4]

	Fengu meðferð með Skysona		Allo-HSCT
Langvarandi hýsilsótt			
n	0	0	14
%	0%	0%	23,7%
[95% öryggisbil]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[13,6; 36,6]

^a Við ritskoðun á athugunum í ALD-103 öryggishópnum var gert ráð fyrir að hýsilsótt hafi ekki komið fyrir í neinum flokki

Aukaendapunktur var að fylgjast með frumuígræðslu daufkyrninga, skilgreind sem heildarfjöldi daufkyrninga ≥ 500 frumur/ μ l í 3 samfellda daga, fengnum á mismunandi dögum í allt að 43 daga eftir Skysona innrennsli. Í klínískum rannsóknum sýndu mælingar á frumuígræðslu daufkyrninga miðgildi (lág., hám.) á 13. degi (11, 41) eftir innrennsli Skysona (sjá kafla 4.4) (N = 32, ALD-102; N = 17, ALD-104) samanborið við 17. dag (12, 36) í ALD-103 (N = 53).

Hvorki kom fram frumuígræðslurbrestur né afleiddur brestur á frumuígræðslu daufkyrninga hjá þátttakendum í ALD-102/ALD-104 (N=51) samanborið við 10/59 (16,9%) þátttakenda í ALD-103.

Aukaendapunktur var að fylgjast með frumuígræðslu blóðflagna, skilgreind sem blóðflagnagildi (unsupported) $\geq 20 \times 10^9$ frumur/l í 3 daga samfelld eftir innrennsli Skysona, án blóðflagnagjafa síðustu 7 dagana fyrir matstímabilið og meðan á því stóð. Í klínískum rannsóknum náðist miðgildi (lág., hám.) frumuígræðslu blóðflagna 32 dögum (14, 108) eftir innrennsli Skysona (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104) samanborið við eftir 26 daga (13, 67) í ALD-103 (N = 47).

Aukaendapunktur var dauðsfall tengt ígræðslu (transplant-related mortality (TRM)) en ekkert dauðsfall varð hjá sjúklingum 100 dögum eða 365 dögum eftir ígræðslu í ALD-102 og ALD-104 rannsóknunum. Í samanburði létust 2/59 (3,4%) sjúklingar í tengslum við ígræðslu (TRM) eftir 100 daga og 8/59 (13,6%) sjúklinga létust í tengslum við ígræðslu (TRM) 365 dögum eftir ígræðslu í ALD-103 öryggishópnum.

5.2 Lyfjahvörf

Skysona er lyf sem felur í sér samgena gena meðferð og inniheldur samgena frumur sem hefur verið erfðabreytt *utan líkamans*. Eðli Skysona er þannig að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum, frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi eiga ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á stökkbreytingarvaldandi áhrifum, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.

Lyfjafræðileg og eiturefnafræðileg áhrif sem og eiturverkun á erfðafni af völdum Lenti-D lentiveirugenaferjunnar sem notuð var til veiruleiðslu við framleiðslu Skysona voru metin *in vitro* og *in vivo*. Í *in vitro* prófi á ódauðleika (in vitro immortalisation [IVIM]) sem framkvæmt var á beinmergsfrumum úr músum sem voru veiruleiddar með Lenti-D lentiveirugenaferju var sýnt fram á að stökkbreytingarvaldandi áhrif voru verulega minni en fyrir genaferjur sem notaðar voru sem jákvætt viðmið. Greining á innsetningarstað í CD34+ blóðmyndandi stofnfrumum úr mönnum sem voru veiruleiddar með Lenti-D lentiveirugenaferju fyrir ígræðslu sýndi að innsetningargeta lentiveirugenaferja er óvirk (self-inactivating LVV intergration profile) eins og búist var við og sýndi enga eflingu til innsetningar í eða nálægt krabbameinstengdum genum.

Gerð var samsett, GLP-samhæfð lykilrannsókn á eiturverkunum, eiturverkunum á erfðafnið og lífdreifingu hjá CD34+ blóðmyndandi stofnfrumum úr mönnum í útæðablóði sem voru veiruleiddar með Lenti-D lentiveirugenaferju hjá ónæmisskertum músum sem höfðu gengist undir mergeyðingu. Ekkert benti til eiturverkana, eiturverkana á erfðafni (innskotsstökkbreyting sem hefur leitt til æxlismyndunar) eða æxlismyndunar í tengslum við innsetningar Lenti-D lentiveirugenaferjunnar. Greining á innsetningarstað í beinmergsfrumum eftir ígræðslu sýndi enga tilhneigingu til innsetningar

fremur (preferred intergration) í nálægð við eða innan gena sem tengjast krabbameini. Aukarannsókn á CD34⁺ blóðmyndandi stofnfrumum úr mönnum sem voru veiruleiddar með Lenti-D lentiveirugenaferju sem gefnar voru ónæmisskertum músum sem höfðu gengist undir mergeyðingu sýndu fram á frumuígræðslu á örtróðsfrumum úr mönnum innan heilavefs, án eiturverkana eða æxlismyndandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cryostor CS5

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

6 mánuðir

Eftir að lyfið hefur þiðnað: Að hámarki 4 klukkustundir við stofuhita (20 °C-25 °C)

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við ≤ -140 °C þar til komið er að því að þíða lyfið og gefa það.

Geymið innrennslispokann/-pokana í málmhulstrinu/-hulstrunum.

Má ekki frysta aftur eftir að lyfið hefur þiðnað.

Sjá upplýsingar um geymsluaðstæður lyfsins eftir að lyfið hefur þiðnað í kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

U.þ.b. 20 ml í innrennslispoka/-pokum úr flúor-etylenprópýleni sem hverjum er pakkað í gegnsæjan posa innan í málmhulstri.

Skysona er flutt frá framleiðslustaðnum til geymslu á staðnum þar sem það verður gefið með innrennslis í frystiíláti til flutnings, sem getur innihaldið mörg málmhulstur sem ætluð eru einum sjúklingi. Hvert málmhulstur inniheldur einn innrennslispoka af Skysona. Einni lotu af lyfinu er hægt að pakka í annaðhvort einn eða tvo 20 mL poka eftir hversu margar frumur eru til staðar. Hægt er að gefa sjúklingum margar lotur í einum skammti.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Geislun gæti valdið óvirkjun lyfsins.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

- Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Skysona eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífðarfatnað og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.
- Geymið innrennslispokann/-pokana í málmhulstrinu/-hulstrunum og geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við ≤ -140 °C þar til komið er að því að þíða lyfið og gefa það.

Undirbúningur fyrir innrennslið

- Takið hvert málmhulstur úr fljótandi köfnunarefninu sem þau eru geymd í og takið hvern innrennslispoka úr málmhulstrinu.
- Staðfestið að Skysona sé prentað á innrennslispokann/-pokana.
- Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum auðkenniupplýsingum sjúklings sem fram koma á Skysona innrennslispokanum/-pokunum og á upplýsingablaðinu um lotuna. Skysona er aðeins ætlað til samgena notkunar. Ekki gefa Skysona innrennsli ef upplýsingarnar á sérstaka sjúklingamerkimiðanum sem er á innrennslispokanum passa ekki við sjúklinginn sem á að fá lyfið.
- Gangið úr skugga um að allir innrennslispokarnir séu til staðar og staðfestið að hver og einn innrennslispoki sé ekki útrunninn samkvæmt meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna.
- Skoða skal hvern og einn innrennslispoka með tilliti til skemmda, áður en lyfið er þítt upp og gefið með innrennsli. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skaða skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun erfðaefnis úr mönnum og hafa samband við bluebird bio án tafar.

Lyfið látið þiðna

- Ef um er að ræða fleiri en einn innrennslispoki skal þiðna og gefa hvern innrennslispoka fullkomlega áður en farið er að þiðna næsta poka.
- Ekki taka sýni úr lyfinu, breyta því, geisla það eða endurfyrsta.
- Skysona er látið þiðna við 37 °C í vatnsbaði eða þurrbaði. Hver innrennslispoki þiðnar á um það bil 2 til 4 mínútum. Ekki má ofþiðna (over thaw) lyfið. Ekki skilja lyfið eftir án eftirlits og ekki sökkva innrennslistengjunum í vatn ef lyfið er látið þiðna í vatnsbaði.
- Eftir að lyfið hefur þiðnað á að blanda lyfið varlega með því að nudda innrennslispokann varlega þar til allt innihaldið er einsleitt.

Lyfjagjöf

- Rífið hlífðarfilmuna sem hylur sæfða tengið á innrennslispokanum af og þá kemur dauðhreinsað tengið í ljós.
- Tengid innrennslispokann með lyfinu og gefið með innrennsli samkvæmt venjubundnu verklagi viðkomandi staðar fyrir gjöf lyfja til frummeðferðar. Notið hvorki slöngusíu fyrir blóð né innrennslisdælu.
- Gefið Skysona með innrennsli eins fljótt og auðið er og geymið það ekki lengur en 4 klukkustundir við stofuhita (20 °C-25 °C) eftir að lyfið hefur þiðnað.
- Gefið hvern innrennslispoka af Skysona með innrennsli í bláæð á innan við 60 mínútum.
- Skolið allt það Skysona sem eftir er í innrennslispokanum og öllum slöngum í tengslum við hann með að minnsta kosti 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og mögulegt er.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt sem komist hefur í snertingu við Skysona (föst efni og vökvaúrgang) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun erfðaefnis úr mönnum.

Tilfallandi útsetning

Ef útsetning fyrir lyfinu á sér stað fyrir slysni skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis úr mönnum, þær geta meðal annars sagt fyrir um þrif á húð sog fót sem komist hafa í snertingu við efnið. Vinnuborð og efni sem hafa verið í snertingu við Skysona þarf að hreinsa með viðeigandi sótthreinsi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1563/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ÞÝSKALAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
ÞÝSKALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Skysona er sett á markað í hverju aðildarlandi fyrir sig verður markaðsleyfishafi að ná samkomulagi við þar til bær yfirvöld um innihald og uppsetningu fræðsluefnis og áætlun um framkvæmd dreifingar, þ.m.t. samskiptamiðla, fyrirkomulag dreifingar og allt annað sem lítur að áætluninni.

Fræðsluefnið er ætlað til að veita aukalegar upplýsingar um notkun Skysona.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Skysona er markaðssett, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/foreldrar/umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi, dreifi eða noti Skysona aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga

Fræðsluefnið fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar um meðhöndlun og aðferð við lyfjagjöf.

- **Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Hafa verður varnaðarorð og varúðarreglur við notkun tilfærslunarlyfjanna og lyfja til undirbúningsmeðferðar í huga.
- Meðferð með Skysona hefur í klínískum rannsóknum verið tengd við langvarandi frumufæð/blóðfrumnafæð. Engin tenging var á milli langvarandi frumufæðar/blóðfrumnafæðar og tíðni blæðinga eða sýkinga sem tengjast alvarlegum aukaverkunum. Blóðkornatalningu skal gera eftir innrennsli með Skysona og sjúklingar skulu vera undir eftirliti vegna blæðinga og sýkinga.
- Skysona meðferð er tengd æxlismyndun vegna innsetningar sem mögulega getur leitt til myndunar illkynja sjúkóma (t.d. afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis eða eitilæxlis). Allir sjúklingar verða að fá upplýsingar um einkenni afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis og eitilæxlis og þeim ráðlagt að leita til læknis án tafar ef slík einkenni eru til staðar. Allir sjúklingar eiga að vera undir árlegu eftirliti, þ.m.t. að gera heildartalningu blóðkorna til að greina mergvöxt, hvítblæð og eitilæxli.
- Neikvætt sermispróf fyrir HIV þarf að liggja fyrir til að hægt sé að tryggja að efnið úr blóðfrumuskiljuninni verði samþykkt til framleiðslu Skysona.
- Hættan á að sjúklingur sýni enga eða ófullnægjandi svörun við genameðferð getur leitt til endurkomu sjúkdómseinkenna.
- Meðferð með Skysona tengist mögulegri skammtímaáhættu á bresti á frumuígræðslu dauðkyrninga, sem hægt er að stýra með gjöf varafrumna.
- Meðferð með Skysona tengist mögulegri hættu á bresti á frumuígræðslu blóðflagna sem getur þurft að veita stuðningmeðferð við.
- Þörf er á að útskýra og tryggja að sjúklingar skilji:
 - mögulega áhættu af meðferð með Skysona
 - teikn og einkenni blæðinga og sýkinga og hvernig bregðast skal við þeim
 - einkenni afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis og eitilæxlis og hvað ber að gera
 - mikilvægi árlegs eftirlits, þ.m.t. að minnsta kosti árlegrar blóðkornatalningar
 - innihald leiðbeininga fyrir sjúklinga og foreldra/umönnunaraðila
 - þörfina á að hafa öryggiskort sjúklings ávallt meðferðis og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum
 - skráningu í REG-502 skráningarrannsóknina (registry study).

- Umfang REG-502 skráningarrannsóknarinnar og hvernig sjúklingar eru skráðir til þátttöku.
- **Leiðbeiningarnar um meðhöndlun og aðferð við lyfjagjöf fyrir heilbrigðisstarfsmenn** eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Upplýsingar um hvernig á að taka á móti og geyma Skysona og hvernig á að skoða Skysona áður en lyfið er gefið.
 - Upplýsingar um hvernig á að þíða og gefa Skysona.
 - Upplýsingar um hlífðarbúnað og viðbrögð ef lyfið hellist niður.

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga á að innihalda:

- Fylgiseðill
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/foreldra/umönnunaraðila
- Öryggiskort fyrir sjúklinga
- **Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila** eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Skysona meðferð er tengd langvarandi frumufæð/blóðfrumnafæð sem gæti leitt til aukinnar áhættu á sýkingu og/eða blæðingu. Teikn og einkenni blæðinga og sýkinga og þörf á að hafa samband við lækni.
 - Skysona meðferð er tengd myndun illkynja sjúkdóma (t.d. afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis og eitilæxlis). Einkenni afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis eða eitilæxlis og þörfin á að leita læknishjálpur tafarlaust ef vart verður slíkra einkenna.
 - Mikilvægi þess að fara í árlega skoðun og blóðkornatalningu.
 - Öryggiskort fyrir sjúklinginn og nauðsyn þess að hafa það meðferðis og að láta allt heilbrigðisstarsfólk sem veitir sjúklingi meðhöndlun vita að sjúklingur hlaut meðferð með Skysona.
 - Meðferð með Skysona tengist mögulegri hættu á bresti á frumuígræðslu blóðflagna sem getur þurft að veita meðferð við.
 - Hættan á að sjúklingur sýni sýna enga eða ófullnægjandi svörun við genameðferð getur leitt til endurkomu teikna og einkenna ALD í heila (cerebral adrenoleukodystrophy).
 - Skráningu í REG-502 skráningarrannsóknina (registry study).
- **Öryggiskort sjúklings** á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Upplýsingar um hættu á langvarandi frumufæð/blóðfrumnafæð og möguleika á sýkingu og/eða blæðingum.
 - Yfirlýsingu um að sjúklingurinn hafi fengið genameðferð og megji ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.
 - Yfirlýsingu um að sjúklingurinn hafi fengið meðferð með Skysona og lotunúmer lyfsins og meðferðardagsetningu/-dagsetningar.
 - Nákvæmar upplýsingar um tilkynningu aukaverkana.
 - Upplýsingar um mögulega falskt jákvæða niðurstöðu á ákveðnum HIV-prófum sem notuð eru, vegna Skysona.
 - Yfirlýsing um mikilvægi þess að fara í árlega skoðun og heildarblóðkornatalningu að minnsta kosti árlega.
 - Upplýsingar um hvar/hvernig sjúklingurinn eða heilbrigðisstarfsmaður getur fengið nánari upplýsingar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Skysona er sett á markað, sé kerfi sem beinist að því að hafa stjórn á dreifingu Skysona sem tryggð er með hefðbundnum aðgerðum til að lágmarka áhættu. Uppfylla þarf eftirfarandi skilyrði fyrir ávísun, framleiðslu, afgreiðslu og notkun lyfsins:

- Skysona verður einungis fáanlegt gegnum fullgilda bluebird bio meðferðastaði (QCTs) sem hafa sýnt fram á aðferðir sínar og gert gæðasamning til þess að tryggja rekjanleika frumna

sjúklingsins og framleidda lyfsins milli meðferðarsjúkrahúss og framleiðslustaðar. Rakningarkerfið þ.e. þjónustugáttin verður sett á laggirnar áður en blóðfrumuskið er á gjafafrumum og auðkennisnúmer verða gefin sérhverjum sjúklingi. Þessi auðkennisnúmer verða skráð hjá meðferðarstaðnum, í skránni staðarins og í sjúkraskrá sjúklings. Öll auðkennisnúmer verða þess að auka skráð og þeim fylgt eftir af bluebird bio og framleiðanda lyfsins í skránni sem fylgja með samgæna frumunum og í kerfunum sem eru notuð til að rekja vinnuflæðið.

- Vottun á meðferðarstaðnum felur í sér skyldubundna þjálfun á starfsfólki sjúkrahússins, þ.m.t. með tilliti til innkaupa, stýringar og meðhöndlunar á Skysona, sem og Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC). Ferlið sem varðar skráningu sjúklinga til meðhöndlunar með Skysona verður stutt af þjónustugáttinni, en í henni er meðal annars að finna val á tilvísun í sambandi við samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) eða „aðra notkun“, en henni er ætlað að tilkynna áætlaða notkun sem er ekki í samræmi við markaðsleyfi lyfsins. Í tilfelli þar sem „önnur notkun“ er valin í þjónustugáttinni verður innkaupaferlið stöðvað og samráð hafið við heilbrigðismálateymi bluebird bio, sem mun þannig lágmarka áhættu á notkun sem er ekki í samræmi við markaðsleyfi lyfsins.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að geta betur skilgreint eiginleika og samhengi langtímaöryggis og -verkunar meðferðar með Skysona hjá sjúklingum með nýril- og hvítfyllukyrking (ALD) í heila (CALD), skal markaðsleyfishafi framkvæma og skila niðurstöðum úr framsýnni áhorfsskráningarrannsókn (REG-502) hjá sjúklingum með CALD sem fengu meðferð með Skysona eða meðferð með ígræðslu ósamgæna blóðmyndandi stofnfrumna (allo-HSCT) í samræmi við samþykktu aðferðarlýsingu (Stargazer).	Milligreiningarskýrslum á að skila samkvæmt áætlun um áhættustjórnun. Endanleg skýrsla: 2042
Til að meta langtímaöryggi og -verkun Skysona hjá sjúklingum með ALD í heila (CALD), skal markaðsleyfishafi skila lokaniðurstöðum úr rannsókn LTF-304.	Milligreiningarskýrslum á að skila samkvæmt áætlun um áhættustjórnun. Endanleg skýrsla: 2037

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM - MÁLMHYLKI

1. HEITI LYFS

Skysona $2-30 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
elivaldogene autotemcel ($CD34^+$ frumur sem kóða fyrir *ABCD1* geni)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena $CD34^+$ frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur, veiruleiddar með lentiveirugenaferju sem kóða fyrir *ABCD1* cDNA nýril- og hvítfyllukyrkingspróteinsins í mönnum (human adrenoleukodystrophy protein, ALDP).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig Cryostor CS5 (inniheldur natríum).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Um það bil 20 ml

Sjá upplýsingablað um lotuna varðandi fjölda innrennslispoka og $CD34^+$ frumur á kg fyrir þennan sjúkling.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $\leq -140\text{ °C}$ þar til komið er að því að þíða lyfið og gefa það. Geymið innrennslispokann/-pokana í málmhulstrinu/-hulstrunum. Má ekki frysta aftur eftir að lyfið hefur þiðnað. Geymsluþol eftir að lyfið hefur þiðnað: að hámarki 4 tímar við stofuhita (20 °C - 25 °C)

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs sem inniheldur erfðaeftirbúnað úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1563/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Eftirnafn:
Skírnarnafn:
Fæðingardagur:
Auðkenni sjúklings:
DIN:
Lotunr.:
Auðkenni váttryggingarskírteinis (COI):
Auðkenni poka:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Skysona $2-30 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
elivaldogene autotemcel (CD34⁺ frumur sem kóða fyrir ABCD1 geni)
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Geymsluþol eftir að lyfið hefur þiðnað: að hámarki 4 klst. við stofuhita (20 °C-25 °C)

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Eftirnafn
Skírnarnafn:
Fæðingardagur:
Auðkenni sjúklings:
DIN:
Lotunr.:
Auðkenni váttryggingarskírteinis (COI):
Auðkenni poka:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Um það bil 20 ml af frumuördreifunni í hverjum poka.
Sjá upplýsingablað um lotuna varðandi fjölda innrennslispoka og CD34⁺ frumur á kg fyrir þennan sjúkling.

6. ANNAÐ

Einungis til samgena notkunar.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐINU UM LOTUNA SEM FYLGIR HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING

1. HEITI LYFS

Skysona 2-30 × 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
elivaldogene autotemcel (CD34⁺ frumur sem kóða fyrir *ABCD1* geni)
Til notkunar í bláæð

2. VIRK(T) EFNI

Skysona er genomeðferð sem inniheldur samgena CD34⁺ frumuríkan stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur (HSC), veiruleiddar með lentiveirugenaferju (LVV) sem kóða fyrir *ABCD1* cDNA nýril- og hvítfyllukyrkingspróteinsins (adrenoleukodystrophy próteini (ALDP)) í mönnum.

3. AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

UPPLÝSINGAR UM SJÚKLING

Nafn (eftirnafn, skírnarnafn):
Fæðingardagur (DD/MM/ÁÁÁÁ):
Þyngd við fyrstu söfnun (kg):
Auðkenni sjúklings:

4. LOTUNÚMER, INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA, OG FYRNINGARDAGSETNING

UPPLÝSINGAR UM AFGREIDDA/R LOTU/R

Eftirfarandi lota/lotur voru framleiddar og eru í sendingunni:

Lotunr. / Auðkenni vátryggingars kírteinis (CD)	DIN: (Skráðið allar safnanir)	Fjöldi innrennslis spoka	Auðkenni í poka (Skráðið hvern innrennslis- poka)	Styrkleiki (× 10 ⁶ frumur/ml)	CD34+ frumur (× 10 ⁶ CD34+ frumur)	Fyrningarda gsetning {DD/MM/Á ÁÁÁ}

5. SKAMMTUR AF LYFINU

Heildarfjöldi innrennslispoka: __

Skammtur: $\{N.N\} \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg

Ráðlagður lágmarksskammtur af Skysona er $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg. Í klínískum rannsóknum hafa skammtar allt að $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg verið gefnir.

6. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

GEYMIÐ ÞETTA SKJAL OG HAFIÐ ÞAÐ TILBÚIÐ TIL NOTKUNAR ÞEGAR GEFA SKAL SKYSONA MEÐ INNRENNSLISGJÖF.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til samgena notkunar.

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

FYRIRMÆLI UM GEYMSLU OG NOTKUN

Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við ≤ -140 °C þar til komið er að því að þíða lyfið og gefa það. Geymið innrennslispokann/pokana í málmhulstrinu/-hulstrunum.

Geymsluþol eftir að lyfið hefur þiðnað: að hámarki 4 kist. við stofuhita (20 °C – 25 °C)

Má ekki frysta aftur eftir að lyfið hefur þiðnað.

8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs sem inniheldur erfðaefni úr mönnum.

9. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MARKAÐSLEYFISHAFI OG NÚMER

bluebird.bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Holland

Netfang: medinfo@bluebirdbio.com

10. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1563/001

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila

Skysona 2-30 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
elivaldogene autotemcel (samgena CD34⁺ frumur sem kóða fyrir ABCD1 geni)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram hjá þér eða barni þínu. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér/barni þínu lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun afhenda þér *öryggiskort fyrir sjúkling* með mikilvægum öryggisupplýsingum um meðferð barnsins með Skysona. Lestu öryggiskortið vandlega og fylgdu fyrirmælum þess.
- Vertu með öryggiskort sjúklings á þér öllum stundum og sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum kortið þegar þú hittir þau eða þú ferð inn á sjúkrahús.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Skysona og við hverju það er gefið
2. Áður en byrjað er að gefa þér/barni þínu Skysona
3. Hvernig Skysona er búið til og hvernig gefa á Skysona
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Skysona
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Skysona og við hverju það er notað

Skysona er notað til meðferðar við alvarlegum arfgengum sjúkdómi sem kallast nýril- og hvítfyllukyrkingur í heila eða CALD (cerebral adrenoleukodystrophy) hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Einstaklingar með CALD eru með erfðabreytingu í geni sem sér um að framleiða prótein sem kallast nýril- og hvítfyllukyrkingsprótein (adrenoleukodystrophy protein (ALDP)). Fólk með CALD er ýmist ekki með þetta prótein í líkamanum eða er með prótein sem virkar ekki nægilega vel. Þetta leiðir til þess að mjög langar fitusýrur byggjast upp í líkamanum, sérstaklega í heilanum. Þessar fitusýrur geta valdið alvarlegum skaða á heilafrumum. Án meðferðar leiðir þessi skaði til skerðingar á sjón, heyrn, tali, gangi og/eða hugsun og mun líklega leiða til dauða.

Skysona er tegund af lyfi sem felur í sér genameðferð. Það er útbúið sérstaklega fyrir hvern sjúkling með því að nota stofnfrumur úr eigin blóði sjúklingsins.

Frumum sem kallast stofnfrumur er safnað úr blóði sjúklingsins. Þeim er síðan breytt á rannsóknarstofu til að innlima virkt gen til að framleiða ALDP. Þegar þér/barni þínu er gefið Skysona, sem er búið til úr breyttum frumum, munu frumurnar byrja að framleiða ALDP sem mun þá brjóta niður mjög langar fitukeðjur. Þessu er ætlað að hefta framgang sjúkdómsins.

Skysona er gefið sem dreypti (innrennsli) í æð (í bláæð). Frekari upplýsingar um hvað gerist fyrir og á meðan meðferð stendur má fá í kafla 3, Hvernig Skysona er búið til og hvernig gefa á Skysona.

2. Áður en byrjað er að gefa þér/barni þínu Skysona

Ekki má gefa þér/barni þínu Skysona:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnum lyfjanna sem barnið þitt mun fá fyrir meðferð með Skysona (sjá kafla 3).

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Upplýsingar um frumumiðuð lyf, eins og Skysona skal geyma í 30 ár á sjúkrahúsinu. Upplýsingarnar sem geymdar eru um þig/barnið þitt eru nafn þitt og lotunúmer Skysona sem gefið var.
- Skysona er búið til úr stofnfrumum þínum/barns þíns og skal aðeins gefa þér/barninu þínu.
- Innihaldsefni í Skysona sem nefnist tvímetýlsúlfoxíð getur valdið ofnæmisviðbrögðum og því á læknirinn eða hjúkrunarfræðingur að hafa náð eftirlit með einkennum um viðbrögð meðan á innrennslisgjöf stendur og eftir hana.

Áður en meðferð með Skysona hefst mun læknirinn

- skoða nýru og lifur
- athuga hvort alnæmisveiran (HIV veira) er til staðar
- ræða möguleg áhrif undirbúningsmeðferðarinnar á frjósemi (sjá nánari upplýsingar hér á eftir undir „Frjósemi hjá körlum og konum“)
- Undirbúa söfnun (tilfærslu) stofnfrumna og síðan gera frumurnar úr beinmerg barnsins þíns tilbúna til gjafar (undirbúningsmeðferð). Sjá nánari upplýsingar um þetta, að meðtöldum hugsanlegum aukaverkunum lyfjanna sem notuð eru, í köflum 3 og 4.)

Eftir meðferð með Skysona

- Blóðfrumufjöldi munu vera lágur í yfir 2 mánuði eftir undirbúning og meðferð með Skysona. Á meðan þessum tíma stendur er hætta á blæðingum og sýkingum. Læknirinn mun hafa eftirlit með þessu með blóðprufum og segja til um þegar blóðfrumufjöldi er kominn í öruggt horf.
- Ef þú þarft blóðgjöf á fyrstu 3 mánuðunum eftir að hafa fengið Skysona skal geisla allt blóð/blóðhluta. Þetta mun fækka hvítum blóðkornum, kölluð eitilfrumur, og lágmarka hættu á aukaverkunum eftir blóðgjöfina.
- Eftir meðferð með Skysona munt þú ekki geta gefið blóð, líffæri, vefi eða frumur. Það er vegna þess að Skysona er lyf sem felur í sér genameðferð.
- Það að bæta nýju geni inn í stofnfrumur gæti fræðilega séð valdið krabbameini í blóði (afbrigðilegum mergvexti, hvítblæði eða eitilæxli). Eftir að Skysona meðferðinni lýkur mun læknirinn viðhafa eftirlit með þér að minnsta kosti árlega, sem mun fela í sér blóðprufu, í að minnsta kosti 15 ár og læknirinn mun fylgjast með ummerkjum krabbameins í blóði. Hafðu samband við lækninn ef þú ert með hita, ert þreyttari en venjulega, ert að léttast án þess að vera að reyna það, eða ef þú færð oft blóðnasir, blæðingar eða marbletti.
- Skysona er búið til með hlutum af alnæmisveirunni (HIV), sem hefur verið breytt þannig að þeir geti ekki valdið alnæmismiti. Veiran er notuð til að innlima virka genið í blóðstofnfrumur barns þíns.
- Þó að lyfið valdi ekki HIV-veirusýkingu, getur það að hafa Skysona í blóðinu valdið falskt jákvæðri niðurstöðu í sumum HIV-prófum sem gerð eru og sem greina þann hluta af HIV-veirunni sem notaður er til að búa til Skysona. Vinsamlegast hafðu samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef sjúklingurinn fær jákvæðar niðurstöður úr HIV prófi eftir meðferð.

Þegar ekki er hægt að ljúka við Skysona meðferð eða þegar hún virkar ekki

Áður en þú eða barn þitt fær Skysona, mun það fá undirbúningslyfjameðferð til þess að fjarlægja frumur úr þeim beinmerg sem fyrir er.

Ef ekki er hægt að gefa Skysona eftir undirbúningslyfjameðferð eða ef umbreyttu stofnfrumurnar ná ekki festu (frumuígræðslu) í líkamanum, mun lækinn þess í stað gefa þér þínar eigin upphaflegu blóðmyndandi stofnfrumur sem var safnað og voru varðveittar áður en meðferð hófst (sjá einnig kafla 3, Hvernig Skysona er búið til og hvernig gefa á Skysona). Ef þú eða barnið þitt fær upprunalegu frumurnar aftur, munt þú eða barnið þitt ekki hljóta neinn ávinning af meðferðinni.

Önnur lyf og Skysona

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið þitt notar, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Barn þitt á ekki að taka nein lyf við HIV-sýkingu frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir tilfærslumeðferðina (sjá einnig kafla 3, Hvernig Skysona er búið til og hvernig gefa á Skysona). Ef þörf er á slíkum lyfjum verður tilfærslumeðferðinni frestað.

Ekki er mælt með gjöf **lifandi bóluefna** í að minnsta kosti 6 vikur áður en undirbúningslyfin eru gefin til að undirbúa Skysona meðferð, né eftir meðferð á meðan ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) er að ná sér. Talaðu við lækinn ef þörf er á einhverjum bólusetningum.

Getnaðarvarnir, meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem gætu orðið þungaðar og karlar sem eru færir um að geta barn verða að hefja notkun á öruggri getnaðarvörn frá því áður en blóðmyndandi stofnfrumum er safnað og þar til að minnsta kosti 6 mánuðum eftir gjöf Skysona. Öruggar getnaðarvarnir eru meðal annars lykkja eða samsett notkun getnaðarvarnartafna (einnig þekkt sem pillan) og smokka. Sjá nánari upplýsingar um getnaðarvarnir í fylgiseðli undirbúningslyfsins.

Meðganga

Ekki má nota Skysona á meðgöngu vegna undirbúningslyfsins.

Konur sem gætu orðið þungaðar munu gangast undir þungunarpróf áður en tilfærsla hefst, áður en undirbúningslyfið er gefið og áður en meðferð með Skysona hefst, til þess að staðfesta að ekki sé um þungun að ræða. Ef þungun á sér stað eftir að meðferð með Skysona hefst skal hafa samband við meðferðarlækinn.

Viðbótargenið sem er í Skysona erfist ekki áfram til fóstursins ef þungun á sér stað og ófædda barnið á enn á hættu að erfa upprunalega *ABCD1* genið, sem veldur nýril- og hvítfyllukyrkingi ef það er ekki til staðar eða virkar ekki.

Brjóstagjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki fá Skysona. Ekki er þekkt hvort innihaldsefni Skysona skiljast út í brjóstamjól.

Frjósemi hjá körlum og konum

Hugsanlega munu konur ekki geta orðið þungaðar og karlar ekki getið börn eftir að hafa gengist undir undirbúningsmeðferð. Ef þú hefur áhyggjur af því skaltu ræða það við lækinn fyrir meðferðina.

Akstur og notkun véla

Skysona hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður geta tilfærslu- og undirbúningslyfin valdið sundli og þreytu. Þú eða barn þitt skal forðast athafnir þar sem þörf er á

jafnvægi (t.d. hjólreiðar eða hjólabretti) og akstur og notkun véla ef þú eða barnið finnur fyrir sundli, þreytu eða vanlíðan.

Skysona inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 391-1.564 mg af natríum (aðal innihaldsefni í matar/borð salti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 20 - 78% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum Alþjóða-heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

3. Hvernig Skysona er búið til og hvernig gefa á Skysona

Um það bil 2 mánuðum fyrir meðferð með Skysona færð þú eða barn þitt lyf sem örvar flutning blóðmyndandi stofnfrumna úr beinmergnum út í blóðrásina (tilfærsla). Þá er hægt að safna stofnfrumunum úr blóðinu með tæki sem aðskilur blóðþætti (blóðfrumuskiljunartæki). Það gæti tekið meira en 1 skipti að safna nægilegum fjölda stofnfrumna úr blóðinu bæði til þess að búa til Skysona og til þess að geyma sem varafrumur ef ekki er hægt að gefa Skysona eða verkun þess næst ekki.

Hvernig þér eða barninu þínu er gefið Skysona

Skysona er gefið sem dreypi (innrennsli) í æð (í bláæð) og oft í miðlægan æðalegg. Það og einungis hægt að gefa á sérhæfðu sjúkrahúsi af læknum sem hafa reynslu í að meðhöndla sjúklinga með CALD, af ígræðslu beinmergs og af notkun lyfja til genameðferðar. Skysona er aðeins gefið einu sinni. Það verður ekki gefið aftur. Ef Skysona virkar ekki munt þú koma aftur á sjúkrahúsið og fá upprunalegu varastofnfrumurnar með innrennslisgjöf. Þessar frumur innihalda ekki lyfið og þess vegna er það ekki meðferð við CALD.

Hvenær	Hvað er gert	Hvers vegna
Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennslisgjöf Skysona	Er tilfærslulyf gefið	Til þess að flytja blóðmyndandi stofnfrumur úr beinmerg barnsins þíns út í blóðrásina.
Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennslisgjöf Skysona	Er stofnfrumum safnað úr blóðinu	Til þess að búa til Skysona og til að geyma stofnfrumur ef gefa þarf þær í staðinn.
Að minnsta kosti 6 dögum fyrir innrennslisgjöf Skysona	Er undirbúningslyf gefið á sjúkrahúsi	Til þess að undirbúa beinmerginna fyrir meðferð með því að drepa frumur í beinmergnum til að hægt sé að koma breyttum frumum í Skysona fyrir í þeirra stað.
Við upphaf Skysona meðferðar	Er Skysona er gefið í dreypi (innrennsli) í bláæð. Það verður gert á sjúkrahúsi og það tekur innan við 60 mínútur að gefa hvern innrennslispoka. Fjöldi innrennslispoka er mismunandi á milli sjúklinga.	Til að bæta stofnfrumum safnað úr blóðinu með ALDP genið í beinmerginna.
Eftir innrennsli Skysona	Þú eða barnið þitt verður líklegast áfram á sjúkrahúsinu í um 3-6 vikur	Til þess að ná bata og vera undir eftirliti þangað til lækinn telur að það sé óhætt að yfirgefa sjúkrahúsið.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir Skysona tengjast tilfærslulyfinu og söfnun blóðmyndandi stofnfrumna eða undirbúningslyfinu sem notað er til þess að undirbúa beinmergin fyrir meðferð með Skysona. Þú ættir að ræða hugsanlegar aukaverkanir vegna tilfærslulyfjanna og undirbúningslyfsins við lækinn. Lestu einnig fylgiseðlana fyrir þessi lyf.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita án tafar ef þú eða barnið þitt fær einhverjar aukaverkanir eftir meðferðina. Neðangreindar aukaverkanir koma venjulega fyrir innan nokkurra daga eða á fyrstu vikunum eftir meðferð, en geta líka komið miklu seinna.

Tilfærsla og söfnun blóðmyndandi stofnfrumna

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lág gildi fyrir kalíum sem sjást í blóðprufum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fáar blóðflögur, sem getur leitt til blæðingar
- fá rauð blóðkorn sem getur leitt til þreytu
- lágt gildi magnesíum sem sést í blóðprufu
- höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur
- ógleði, uppköst
- náladofti í munni
- kláði í húð
- verkir í beinum, handleggjum og fótleggjum

Undirbúningslyf

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fá hvít blóðkorn, stundum ásamt hita, sem getur leitt til sýkingar
- fá rauð blóðkorn sem getur leitt til þreytu
- fáar blóðflögur, sem getur leitt til blæðingar
- hiti
- særindi í munni
- blóðnasir
- blóðprufur sem sýna lækkun magnesíums, kalíums eða fosfats í blóðinu, hækkun lifrarensíma
- höfuðverkur
- minnkuð matarlyst
- magaverkir, hægðatregða, niðurgangur
- ógleði, uppköst
- óvenjulegt hárlos eða hárþynning
- dökkir blettir á húð
- hár blóðþrýstingur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ýmsar gerðir sýkinga á mismunandi stöðum í líkamanun sem geta verið af völdum veira, bakteria eða sveppa. Þetta geta m.a. verið sýkingar í blóði eða sýkingar í bláæðaleggjum, sýking í meltingarfærum, eyrnasýking, þruska, sveppasýking í endaþarmi eða öndunarfærasýking. Þær geta valdið einkennum svo sem hitatilfinningu (sótthita), kulda eða svita, hósta, niðurgangi og uppköstum.
- skert starfsemi nýrnahetta sem getur leitt til hættulega lágs blóðþrýstings

- lítið magn af súrefni í blóðinu sem mælt er í súrefnismæli
- mikið magn þvagtemprandi hormóns sem leiðir til vökvæðisbæturar í líkamanum
- bólga í slímhúð meltingarvegarins (sem liggur frá munni niður í endaparmsop)
- smá skurður í vef í kringum endaparmsop, bólga eða kláði í endaparmsopi, blóð í hægðum, blettir á húðinni vegna blæðinga í húð, blæðing í auga, lenging á tímanum sem tekur blóðið að storkna
- magaerting
- skert stjórn á þvagláti, blóð í þvagi, óþægindi við þvaglát. verkur í þvagrás
- hálssærindi, verkur í munni, endaparmi, limi, eitlum
- hægur eða hraður hjartsláttur
- hröð öndun
- óhóflegur sviti
- blóðprufa sýnir minnkun á mótefnum
- blóðprufur sýna minnkun á natríum, aukningu á alkalískum fosfatasa, laktat dehydrogenasa
- lágur blóðsykur
- hósti
- nefrennsli
- minnkuð skynjun í húð á fótleggjum
- þurr eða flagnandi húð eða húðkláði, útbrot, bleyjuútbrot, sár á þung
- ósjálfráðar hreyfingar (skjálfti)
- minnkuð viðbrögð
- ofnæmisviðbrögð við innrennslisgjöf blóðflagna
- líkar illa við að gleypa lyf
- bólga í andliti eða líkama (bjúgur)
- þreyta, erfiðleikar með svefn
- þyngdaraukning eða - tap

Skysona

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fá hvít blóðkorn, sem getur leitt til sýkingar
- fá rauð blóðkorn sem getur leitt til þreytu
- fáar blóðflögur, sem getur leitt til blæðingar
- veirusýking í blöðru. Það getur valdið einkennum svo sem hitatilfinningu (sótthita), kulda eða svita, blóði í þvagi, verk í neðri hluta kviðar og hjá ungum börnum einnig uppköst.
- uppköst

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir sem þú eða barnið þitt fær. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Skysona

Þessar upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum. Þessum upplýsingum er aðeins deilt til upplýsingar fyrir sjúklinginn.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og á merkimiða innrennslispoka.

Geymist við eða undir -140 °C í allt að sex mánuði.

Geymið innrennslispokana í málmhulstrinu

Frystið ekki eftir að lyfið hefur þiðnað.

Ekki má afþíða lyfið fyrr en það er tilbúið til notkunar. Eftir að lyfið hefur þiðnað skal geyma það við stofuhita (20 °C – 25 °C) og nota það innan 4 klukkustunda.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Skysona inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Skysona eru stofnfrumur úr blóði barns þíns sem innihalda virk eintök af ALDP geninu. Styrkurinn í hverjum poka er $2-30 \times 10^6$ blóðmyndandi stofnfrumur í hverjum millilítra.
- Hitt innihaldsefnið er lausn sem notuð er til að varðveita frosnar frumur (sjá kafla 2, Skysona inniheldur natríum).

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.

Lýsing á útliti Skysona og pakkningastærðir

Skysona er litlaus eða hvít eða rauð ördreifa af frumum, með hvítum eða bleikum, ljósgulum, og appelsínugulum litbrigðum. Lyfið er afgreitt í einum eða fleiri glærum innrennslispokum, sem hverjum er pakkað í gegnsæjan posa innan í lokuðu málmílát. Skysona má pakka í einn eða fleiri 20 ml poka, eftir þeim heildarfjölda fruma sem eru til staðar. Gefnir eru einn eða fleiri pokar til að ná fullum skammti.

Nafn sjúklingsins og fæðingardagur, ásamt kóðuðum upplýsingum sem auðkenna þig eða barn þitt sem sjúklinginn, eru prentaðar á hvern innrennslispoka og hvert málmílát.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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.
Τηλ: +30 21 0300 5938

Nederland

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

France

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/AAAA}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

- Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsfólk skal þess vegna viðhalda viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfatnaði og hlífðarglæraugum) til að forðast hugsanlega útbreiðslu smitisjúkdóma.
- Geymið innrennslispokann/-pokana í málmhulstrinu/-hulstrunum og geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $\leq -140^{\circ}\text{C}$ þar til komið er að því að þíða lyfið og gefa það.

Undirbúningur fyrir innrennsli

- Skysona er flutt í frystiúláti sem getur innihaldið mörg málmhulstur sem ætluð eru einum sjúklingi frá framleiðslustaðnum til geymslu á staðnum þar sem það verður gefið með innrennsli. Hvert málmhulstur inniheldur einn innrennslispoka af Skysona. Hver sjúklingur getur átt marga innrennslispoka.
- Takið hvert málmhulstur úr fljótandi köfnunarefninu sem það er geymt í og takið hvern innrennslispoka úr málmhulstrinu.
- Staðfestið að Skysona sé prentað á innrennslispokann/-pokana.

- Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum auðkenniupplýsingum um sjúklinginn sem koma fram á Skysona innrennslispokanum/-pokunum og upplýsingablaðinu um lotuna. Skysona er einungis ætlað til samgena notkunar. Ekki gefa Skysona innrennslisli ef upplýsingarnar á sérstaka sjúklingamerkimiðanum sem er á innrennslispokanum samsvara ekki upplýsingum sjúklingsins sem á að fá lyfið.
- Gangið úr skugga um að allir innrennslispokarnir séu til staðar og staðfestið að hver og einn innrennslispoki sé ekki útrunninn samkvæmt meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna.
- Skoða skal hvern innrennslispoka með tilliti til skemmda, áður en lyfið er þítt upp og gefið með innrennslisli. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skaða skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun erfðaefnis úr mönnum og hafa samband við bluebird bio án tafar.

Lyfið látið þiðna

- Ef afgreiddir eru fleiri en einn innrennslispoki, skal þiðna og gefa hvern innrennslispoka fullkomlega áður en farið er að þiðna næsta poka.
- Ekki taka sýni úr lyfinu, breyta því, geisla það eða endurfrysta.
- Skysona er látið þiðna við 37°C í vatnsbaði eða þurrbaði. Hver innrennslispoki þiðnar á um það bil 2 til 4 mínútur. Ekki má ofþiðna (over thaw) lyfið. Ekki skilja lyfið eftir án eftirlits og ekki sökkva innrennslislangjunum í vatn ef lyfið er látið þiðna í vatnsbaði.
- Eftir að lyfið hefur þiðnað á að blanda lyfið varlega með því að nudda innrennslispokann varlega þar til allt innihaldið er einsleitt.

Lyfjajöf

- Rífið hlífðarfilmuna sem hylur sæfða tengið á innrennslispokanum af og þá kemur dauðhreinsað tengið í ljós.
- Tengið innrennslispokann með lyfinu og gefið með innrennslisli samkvæmt venjubundnu verklagi viðkomandi staðar fyrir gjöf lyfja til frummeðferðar. Notið hvorki slöngusíu fyrir blóð né innrennslisdælu.
- Gefið Skysona með innrennslisli eins fljótt og auðið er og geymið það ekki lengur en í 4 klukkustundir við stofuhita (20 °C – 25 °C) eftir að lyfið hefur þiðnað.
- Gefið hvern innrennslispoka af Skysona með innrennslisli í bláæð á innan við 60 mínútum.
- Skolið allt það Skysona sem eftir er í innrennslispokanum og öllum slöngum í tengslum við hann með að minnsta kosti 50 ml af 0.9% natríumklóríðlausn til inndælingar til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og mögulegt er

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera við förgun lyfs

Ónotað lyf og allt sem komist hefur í snertingu við Skysona (föst efni og vökvaúrgang) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun erfðaefnis úr mönnum

Tilfallandi útsetning

Ef útsetning fyrir lyfinu á sér stað fyrir slysi skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis úr mönnum, þær geta meðal annars sagt fyrir um þrif á húð og fót sem komist hafa í snertingu við efnið. Vinnuborð og efni sem hafa verið í snertingu við Skysona þarf að hreinsa með viðeigandi sótthreinsi.