

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Skysona 2 – 30×10^6 buniek/ml infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Skysona (elivaldogene autotemcel) je geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o bunky CD34⁺, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové bunky (HSC) transdukované *ex vivo* lentivírusovým vektorom (LVV) kódujúcim *ABCD1* komplementárnu kyselinu deoxyribonukleovú (cDNA) pre ľudský adrenoleukodystrofický proteín (ALDP).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý infúzny vak lieku Skysona pre konkrétneho pacienta obsahuje elivaldogene autotemcel v koncentrácii podľa príslušnej šarže geneticky modifikovanej autológnej populácie obohatenej o bunky CD34⁺. Konečný liek je zabalený do jedného alebo viacerých infúzných vakov obsahujúcich disperziu $2 - 30 \times 10^6$ buniek/ml populácie obohatenej o bunky CD34⁺ rozptýlenú v kryoprezervačnom roztoku. Každý infúzny vak obsahuje približne 20 ml infúznej disperzie.

Kvantitatívne informácie týkajúce sa sily lieku, CD34⁺ buniek a dávky pre konkrétneho pacienta sú uvedené v informáciách o šarži. Informácie o šarži sa nachádzajú vo veku kryopreparvy, ktorá sa používa na prepravu lieku Skysona.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá dávka obsahuje 391 – 1 564 mg sodíka (vrátane Cryostoru CS5).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Bezfarebná až biela až červená vrátane odtieňov bielej alebo ružovej, svetložltej a oranžovej disperzie.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Skysona je indikovaný na liečbu ranej cerebrálnej adrenoleukodystrofie u pacientov mladších ako 18 rokov s genetickou mutáciou *ABCD1*, pre ktorých nie je k dispozícii darca súrodeneckých krvotvorných kmeňových buniek (haematopoietic stem cell - HSC) zodpovedajúci ľudskému leukocytovému antigénu (human leukocyte antigen - HLA) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Skysona sa musí podávať v kvalifikovanom liečebnom stredisku lekárom (lekármi) so skúsenosťami s transplantáciou HSC a s liečbou pacientov s neurologickými poruchami.

Dávkovanie

Liečba pozostáva z jednorazovej dávky infúzie obsahujúcej disperziu CD34⁺ buniek v jednom alebo viacerých infúzných vakoch.

Minimálna odporúčaná dávka lieku Skysona je 5×10^6 CD34⁺ buniek/kg. V klinických skúšaní boli podané dávky až do $38,2 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg.

Mobilizácia a aferéza

Od pacientov sa vyžaduje, aby podstúpili mobilizáciu HSC, po ktorej nasleduje aferéza, aby sa získali CD34⁺ kmeňové bunky na výrobu lieku (pozri časť 5.1, kde je uvedený opis mobilizačného režimu používaného v klinických skúšaní).

Na výpočet konečnej dávky sa má použiť hmotnosť pacienta pri prvom odbere aferézy.

Minimálny cieľový počet CD34⁺ buniek, ktorý sa má získať, je 12×10^6 CD34⁺ buniek/kg. Ak sa minimálna dávka lieku Skysona 5×10^6 CD34⁺ buniek/kg nedosiahne po počiatočnej výrobe lieku, pacient môže podstúpiť jeden alebo niekoľko dodatočných cyklov mobilizácie a aferézy s časovým odstupom minimálne 14 dní, aby sa získali ďalšie bunky na ďalšiu výrobu.

Vyžaduje sa záložný odber CD34⁺ kmeňových buniek v objeme $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg. Tieto bunky musia byť odobraté u daného pacienta a musia byť kryokonzervované pred začatím kondicionovania a infúzneho podania lieku Skysona. Záložný odber môže byť potrebný na záchrannú liečbu, ak: 1) došlo k narušeniu lieku Skysona po začatí kondicionovania a pred infúziou lieku Skysona, 2) k zlyhaniu primárneho engraftmentu alebo 3) k strate engraftmentu po infúzii lieku Skysona (pozri časť 4.4).

Prípravný režim pred liečbou

Pred začatím kondicionovania musí ošetrojúci lekár potvrdiť, že liečba liekom Skysona je u pacienta vhodná (pozri časť 4.4).

Myeloablatívne kondicionovanie sa musí podať pred infúziou lieku Skysona (pozri časť 5.1, kde je uvedený opis kondicionačných režimov používaných v klinických skúšaní).

Kondicionovanie sa má začať až po doručení kompletnej súpravy infúzneho vaku (vakov) na miesto podania, ktorá tvorí dávku lieku Skysona, a zároveň po potvrdení dostupnosti záložného odberu.

Podávanie lieku Skysona

Podrobnosti o podávaní lieku Skysona a manipulácii s ním nájdete v časti „Spôsob podávania“ nižšie a v časti 6.6.

Po podaní lieku Skysona

Akékolvek krvné produkty potrebné počas prvých 3 mesiacov od infúzneho podania lieku Skysona majú byť ožiarené.

Osobitné skupiny pacientov

Predchádzajúce podávanie gérovej terapie

Liek Skysona nebol skúmaný u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení liekom na gérovú terapiu. K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s liečbou pacienta liekom Skysona viac ako raz.

Porucha funkcie obličiek

Liek Skysona nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov sa má vykonať vyšetrenie zamerané na poruchu funkcie obličiek, aby sa získala istota, že liečba liekom Skysona je vhodná. Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Liek Skysona nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. U pacientov sa má vykonať vyšetrenie zamerané na poruchu funkcie pečene, aby sa získala istota, že liečba liekom Skysona je vhodná. Nie je potrebná úprava dávky.

Pacientky

Bezpečnosť a účinnosť lieku Skysona u pacientok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Skysona u detí vo veku do 3 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti séropozitívni na vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV)

Liek Skysona sa neskúmal u pacientov s HIV-1, HIV-2, HTLV-1 a HTLV-2. Negatívny sérologický test na HIV je nevyhnutný na zabezpečenie prijatia aferézneho materiálu na výrobu lieku Skysona. Aferézny materiál od pacientov s pozitívnym testom na HIV nebude akceptovaný na výrobu lieku Skysona.

Spôsob podávania

Liek Skysona je určený len na intravenózne použitie.

Podrobné pokyny na prípravu, podávanie, pokyny pri náhodnom vystavení a pokyny na likvidáciu lieku Skysona sú uvedené v časti 6.6.

Po dokončení kondicionovania sa musí pred infúznym podaním lieku Skysona vykonať minimálne 48-hodinové vymývanie.

Pred podaním infúzie sa musí potvrdiť, že identita pacienta sa zhoduje s jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom vaku (vakoch) lieku Skysona. Celkový počet infúzných vakov, ktorý sa má podať, sa musí takisto preveriť podľa informácií o šarži (pozri časti 4.4).

Infúzne podanie lieku Skysona sa má vykonať čo najskôr, najneskôr do 4 hodín od rozmrazenia. Každý infúzny vak sa má podávať kratšie ako 60 minút. V prípade, že sa má podať viacero infúzných vakov, všetky infúzne vaky sa musia podať hneď po sebe. Má sa podať celý objem každého infúzneho vaku.

Po infúznom podaní lieku Skysona sa majú dodržať štandardné postupy starostlivosti o pacienta v súlade s transplantáciou HSC.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Musia sa zväžiť kontraindikácie pre látky na mobilizáciu a kondicionovanie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatňovať požiadavky na sledovateľnosť liekov na inovatívnu liečbu na báze buniek. S cieľom zabezpečiť sledovateľnosť sa musí názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta uchovávať po dobu 30 rokov po dátume expirácie lieku.

Autológne použitie

Liek Skysona je určený výlučne na autológne použitie a v žiadnom prípade sa nesmie podávať iným pacientom. Liek Skysona sa nesmie infúzne podať, ak sa informácie na označení pacienta na infúznom vaku (vakoch), v informáciách o šarži a na kovovej kazete (kazetách) nezhodujú s určeným pacientom.

Mobilizácia a myeloablatívne kondicionovanie liekov

Musia sa zväžiť upozornenia a opatrenia týkajúce sa látok na mobilizáciu a kondicionovanie.

Reakcie z precitlivivosti

Závažné reakcie z precitlivivosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené dimetylsulfoxidom (DMSO) v lieku Skysona.

Zlyhanie engraftmentu merané podľa engraftment neutrofilov

Liečba liekom Skysona zahŕňa infúziu a engraftment CD34⁺ HSC buniek, ktoré boli geneticky modifikované *ex vivo* s lentivírusovým vektorom (Lentiviral vector - LVV). Zlyhanie engraftmentu neutrofilov je krátkodobé ale potenciálne závažné riziko, ktoré je definované ako nedosiahnutie 3 po sebe nasledujúcich absolútnych počtov neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 500 buniek/ μ l zistených v rôznych dňoch v intervale do 43. dňa od infúzneho podania lieku Skysona (pozri časť 5.1). Pacienti, u ktorých sa vyskytne zlyhanie engraftmentu neutrofilov, majú dostať záchrannú liečbu záložným odberom (pozri časť 4.2).

Dlhodobé cytopénie

Niekoľko mesiacov po kondicionovaní a podaní infúzie lieku Skysona sa u pacientov môžu vyskytnúť cytopénie a boli hlásené prípady pancytopenie. V klinických skúšaníach lieku Skysona sa cytopénie 3. alebo vyššieho stupňa na 60. deň po infúzii vyskytli u 26 % pacientov a zahŕňali pokles počtu trombocytov (13 %), pokles počtu neutrofilov (17 %) a pokles úrovne hemoglobínu (2 %). 100 dní po podaní infúzie malo 16 % pacientov akúkoľvek cytopéniu 3. alebo vyššieho stupňa, vrátane poklesu počtu trombocytov (9 %), poklesu počtu neutrofilov (11 %). Žiaden pacient nemal pokles úrovne hemoglobínu (0 %) 3. alebo vyššieho stupňa. Po infúzii lieku Skysona sa musí monitorovať krvný obraz a vyhodnotiť prítomnosť prejavov a príznakov krvácania a infekcie u pacientov.

Riziko vzniku inzerčnej onkogenézy

Nie sú hlásené žiadne prípady inzerčnej mutagenézy sprostredkovanej LVV vedúcej k onkogenéze, vrátane myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu, súvisiace s liekom Skysona. Avšak po liečbe liekom Skysona existuje teoretické riziko. U niektorých pacientov liečených liekom Skysona sa zistila klonálna expanzia vedúca ku klonálnej prevahe bez klinického potvrdenia výskytu myelodysplázie.

Pacienti majú byť sledovaní aspoň raz ročne pre prípad vzniku myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu (vrátane úplného krvného obrazu) po dobu 15 rokov po liečbe liekom Skysona. Ak sa zistí myelodysplázia, leukémia alebo lymfóm u pacienta, ktorému bol podaný liek Skysona, musia sa odobrať vzorky krvi na integrovanú analýzu v mieste.

Sérologické testovanie

Všetci pacienti musia byť pred mobilizáciou a aferézou testovaní na HIV-1/-2, aby sa zabezpečilo prijatie aferézneho materiálu na výrobu lieku Skysona (pozri časť 4.2).

Užívanie antiretrovirotik

Pacienti nesmú užívať antiretrovirotiká najmenej mesiac pred mobilizáciou (pozri časť 4.5). Ak pacient potrebuje na profylaxiu HIV antiretrovirotiká, liečba liekom Skysona vrátane mobilizácie a aferézy buniek CD34⁺ prostredníctvom infúzneho podania lieku Skysona sa má odložiť, až kým sa infekcia HIV dostatočne nevytlúči podľa miestnych usmernení pre testovanie na HIV.

Interferencia so sérologickým testovaním

Je dôležité upozorniť, že pacienti, ktorým bol podaný liek Skysona, budú mať pravdepodobne pozitívny výsledok testu polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) na HIV z dôvodu inzercie provírusu LVV, čo má za následok falošne pozitívny výsledok testu na HIV. Pacienti, ktorým bol podaný liek Skysona, preto nemajú byť testovaní na infekciu HIV testom na báze PCR.

Darovanie krvi, orgánov, tkaniva a buniek

Pacienti liečení liekom Skysona nesmú nikdy v budúcnosti darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa a tiež v pohotovostnej karte pacienta, ktorú je potrebné poskytnúť pacientovi.

Po podaní lieku Skysona

Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by preukazovali účinok liečby liekom Skysona na adrenálnu nedostatočnosť súvisiacu s ALD. Je potrebné pokračovať so substitučnou liečbou.

Očakáva sa, že pacienti sa zaregistrujú do skúšania založeného na registroch a budú sledovaní v registri, aby sa lepšie porozumelo dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Skysona.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 391 – 1 564 mg sodíka v každej dávke, čo zodpovedá 20 až 78 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pacienti nesmú užívať antiretrovirotiká najmenej jeden mesiac pred mobilizáciou, aspoň kým sa nedokončí aferéza (pozri časť 4.4).

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne interakčné štúdie. Neočakáva sa, že sa liek Skysona bude vzájomne ovplyvňovať so skupinou pečenných enzýmov cytochrómu P-450 alebo s transportérmi liečiva.

Živé vakcíny

Bezpečnosť očkovania živými vírusovými vakcínami počas liečby liekom Skysona alebo po nej nebola skúmaná. Očkovanie živými vírusovými vakcínami sa neodporúča počas 6 týždňov predchádzajúcich začiatok myeloablatívneho kondicionovania a až do hematologického zotavenia po liečbe liekom Skysona.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o expozícii pre poskytnutie presného odporúčania týkajúceho sa trvania antikoncepcie po liečbe liekom Skysona. Ženy vo fertilnom veku a muži schopní splodiť dieťa a ich partnerky musia používať účinnú metódu antikoncepcie (vnútro maternicové teliesko alebo kombinácia hormonálnej a bariérovej antikoncepcie) od začatia mobilizácie až po uplynutie najmenej 6 mesiacov od podania lieku Skysona. Majú sa prečítať v Súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúcom sa látky na kondicionovanie informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí podstupujú kondicionovanie.

U žien vo fertilnom veku musí byť potvrdený negatívny výsledok tehotenského testu zo séra pred začatím mobilizácie a znovu potvrdený pred procedúrami kondicionovania a pred podaním lieku.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o expozíciách počas tehotenstva.

Pri lieku Skysona neboli vykonané štúdie zamerané na reprodukčnú a vývojovú toxicitu. Liek Skysona sa nesmie užívať počas gravidity vzhľadom na kondicionovanie (pozri časť 4.3). Nie je známe, či bunky transdukované liekom Skysona majú potenciál prechádzať v maternici do plodu. Gravidita po liečbe liekom Skysona sa má prekonzultovať s ošetrojúcim lekárom.

Neexistuje žiadna možnosť prenosu zárodočných buniek LVV, ktorý kóduje *ABCD1* cDNA pre ľudský ALDP po liečbe liekom Skysona, preto sa pravdepodobnosť, že potomok bude mať všeobecnú somatickú expresiu lentivirálného vektora, ktorý kóduje *ABCD1* cDNA pre ľudský ALDP, považuje za zanedbateľnú.

Laktácia

Nie je známe, či sa liek Skysona vylučuje do ľudského mlieka. Účinok lieku Skysona podávaného matkám na ich dojčatá sa neskúmal.

Liek Skysona sa nesmie podávať dojčiacim ženám.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch lieku Skysona na fertilitu u ľudí. V skúšaniach u zvierat neboli hodnotené účinky na fertilitu u samcov a samíc.

Dostupné sú údaje o riziku neplodnosti pri kondicionovaní. Preto sa odporúča zvážiť kryoprezerváciu spermy a vajíčok pred liečbou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Skysona nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Musí sa zväžiť účinok látok na mobilizáciu a kondicionovanie na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje alebo vykonávať činnosti ako sú jazda na bicykli alebo skejtborde.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť lieku Skysona bola hodnotená u 51 pacientov s CALD v klinických štúdiách ALD-102, ALD-104 a LTF-304 (pozri časť 5.1). Najzávažnejšou nežiaducou reakciou pripisovanou lieku Skysona bola pancytopenia (3,9 %). Vzhľadom na malú populáciu pacientov a veľkosť kohort, nežiaduce reakcie v nižšie uvedenej tabuľke neposkytujú úplný obraz charakteru a frekvencie týchto udalostí. Údaje súvisiace s koncovými bodmi použitými v týchto klinických štúdiách sú uvedené v časti 5.1.

Súhrnný zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Nežiaduce reakcie sú v jednotlivých skupinách frekvencií zoradené v zostupnom poradí podľa závažnosti.

Tabuľky 1, 2 a 3 sú zoznamom nežiaducich reakcií pripisovaných mobilizácii/aferéze, kondicionovaniu a lieku Skysona, ktoré sa vyskytli u pacientov s CALD v klinických skúšaníach s liekom Skysona.

Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie prisudzované mobilizácii/aferéze

Trieda orgánových systémov (SOC)	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopenia, anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia,	Hypomagneziémia
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy
Poruchy ciev		Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Vracanie, nevoľnosť, parestézia úst
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť kostí, bolesť v končatinách
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zníženie hemoglobínu

Tabuľka č. 2 Nežiaduce reakcie pripisované kondicionovaniu

Trieda orgánových systémov (SOC)	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		Pseudomonálna bakterémia, bakterémia, streptokoková bakterémia, pneumónia, bakteriálna infekcia, infekcia súvisiaca s pomôckou, infekcia spôsobená enterokolitídou, Vírusová gastroenteritída, orálna kandidóza, otitis media, streptokoková choroba spôsobujúca faryngitídu,

		infekcia vyvolaná respiračnými syncytiálnymi vírusmi, infekcia spôsobená rinovírusom, sinusitída, infekcia kože, bakteriálna infekcia horných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest, folikulitída, análna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia, neutropénia, trombocytopenia, anémia, leukopénia, lymfopénia	Bolesť lymfatických uzlín
Poruchy endokrinného systému		Nedostatočnosť nadobličiek, nevhodná sekrécia antidiuretického hormónu
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia, hypomagneziémia, znížená chuť do jedla, hypofosfatémia	Hypoglykémia, zadržiavanie tekutín, hyponatriémia
Psychické poruchy		Averzia, nespavosť
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Senzorická strata, tras, hyporeflexia
Poruchy oka		Krvácanie spojiviek
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Bradykardia, sínusová tachykardia, tachykardia
Poruchy ciev	Hypertenzia	Petéchie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxia	Hypoxia, tachypnoe, kašeľ, orofaryngeálna bolesť, rinorea
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída, vracanie, hnačka, bolesť brucha, zápcha, nevoľnosť	Gastritída, gastrointestinálny zápal, análna trhlina, proktitída, análna pruritída, dyspepsia, bolesť v ústach, proktalgia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, hyperpigmentácia kože	Pustulárna vyrážka, exfoliácia kože, dermatitída v plienkovej oblasti, liekový exantém, suchá koža, hyperhidróza, pruritus, kožná vyrážka, makulopapulózny exantém
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria, inkontinencia, inkontinencia moču, dyzúria, bolesť močových ciest
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Bolesť penisu, skrotálny vred
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Edém tváre, zápal sliznice, únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina alanín-aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát-aminotransferázy	Pozitívny výsledok v krvi, pozitívny výsledok testu na adenovírus, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina imunoglobulínu G v krvi, zvýšená hladina

		laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšený C-reaktívny proteín, znížená telesná hmotnosť, zvýšená telesná hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Alergická reakcia súvisiaca s infúziou

Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie pripisované lieku Skysona

Trieda orgánových systémov (SOC)	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		Vírusová cystitída
Poruchy krvi a lymfatického systému		Pancytopenia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Vracanie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematopoetická rekonštitúcia

U dvoch pacientov sa vyskytli dve závažné reakcie pancytopenie s nástupom po engraftmente neutrofilov. Obaja pacienti mali oneskorenú hematopoetickú rekonštitúciu, ktorá si vyžadovala predĺženú podporu transfúziou krvi a trombocytov, ako aj rastovými faktormi (G-CSF a eltrombopag). Jeden pacient mal interkurentný parvovírus. Obe udalosti pokračovali najmenej 18 mesiacov po infúznom podaní lieku Skysona.

Reakcie súvisiace s infúziou

U dvoch pacientov sa v deň podania infúzie vyskytlo vracanie, potenciálne súvisiace s kryoprezervačnou látkou. Premedikáciu možno použiť podľa uváženia lekára.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa predávkovania liekom Skysona.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné lieky na nervový systém, ATC kód: zatiaľ nepridelený

Mechanizmus účinku

Liek Skysona pridáva funkčné kópie *ABCD1* cDNA do HSC pacientov transdukciou autológnych CD34⁺ buniek s Lenti-D LVV. Po infúznom podaní lieku Skysona sa transdukované CD34⁺ HSC uchytia v kostnej dreni a diferencujú sa na rôzne typy buniek vrátane monocytov (CD14⁺), ktoré migrujú do mozgu, kde sa podľa všetkého ďalej diferencujú na makrofágy a mozgovú mikroglie, ktoré môžu produkovať funkčný ALDP. Funkčný ALDP potom môže umožniť lokálnu degradáciu veľmi dlhých reťazcov mastných kyselín (VLCFA) v mozgu, ktorá môže následne stabilizovať

ochorenie tým, že zabráni ďalšiemu zápalu a demyelinizácii. Nepredpokladá sa však, že liečba liekom Skysona bude mať vplyv na ďalšie prejavy ALD, vrátane nedostatočnosti nadobličiek. Vplyv liečby liekom Skysona na adrenomyeloneuropatiu nebol skúmaný. Po úspešnom engraftmente s geneticky modifikovanými bunkami sa očakáva, že expresia ALDP bude celoživotná.

Farmakodynamické účinky

Mesiac po liečbe liekom Skysona vyprodukovali všetci vyhodnotiteľní pacienti v skúšaní ALD-102 (N = 25) ALDP v CD14⁺ bunkách periférnej krvi s mediánom (min., max.) CD14⁺ ALDP+ 29,50 % (8,20 %, 49,65 %), čo preukazuje skorú expresiu transgénu. U pacientov s minimálne 6 mesiacmi ďalšieho sledovania CD14⁺ ALDP+ buniek vo všeobecnosti mierne poklesol po infúznom podaní lieku Skysona a stabilizoval sa približne do 6. mesiaca. Pacienti mali v 6. mesiaci medián (min., max.) CD14⁺ % ALDP+ 22,20 % (2,00 %, 71,40 %) v skúšaní ALD-102 (N = 27).

Percento ALDP+ buniek zostalo všeobecne stabilné v CD14⁺ bunkách periférnej krvi do 24. mesiaca s mediánom (min., max.) 16,90 % (5,80 %, 44,60 %) v skúšaní ALD-102 (N = 26). Percento CD14⁺ ALDP+ buniek bolo naďalej stabilné pri poslednom ďalšom sledovaní až do 60. mesiaca, čo preukázalo dlhodobú expresiu transgénneho ALDP v potomstve hematopoetických kmeňových buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť lieku Skysona bola hodnotená v otvorenom skúšaní s jednou skupinou u pacientov s CALD (ALD-102; N = 32) a porovnaná s účinnosťou a bezpečnosťou alo-HSCT u pacientov s CALD v skúšaní súbežnej referenčnej vzorky (ALD-103; N = 59). Všetci pacienti, ktorí dokončili alebo predčasne ukončili skúšanie ALD-102, boli požiadaní, aby sa zúčastnili dlhodobého skúšania LTF-304 na účely ďalšieho sledovania.

Zaradovanie do skúšania ALD-102 je dokončené, pričom 32 pacientov bolo zaradených a liečených. 30 pacientov je hodnotiteľných pre primárny koncový ukazovateľ účinnosti v 24. mesiaci.

Okrem toho s liekom Skysona prebieha druhé otvorené skúšanie s jednou skupinou (ALD-104; N = 19). Bod vyhodnotenia v 24. mesiaci nedosiahol žiaden pacient, a preto nie je zahrnuté v žiadnych analýzach účinnosti.

Mobilizácia a aferéza

Všetkým pacientom bola pred aferézou minimálne 4 dni podávaná stredná dávka 10 µg/kg G-CSF na mobilizáciu kmeňových buniek.

V skúšaní ALD-102 boli pacienti hodnotení ráno po 4. dávke G-CSF. Ak bol počet CD34⁺ v periférnej krvi v tomto rannom období < 50 buniek/µl, bola podaná 5. dávka G-CSF a plerixafor bol podávaný v dávke 0,24 mg/kg telesnej hmotnosti približne 10 hodín pred odberom aferézy na nasledujúci deň. Plerixafor sa môže podávať denne po dobu maximálne 4 dní. Jedenásť z 32 (34,4 %) pacientov v skúšaní ALD-102 užívalo plerixafor.

U všetkých pacientov stačil 1 cyklus mobilizácie a aferézy na odobratie minimálneho počtu CD34⁺ buniek na výrobu lieku Skysona.

Prípravný režim pred liečbou

V skúšaní ALD-102 dostávalo 32 pacientov farmakokineticky podávaný busulfán spolu s cyklofosfamidom pred podaním lieku Skysona. Busulfán sa podával s odporúčanou kumulatívnou AUC 17 000 až 21 000 µmol*min/l počas štyroch dní kondicionovania. U pacientov

s hmotnosťou ≤ 12 kg bol busulfán podávaný v dávke 1,1 mg/kg/i. v. dávku každých 6 hodín a u pacientov s hmotnosťou > 12 kg bol busulfán podávaný v dávke 0,8 mg/kg/ i. v. dávku každých 6 hodín počas 4 dní. Úpravy dávky busulfánu boli vykonané podľa potreby na základe farmakokinetického monitorovania. Pacienti dostali profylaxiu liekmi proti záchvatom, antimykotikami a antibiotikami v súlade so smernicami zariadenia. Odporúčaná dávka cyklofosfamidu bola 50 mg/kg/deň. Medián (min., max.) dennej priemernej dávky busulfánu bola 3,5 (2,8; 4,2) mg/kg/deň (N = 31) a medián (min., max.) odhadovanej priemernej dennej hodnoty AUC bola 4 729 (4 039; 5 041) $\mu\text{mol}\cdot\text{min/l/deň}$ (N = 31).

V skúšaní ALD-104 dostávalo 19 pacientov pred liečbou liekom Skysona farmakokineticky podávaný busulfán spolu s fludarabínom.

Podávanie lieku Skysona

Všetkým pacientom bol podaný liek Skysona s mediánom (min., max.) dávky $11,78 (5,0; 38,2) \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg vo forme intravenózneho infúzie (N = 51).

Po podaní lieku Skysona

V skúšaní ALD-102 pacienti dostávali G-CSF podľa uváženia skúšajúceho lekára a v súlade s praxou zariadenia po liečbe liekom Skysona. Z 32 liečených pacientov 24 dostalo G-CSF po liečbe liekom Skysona.

V skúšaní ALD-104 mali pacienti dostávať G-CSF počnúc 5. dňom po liečbe liekom Skysona.

Skúšanie ALD-102

Skúšanie ALD-102 bolo otvorené 24-mesačné skúšanie s jednou skupinou, v ktorom bolo zaradených celkom 32 pacientov s CALD liečených liekom Skysona. V skúšaní ALD-102 bolo rané štádium CALD definované takto: Loesovo skóre medzi 0,5 a 9 (vrátane), vysycovanie gadolína na MRI demyelinizačných lézií a skóre neurologickej funkcie (NFS) ≤ 1 , čo naznačuje obmedzené zmeny neurologickej funkcie. Pacienti boli vylúčení zo skúšania ALD-102, ak mali ochotného a dostupného súrodeneckého darcu HSC so zodpovedajúcim HLA. Medián (min., max.) veku pri infúznom podaní lieku Skysona bol 6,0 (4, 14) rokov, 100 % pacientov boli muži a 46,9 % bolo belochov. Medián (min., max.) Loesovho skóre pri východiskovom stave bol 2,00 (1,0; 9,0). Z 32 pacientov malo 31 NFS 0 a jeden mal NFS 1 vo východiskovom stave. Všetci pacienti, ktorí dokončili skúšanie ALD-102, boli zaradení do dlhodobého ďalšieho sledovania v skúšaní LTF-304. Medián (min., max.) trvania ďalšieho sledovania bol 38,59 (13,4; 82,7) mesiacov.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí nemali žiadne zo 6 hlavných funkčných disfunkcií (MFD), boli nažive, nedostali druhú alo-HSCT ani podávanie záchranných buniek a neboli vyradení ani prerušení na ďalšie sledovanie v 24. mesiaci (t. j. prežívanie bez MFD v 24. mesiaci). Medzi 6 MFD patrí: strata komunikácie, kortikálna slepota, podávanie enterálnej výživy, celková inkontinencia, závislosť od invalidného vozíka alebo úplná strata pohybu vôľou.

Analýza sa vykonala potom, čo bolo 30 pacientov vyhodnotiteľných ohľadne primárneho ukazovateľa účinnosti, prežívania bez MFD v 24. mesiaci. Dvadsaťsedem z 30 pacientov (90 %, 95 % IS: 73,5; 97,9) dosiahlo prežívanie bez MFD v 24. mesiaci, s dolnou hranicou 95 % IS nad klinicky významnou referenčnou hodnotou (miera prežívania 24 mesiacov bez MFD 50 %), čo naznačuje, že liečba liekom Skysona poskytuje klinicky významné prínosy tým, že zachováva motorickú funkciu a komunikačné schopnosti a zlepšuje prežívanie v porovnaní s neliečenými pacientmi v počiatočnom štádiu ochorenia mozgu.

U 59 pacientov s CALD liečených alo-HSCT (populácia ALD-103 zameraná na bezpečnosť) bolo vykonané súčasné porovnávacie skúšanie. Podskupina 27 pacientov (populácia účinnosti ALD-103)

sa zhodovala s populáciou ALD-102 pre východiskové Loesovo skóre, prítomnosť vysycovania kontrastnej látky a NFS skóre. Táto populácia bola ďalej rozdelená na tých, ktorí dostali alo-HSCT od zhodného súrodenca (N = 10; populácia s MSD účinnosti ALD-103) a tých, ktorí dostali alo-HSCT z alternatívneho zdroja darcu, t. j. nezodpovedajúceho darcu – súrodenca (N = 17; populácia ALD-103 bez MSD na hodnotenie účinnosti).

Prežívanie bez MFD v priebehu času a celkové prežívanie boli analyzované u 32 pacientov v skúšaní ALD-102 a v porovnaní so 17 pacientmi liečenými alo-HSCT v populácii na hodnotenie účinnosti ALD-103 (bez MSD), ktoré sú uvedené v tabuľke č. 4 a na obrázku č. 1, v uvedenom poradí.

Liek Skysona preukázal trvalý účinok na prežívanie bez MFD, pričom väčšina pacientov (26/27, 96,3 %), ktorí boli zaradení do LTF-304, zostali nažive a udržali si svoj stav bez MFD počas ich posledného ďalšieho sledovania v rámci skúšania vrátane 14 pacientov s 5 alebo viac rokmi ďalšieho sledovania. Jeden pacient odmietol ďalšie sledovanie.

Tabuľka č. 4: Ukazovatele účinnosti

	ALD-102 Liečba liekom Skysona^a (N = 32)	Populácia na hodnotenie účinnosti alo-HSCT ALD-103^b (N = 27)	Populácia na hodnotenie účinnosti alo-HSCT ALD-103^c bez MSD (N = 17)	Populácia na hodnotenie účinnosti alo-HSCT ALD-103^d s MSD (N = 10)
Pomer prežívania bez MFD v 24. mesiaci^e				
Hodnotiteľní pacienti ^f N % [95 % IS]	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]
Počet pacientov s udalosťami do 24. mesiaca^g				
N %	3 9,4 %	8 29,6 %	6 35,3 %	2 20,0 %
Počet prežívajúcich pacientov do 24. mesiaca^h				
N % [95 % IS]	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 vstupné kritériá zahŕňali zvýšené hodnoty VLCFA, Loesovo skóre medzi 0,5 a 9 (vrátane), vysycovanie gadolína na MRI demyelinizačných lézií, NFS ≤ 1 a žiadny ochotný a dostupný darca súrodeneckých HSC so zodpovedajúcim HLA

^b zodpovedá populácii ALD-102 pre východiskové Loesovo skóre, prítomnosť vysycovania pomocou kontrastnej látky a skóre NFS

^c zodpovedá populácii ALD-102 pre východiskové Loesovo skóre, prítomnosť vysycovania pomocou kontrastnej látky a skóre NFS a žiadny ochotný a dostupný darca súrodeneckých HSC so zodpovedajúcim HLA

^d zodpovedá populácii ALD-102 pre východiskové Loesovo skóre, prítomnosť vysycovania pomocou kontrastnej látky a skóre NFS a k dispozícii bol darca súrodeneckých HSC so zodpovedajúcim HLA

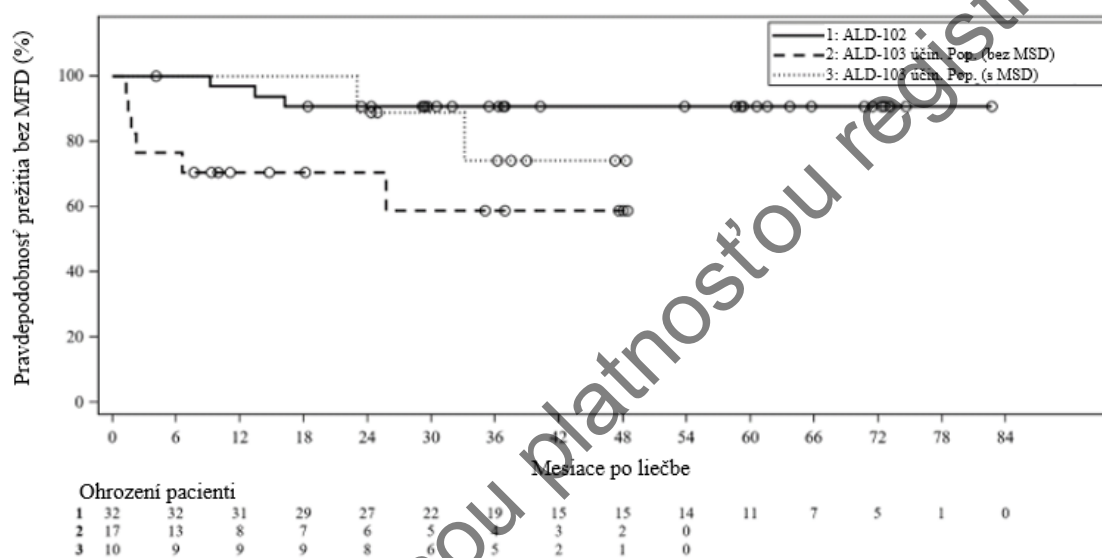
^e Primárny ukazovateľ účinnosti; podiel pacientov bez udalosti do 24. Mesiaca; zahŕňa smrť, MFD, podanie záchranných buniek alebo následného alo-HSCT

^f Hodnotiteľní účastníci v klinickom skúšaní ALD-102 a ALD-103 s prežívaním bez MFD sú definovaní ako liečení účastníci, ktorí boli ďalej sledovaní po dobu 24 mesiacov alebo absolvovali návštevu v 24. mesiaci alebo prerušili účasť na klinických skúšaní (z akéhokoľvek dôvodu vrátane smrti), pričom by absolvovali 24 mesiacov ďalšieho sledovania, keby pokračovali v účasti na klinickom skúšaní, k dátumu uzávierky údajov pre túto analýzu

^g Kaplanova-Meierova analýza dĺžky času uplynutého po výskyt udalosti; zahŕňa smrť, MFD, podanie záchranných buniek alebo následného alogeneického HSCT

^h Kaplanova-Meierova analýza dĺžky času uplynutého po výskyt udalosti; zahŕňa iba smrť
MSD = zodpovedajúci darca – súrodenec.

Obrázok č. 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez MFD medzi populáciou ALD-102 (liečenou liekom Skysona) a populáciou na hodnotenie účinnosti ALD-103 (bez MSD a s MSD)



Skóre neurologickej funkcie (NFS) sa použilo ako sekundárny ukazovateľ na vyhodnotenie 15 domén neurologickej funkcie. Celkové maximálne skóre je 25. Skóre 0 označuje žiadnu abnormalitu v hodnotených oblastiach neurologickej funkcie. Pri východiskovom stave museli mať pacienti NFS ≤ 1 . V skúšaní ALD-102 si u 26 z 28 hodnotiteľných pacientov zachovali NFS menšie alebo rovné 1 do 24. mesiaca a u 24 z týchto pacientov nedošlo k žiadnej zmene v NFS, čím sa preukázalo udržanie neurologickej funkcie u väčšiny pacientov. Väčšina pacientov v ALD-102 si zachovala kognitívnu funkciu (IQ vrátane výkonnosti pri vedľajších meraniach IQ) v normálnom rozmedzí (100 ± 15 bodov), a to s minimálnym poklesom a so stabilizovaním do 24 mesiaca. Malá vedľajšia skupina pacientov, ktorí mali vyššie Loesovo skóre na začiatku liečby, zvyčajne dosahovala menej priaznivý výsledok.

Primárny ukazovateľ bezpečnosti, podiel hodnotiteľných pacientov, u ktorých sa do 24. mesiaca vyskytla akútna (≥ 2 . stupeň) alebo chronická reakcia transplantátu voči hostiteľovi (GVHD) medzi ALD-102 a ALD-103 v 24. mesiaci, bol 0 vs. 52 %.

Podiel všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytla akútna (≥ 2 . stupeň) alebo chronická GVHD v ALD-102/ALD-104 vs. ALD-103, je zosumarizovaný v tabuľke č. 5.

Tabuľka č. 5: Ochorenie v prípade štepú verus hostiteľa

	Liečenie liekom Skysona		Alo-HSCT
	ALD-102	ALD-102/104	Populácia ALD-103 zameraná na bezpečnosť ^a
	(N = 32)	(N = 51)	(N = 59)
Akútna (≥ II. stupeň) GVHD alebo chronická GVHD			
n	0	0	26
%	0 %	0 %	44,1 %
[95 % IS]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[31,2; 57,6]
Akútna (≥ II. stupeň) GVHD			
n	0	0	15
%	0 %	0 %	25,4 %
[95 % IS]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[15,0; 38,4]
Chronická GVHD			
n	0	0	14
%	0 %	0 %	23,7 %
[95 % IS]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[13,6; 36,6]

^a V prípade cenzurovaných pozorovaní u populácie ALD-103 zameranej na bezpečnosť bolo vyhodnotené, že nebola pozorovaná žiadna GVHD v žiadnej kategórii.

Neutrofilný engraftment bol monitorovaný ako sekundárny koncový ukazovateľ a bol definovaný ako dosiahnutie 3 po sebe nasledujúcich absolútnych počtov neutrofilov (ANC) ≥ 500 buniek/ μ l získaných v rôznych dňoch do 43. dňa po infúznom podaní lieku Skysona. V klinických skúšaníach k engraftmentu neutrofilov došlo s mediánom (min., max.) na 13. deň (11, 41) po infúznom podaní lieku Skysona (pozri časť 4.4) (N = 32, ALD-102; N = 17, ALD-104) v porovnaní so 17. dňom (12, 36) v ALD-103 (N = 53).

V skúšaní ALD-102/ ALD-104 (N = 51) sa nepozorovalo žiadne primárne ani sekundárne zlyhanie engraftmentu neutrofilov v porovnaní s 10/59 (16,9 %) v populácii skúšania ALD-103.

Engraftment krvných doštičiek bol monitorovaný ako sekundárny ukazovateľ a bol definovaný ako dosiahnutie 3 po sebe nasledujúcich počtov trombocytov $\geq 20 \times 10^9$ buniek/l bez podpory získaných v rôznych dňoch po infúznom podaní lieku Skysona bez podania transfúzií trombocytov v intervale 7 dní bezprostredne predchádzajúcich obdobiu hodnotenia a počas tohto obdobia. V klinických skúšaníach k engraftmentu krvných doštičiek došlo s mediánom (min., max.) na 32. deň (14, 108) po infúznom podaní lieku Skysona (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104) v porovnaní so 26. dňom (13, 67) v ALD-103 (N = 47).

U žiadneho pacienta sa nevyskytla mortalita súvisiaca s transplantáciou (transplant-related mortality - TRM), sekundárny ukazovateľ, 100 dní alebo 365 dní po transplantácii v ALD-102 a ALD-104. Naopak, u 2/59 (3,4 %) pacientov sa vyskytla TRM po 100 dňoch a u 8/59 (13,6 %) pacientov sa vyskytla TRM po 365 dňoch po transplantácii v populácii ALD-103 zameranej na bezpečnosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Skysona je autológny liek na génovú terapiu pozostávajúci z autológnych buniek, ktoré boli geneticky modifikované *ex vivo*. Charakter lieku Skysona je taký, že konvenčné skúšania zamerané na farmakokinetiku, absorpciu, distribúciu, metabolizmus a elimináciu sú irelevantné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané konvenčné skúšania zamerané na mutagenitu, karcinogenitu a reprodukčnú a vývojovú toxicitu.

Bola vyhodnotená *in vitro* a *in vivo* farmakológia, toxikológia a genotoxicita Lenti-D LVV používaného na transdukciiu. V *in vitro* imortalizačnom teste vykazovali bunky myšej kostnej drene transdukované Lenti-D LVV výrazne znížený mutagénny potenciál v porovnaní s pozitívnymi kontrolnými vektormi. Analýza miesta integrácie ľudských CD34⁺ HSC transdukovaných Lenti-D LVV pred transplantáciou preukázala očakávaný samoinaktivujúci profil integrácie LVV bez obohatenia na zavedenie do génov súvisiacich s rakovinou alebo v ich blízkosti.

U myši s imunodeficienciou a myeloabláciou sa vykonalo centrálné kombinované skúšanie toxicity, genotoxicity a biologickej distribúcie v súlade s GLP u CD34⁺ HSC z mobilizovanej periférnej krvi s transdukciiou Lenti-D LVV. Neboli zistené žiadne dôkazy toxicity, genotoxicity (inzerčná mutagenéza, ktorá by viedla k onkogénnym mutáciám) ani onkogenézy (tumorigenicita) v súvislosti s integráciou Lenti-D LVV. Analýza integrácie v mieste po transplantácii buniek kostnej drene nepreukázala žiadnu preferovanú integráciu v blízkosti génov alebo v génoch súvisiacich s rakovinou. Dodatočné skúšanie ľudských CD34⁺ HSC transdukovaných Lenti-D LVV podávaných myšiam s imunodeficienciou a myeloabláciou preukázala engraftment ľudských mikrogliálnych buniek v mozgových tkanivách bez toxicity alebo tumorigenicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Cryostor CS5

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

6 mesiacov

Po rozmrazení: maximálne 4 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote ≤ -140 °C až do začatia rozmrazovania pred podávaním.

Infúzny vak (vaky) uchovávať v kovovej kazete (kazetách).

Po rozmrazení znova nezmrazujte.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Približne 20 ml vo fluór-etylénpropylénovom infúznom vaku (vakoch) jednotlivo balenom (balených) v priehľadnom vrecku vo vnútri kovovej kazety.

Liek Skysona sa prepravuje z výrobného zariadenia do zariadenia na uchovávanie v infúznom stredisku v kryoprepravke, ktorá môže obsahovať viacero kovových kaziet určených pre jedného pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infúzny vak obsahujúci liek Skysona. Jedna šarža lieku môže byť balená v jednej alebo dvoch 20 ml vakoch, v závislosti od celkového počtu prítomných buniek. Pacientovi sa v rámci jednej dávky môže podať niekoľko šarží.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ožiarenie môže spôsobiť inaktiváciu lieku.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Skysona, majú prijať náležité opatrenia (mať rukavice, ochranný odev a ochranu očí), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.
- Infúzny vak (vaky) uchovávajúte v kovovej kazete (kazetách) a uchovávajúte ich v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým nie je pripravený na rozmrazenie a podávanie.

Príprava na infúzne podanie

- Vyberte každú kovovú kazetu z kvapalného dusíka na uchovávanie a vyberte každý infúzny vak z kovovej kazety.
- Skontrolujte, či je na infúznom vaku (vakoch) nápis Skysona.
- Skontrolujte, či sa identita pacienta zhoduje s jedinečnými identifikačnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom vaku (vakoch) lieku Skysona a v informáciách o šarži. Liek Skysona je určený výhradne na autológne použitie. Nepodávajte liek Skysona, ak sa informácie na označení pacienta na infúznom vaku nezhodujú s určeným pacientom.
- Zaistite, aby ste mali správny počet infúzných vakov a podľa priložených informácií o šarži skontrolujte, či niektorý infúzny vak neprekročil dátum expirácie.
- Každý infúzny vak sa pred rozmrazením a infúznym podaním musí skontrolovať, či nebol porušený. Ak je infúzny vak porušený, postupujte podľa miestnych pokynov na manipuláciu s odpadom z materiálu ľudského pôvodu a ihneď kontaktujte spoločnosť bluebird bio.

Rozmrazenie

- Ak je k dispozícii viacero infúzných vakov, najprv rozmrazte a podajte celý objem jedného infúzneho vaku a až potom rozmrazte ďalší infúzny vak.
- Neodoberajte vzorky, nevykonávajte úpravy, neožarujte ani liek opäť nezmrazujte.
- Rozmrazte liek Skysona pri teplote $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ vo vodnom alebo v suchom kúpeli. Rozmrazenie každého infúzneho vaku trvá približne 2 až 4 minúty. Liek nerozmrazujte nadmerne. Nenechávajte liek bez dohľadu a pri rozmrazovaní vo vodnom kúpeli neponárajte infúzne porty.
- Po rozmrazení opatrne premiešajte obsah lieku masírovaním infúzneho vaku, až kým nebude všetok obsah rovnomerný.

Podávanie

- Odkryte sterilný port na infúznom vaku odtrhnutím ochranného krytu portu.
- Pripojte infúzny vak s liekom a podajte infúziu podľa štandardných postupov platných v mieste podávania vzťahujúcich sa na podávanie liekov na bunkovú terapiu. Nepoužívajte krvný filter systému ani infúzne čerpadlo.
- Infúzne podanie lieku Skysona sa má vykonať čo najskôr, pričom po rozmrazení sa nesmie uchovávať dlhšie ako 4 hodiny pri izbovej teplote ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Každý infúzny vak lieku Skysona podávajte intravenóznou infúziou kratšie ako 60 minút.
- Spláchnite všetky zvyšky lieku Skysona v infúznom vaku a v použitých hadičkách najmenej 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného na injekčné podanie, aby sa získala istota, že pacientovi bolo podaných čo najviac buniek.

Na likvidáciu lieku sa vzťahujú špeciálne opatrenia

S nepoužitým liekom a s každým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Skysona (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať a má sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi predpismi o manipulácii s materiálom ľudského pôvodu.

Náhodné vystavenie

- V prípade náhodného vystavenia je potrebné dodržiavať miestne pokyny na manipuláciu s materiálmi ľudského pôvodu, ktoré môžu zahŕňať umývanie kontaminovanej pokožky a odstránenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré sa mohli dostať do styku s liekom Skysona, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1563/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NEMECKO

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NEMECKO

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia pre minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Skysona na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát edukačného materiálu a jeho plánu zavedenia vrátane komunikačných médií, formy distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu s príslušným vnútroštátnym úradom.

Cieľom vzdelávacieho materiálu je poskytnúť dodatočné informácie o používaní lieku Skysona.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek Skysona uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/rodičia/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať alebo používať liek Skysona, prístup k/dostali nasledovný edukačný balík:

- Vzdelávací materiál pre lekára,
- Balík s informáciami pre pacienta.

Vzdelávací materiál pre lekára má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- príručku pre zdravotníckych pracovníkov,
- návod na manipuláciu a spôsob podávania.

- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Musia sa zväziť upozornenia a opatrenia týkajúce sa látok na mobilizáciu a kondicionovanie.
- Liečba liekom Skysona bola v klinických skúšaníach spojená s dlhodobými cytopéniami/pancytopéniami. Nepozorovala sa žiadna korelácia medzi dlhodobými cytopéniami/pancytopéniami a výskytom závažných nežiaducich udalostí krvácania alebo infekcie. Po podaní infúzie lieku Skysona je potrebné kontrolovať krvný obraz a pacienti musia byť sledovaní na krvácanie a infekcie.
- Liečba liekom Skysona je spojená s potenciálnym rizikom inzerčnej onkogenézy (napr. myelodysplázia, leukémia, lymfóm). Všetci pacienti musia byť poučení o príznakoch myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu a v prípade výskytu týchto príznakov musia okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Všetci pacienti by mali absolvovať aspoň raz ročne monitorovanie celkového krvného obrazu na monitorovanie myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu.
- Negatívny serologický test na HIV je nevyhnutný na zabezpečenie prijatia aferézneho materiálu na výrobu lieku Skysona.
- Potenciálne riziko nedostatku alebo straty odpovede na génovú liečbu môže viesť k návratu prejavov a príznakov ochorenia.
- Liečba liekom Skysona sa spája s krátkodobým potenciálnym rizikom zlyhania engraftmentu neutrofilov, ktoré sa má kontrolovať podaním záchranných buniek.
- Liečba liekom Skysona sa spája s potenciálnym rizikom zlyhania engraftmentu krvných doštičiek, pri ktorom sa môže vyžadovať podporná liečba.
- Potreba vysvetliť a zabezpečiť, aby pacienti pochopili:
 - potenciálne riziká liečby liekom Skysona,
 - prejavy a príznaky krvácania a infekcie a aké opatrenia treba prijať,
 - prejavy myelodysplázie, leukémie a lymfómu a aké opatrenia treba prijať,
 - obsah príručky pre pacienta/rodiča/opatrovateľa,
 - dôležitosť každoročného monitorovania, vrátane celkového krvného obrazu aspoň raz ročne,
 - potrebu nosiť pohotovostnú kartu pacienta a ukázať ju každému zdravotníckemu pracovníkovi,
 - zaradenie do registračnej štúdie REG-502,

- Rozsah skúšania registra REG-502 a spôsob zaradenia pacientov.
- **Príručka na manipuláciu a spôsob podávania pre zdravotníckych pracovníkov** má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:
 - Informácie o prijatí a uložení lieku Skysona a o tom, ako skontrolovať liek Skysona pred podaním.
 - Informácie o rozmrazovaní a podávaní lieku Skysona.
 - Informácie o ochranných prostriedkoch a postupe pri rozliatí.

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- príručku pre pacienta/rodiča/opatrovateľa,
- pohotovostná karta pacienta.
- **Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa** má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:
 - Liečba liekom Skysona je spojená s rizikom dlhodobých cytopénií/pancytopení, ktoré môžu viesť k zvýšenej pravdepodobnosti infekcie a/alebo krvácania. Prejavy a príznaky krvácania a infekcie a potreba kontaktovať lekára.
 - Liečba liekom Skysona je spojená s možným rizikom malignít (napr. myelodysplázia, leukémia alebo lymfóm). Prejavy myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu a potreba okamžitej lekárskej starostlivosti, ak sú tieto prejavy prítomné.
 - Význam každoročného monitorovania, vrátane celkového krvného obrazu aspoň raz ročne.
 - Pohotovostnú kartu pacienta a potrebu nosiť ju so sebou a oznámiť každému ošetrovateľskému zdravotníckemu pracovníkovi, že sa osoba lieči liekom Skysona.
 - Liečba liekom Skysona sa spája s možným rizikom zlyhania engraftmentu krvných doštičiek, pri ktorom sa môže vyžadovať liečba.
 - Potenciálne riziko nedostatku alebo straty odpovede na génovú liečbu môže viesť k návratu prejavov a príznakov cerebrálnej adrenoleukodystrofie.
 - Zaradenie do registra štúdie REG-502.
- **Pohotovostná karta pacienta** má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:
 - Informácie o rizikách dlhodobých cytopénií/pancytopení a zvýšenej pravdepodobnosti infekcie a/alebo krvácania.
 - Vyhlásenie, že pacient bol liečený génovou terapiou a nesmie darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky.
 - Vyhlásenie, že pacient bol liečený liekom Skysona vrátane čísla šarže a dátumu (dátumov) liečby.
 - Podrobnosti o hlásení nežiaducich udalostí.
 - Informácie o možnosti falošnej pozitivity určitých komerčných testov na HIV z dôvodu lieku Skysona.
 - Vyhlásenie o význame každoročných kontrol a celkového krvného obrazu aspoň raz ročne.
 - Kontaktné údaje, na základe ktorých môže pacient alebo zdravotnícky pracovník získať ďalšie informácie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby sa v každom členskom štáte, v ktorom je liek Skysona uvedený na trh, zabezpečil systém zameraný na kontrolu distribúcie lieku Skysona ako rutinné opatrenie na minimalizáciu rizika. Pred predpísaním, výrobou, výdajom a použitím produktu musia byť splnené nasledujúce požiadavky:

- Liek Skysona bude dostupný len prostredníctvom centier na poskytovanie liečby kvalifikovaných spoločnosťou bluebird bio, ktoré majú preukázateľné postupy a kvalitatívny súlad na zabezpečenie sledovateľnosti pacientových buniek a vyrábaného lieku medzi

ošetrovateľskou nemocnicou a miestom výroby. Systém sledovateľnosti, t. j. portál Service Portal, sa spustí pred odberom aférezý darcovských buniek so súborom identifikačných čísel konkrétného pacienta. Tieto čísla budú zdokumentované centrom na poskytovanie liečby v kartotéke a zdravotníckych záznamoch pacienta. Všetky identifikačné čísla budú navyše zdokumentované a sledované spoločnosťou bluebird bio a výrobcom lieku v záznamoch, ktoré budú sprevádzať autológne bunky a v systémoch používaných na sledovanie pracovného toku.

- Proces kvalifikácie centra na poskytovanie liečby zahŕňa povinné školenie zdravotníckych pracovníkov nemocnice, vrátane procesu objednávaní, manažmentu a manipulácie s liekom Skysona, ako aj súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC). Proces zaraďovania pacientov na liečbu liekom Skysona bude prebiehať prostredníctvom portálu Service Portal a zahŕňa výber indikácie v súlade s SmPC alebo „iné použitie“, ktoré upozorní na zamýšľané použitie mimo indikácie. Ak sa na portáli Service Portal označí možnosť „iné použitie“, proces objednávaní sa zastaví a spustí sa konzultácia s tímom pre zdravotnícke záležitosti spoločnosti bluebird bio na minimalizáciu rizika použitia mimo indikácie.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervénčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom ďalej charakterizovať a kontextualizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť lieku Skysona u pacientov s cerebrálnou adrenoleukodystrofiou (CALD), držiteľ rozhodnutia o registrácii má vykonať a predložiť výsledky prospektívnej observačnej registračnej štúdie (REG-502) u pacientov s CALD liečených liekom Skysona alebo alogénnou hematopoetickou transplantáciou kmeňových buniek (alo-HSCT) podľa dohodnutého protokolu (Stargazer).	Priebežné správy je potrebné predložiť v súlade s RMP. Konečná správa: 2042
S cieľom vyhodnotiť dlhodobú účinnosť a bezpečnosť lieku Skysona u pacientov s cerebrálnou adrenoleukodystrofiou (CALD) má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť konečné výsledky štúdie LTF-304.	Priebežné správy je potrebné predložiť v súlade s RMP. Konečná správa: 2037

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZOV LIEKU

Skysona 2 – 30×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
elivaldogene autotemcel (CD34⁺ bunky kódujúce *ABCD1* gén)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológna populácia obohatená o bunky CD34⁺, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové bunky (HSC) transdukované lentivírusovým vektorom kódujúcim *ABCD1* komplementárnu kyselinu deoxyribonukleovú pre ľudský adrenoleukodystrofický proteín (ALDP).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj Cryostor CS5 (obsahuje sodík).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Približne 20 ml

Pozrite si informácie o šarži, v ktorých sa uvádza počet infúzných vakov a CD34⁺ buniek na kg pre daného pacienta.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote $\leq -140^{\circ}\text{C}$, až kým nie ste pripravený produkt rozmraziť a podať. Infúzny vak (vaky) uchovávať v kovovej kazete (kazetách). Po rozmrazení znova nezmrazujte. Čas použiteľnosti po rozmrazení: maximálne 4 hodiny pri izbovej teplote ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$)

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje bunky ľudskej krvi. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi pre manipuláciu s odpadom s materiálom ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1563/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Priezvisko:
Meno:
Dátum narodenia:
Identifikátor pacienta:
DIN:
Lot:
ID COI:
Identifikátor vaku:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INFÚZNY VAK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Skysona 2 – 30×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
elivaldogene autotemcel (CD34+ bunky kódujúce *ABCD1* gén)
Na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Čas použiteľnosti po rozmrazení: maximálne 4 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C)

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Priezvisko:

Meno:

Dátum narodenia:

Identifikátor pacienta:

DIN:

Lot:

ID COI:

Identifikátor vaku:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Približne 20 ml bunkovej disperzie v jednom infúznom vaku.

Pozrite si informácie o šarži, v ktorých sa uvádza počet infúzných vakov a CD34⁺ buniek na kg pre daného pacienta.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ V INFORMÁCIÁCH O ŠARŽI V KAŽDOM
BALENÍ NA DORUČENIE JEDNÉMU PACIENTOVI**

1. NÁZOV LIEKU

Skysona 2 – 30×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
elivaldogene autotemcel (CD34+ bunky kódujúce ABCD1 gén)
Intravenózne použitie

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Liek Skysona je autológna populácia obohatená o bunky CD34⁺, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové bunky (HSC) transdukované lentivírusovým vektorom kódujúcim ABCD1 komplementárnu kyselinu deoxyribonukleovú pre ľudský adrenoleukodystrofický proteín (ALDP).

3. KÓDY ODBERU A LIEKU

ÚDAJE O PACIENTOVI

Meno (priezvisko, meno):
Dátum narodenia (DD/MM/RRRR):
Hmotnosť pri prvom odbere (kg):
Identifikátor pacienta:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO
KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH A DÁTUM EXSPIRÁCIE**

INFORMÁCIE O DODANEJ VÝROBNEJ ŠARŽI (ŠARŽIACH)

Bola vyrobená nasledujúca šarža (šarže) v zásielke:

Číslo šarže / COI ID	DIN (Zoznam všetkých odberov)	Počet infúzných vakov	Identifi kátor vaku (Uveďte všetky infúzne vaky)	Sila ($\times 10^6$ buniek/ml)	Bunky CD34 ⁺ ($\times 10^6$ buniek CD34 ⁺)	Dátum exspirácie (DD/MM/RR RR)

5. DÁVKA LIEKU

Celkový počet infúzných vakov: __

Dávka: {N.N} × 10⁶ CD34⁺ buniek/kg

Minimálna odporúčaná dávka lieku Skysona je 5,0 × 10⁶ CD34⁺ buniek/kg. V klinických skúšaní boli podané dávky až do 38,2 × 10⁶ CD34⁺ buniek/kg.

6. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

TENTO DOKUMENT SI STAROSTLIVO USCHOVAJTE A MAJTE HO K DISPOZÍCII PRI INFÚZNOM PODÁVANÍ LIEKU SKYSONA.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na autológne použitie.

7. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

POKYNY NA UCHOVÁVANIE A POUŽITIE

Uchovávať v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote ≤ -140 °C až kým nie ste pripravený produkt rozmraziť a podať. Infúzny vak (vaky) uchovávať v kovovej kazete (kazetách).
Čas použiteľnosti po rozmrazení: maximálne 4 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C)
Po rozmrazení znova nezmrazujte.

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje bunky ľudskej krvi. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi pre manipuláciu s odpadom s materiálom ľudského pôvodu.

9. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A ČÍSLO

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

10. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1563/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta alebo opatrovateľa

Skysona 2 – 30×10^6 buniek/ml infúzna disperzia elivaldogene autotemcel (autológne CD34⁺ bunky kódujúce gén ABCD1)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytnú u vás alebo u vášho dieťaťa. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete/začne vaše dieťa používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Lekár alebo zdravotná sestra vám poskytnú Pohotovostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o liečbe liekom Skysona. Dôkladne si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sa tam uvádzajú.
- Pohotovostnú kartu pacienta majte vždy pri sebe a vždy ju ukážte pri návšteve ktoréhokoľvek lekára alebo zdravotnej sestry alebo ak idete do nemocnice.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Skysona a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako bude vám alebo vášmu dieťaťu podaný liek Skysona
3. Ako sa liek Skysona vyrába a podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Skysona
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Skysona a na čo sa používa

Skysona sa používa na liečbu závažného genetického ochorenia nazývaného cerebrálna adrenoleukodystrofia (CALD) u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Ľudia s CALD majú zmenu v géne, ktorý je zodpovedný za produkciu proteínu nazývaného adrenoleukodystrofický proteín (ALDP). U ľudí s CALD telo nedokáže tvoriť tento proteín alebo majú proteín, ktorý nefunguje dobre. To vedie k nahromadeniu veľmi dlhých reťazcov mastných kyselín v tele, najmä v mozgu. Tieto mastné kyseliny spôsobujú vážne poškodenie mozgových buniek. Ak sa toto poškodenie nebude liečiť, bude viesť k problémom so zrakom, sluchom, rozprávaním, chôdzou a/alebo premýšľaním a pravdepodobne povedie k úmrtiu.

Skysona je druh lieku nazývaný génová terapia. Je vyrobený osobitne pre každého pacienta z jeho vlastných krvných kmeňových buniek.

Bunky nazývané kmeňové bunky sa získajú z krvi pacienta. Následne sa v laboratóriu upravujú tak, aby obsahovali fungujúci gén na výrobu ALDP. Keď sa vám/vášmu dieťaťu podá liek Skysona, ktorý pozostáva z týchto upravených buniek, bunky začnú vytvárať ALDP, ktorá potom spôsobí stiepenie veľmi dlhých reťazcov mastných kyselín. Očakáva sa, že to spomalí postup ochorenia.

Skysona sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily (intravenózne). Viac informácií o tom, čo sa deje pred a počas liečby, nájdete v časti 3, Ako sa liek Skysona vyrába a podáva.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako bude vám/vášmu dieťaťu podaný liek Skysona

Vy ani vaše dieťa nemôžete používať liek Skysona:

- ak ste alergický/je alergické na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický/je alergické na ktorúkoľvek zo zložiek lieku, ktoré mu podajú pred liečbou liekom Skysona (pozri časť 3).

Upozornenia a opatrenia

- Informácie o liekoch založených na bunkách, ako je liek Skysona, sa musia uchovávať 30 rokov v nemocnici. Bude sa uchovávať vaše meno alebo meno vášho dieťaťa a číslo šarže podaného lieku Skysona.
- Skysona sa vyrába z vašich kmeňových buniek alebo kmeňových buniek vášho dieťaťa a podá sa iba vám alebo vášmu dieťaťu.
- Zložka lieku nazývaná dimetylsulfoxid (DMSO) môže vyvolať alergickú reakciu, preto počas podávania infúzie a po jej podaní musí lekár alebo zdravotná sestra dôkladne sledovať, či sa nevyskytujú akékoľvek prejavy alebo príznaky tejto reakcie.

Predtým, ako sa začne s liečbou liekom Skysona lekár

- Skontroluje obličky a pečeň,
- Skontroluje prítomnosť vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV),
- Prediskutuje možný vplyv lieku na kondicionovanie na plodnosť (pozrite si nižšie uvedenú časť „Plodnosť u mužov a žien“),
- Pripraví odber kmeňových buniek (mobilizácia) a potom odoberie bunky z kostnej drene vášho dieťaťa pripravené pre liek Skysona, ktorý sa má podať (kondicionovanie). V časti 3 a 4 nájdete o tom ďalšie informácie vrátane možných vedľajších účinkov.

Po liečbe liekom Skysona

- Krvný obraz môže zostať nízky viac ako 2 mesiace po kondicionovaní a liečbe liekom Skysona. Počas tohto obdobia môže hroziť riziko krvácania a infekcie. Lekár to bude sledovať pomocou krvných testov a bude vás informovať, keď sa krvný obraz vráti na bezpečnú úroveň.
- Ak počas prvých 3 mesiacov po podaní lieku Skysona potrebujete transfúziu krvi, krvný produkt je potrebné ožarovať. Týmto sa počet bielych krviniek, ktoré sa nazývajú lymfocyty, zredukuje a minimalizuje sa riziko reakcie na transfúziu.
- Po liečbe liekom Skysona už nebudete môcť darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky, a to z toho dôvodu, že Skysona je liek na génovú terapiu.
- Pridanie nového génu do DNA vašich krvných kmeňových buniek môže teoreticky spôsobiť rakovinu krvi (myelodysplázia, leukémiu alebo lymfóm). Po liečbe vás bude lekár monitorovať aspoň každý rok, vrátane rozboru krvi, po dobu najmenej 15 rokov a lekár skontroluje akékoľvek prejavy rakoviny krvi. Obráťte sa na lekára, ak sa u vás vyskytne horúčka, ak budete unavený viac než zvyčajne, ak schudnete bez pričinenia sa, alebo ak sa u vás bude často vyskytovať krvácanie z nosa, krvácanie alebo tvorba modrín.

- Liek Skysona sa pripravuje pomocou častí vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV), ktoré boli zmenené tak, aby nemohli spôsobiť infekciu HIV. Vírus sa používa na vloženie fungujúceho génu do kmeňových buniek z krvi vášho dieťaťa.
- Tento liek vám nespôsobí infekciu HIV, ale prítomnosť lieku Skysona v krvi môže spôsobiť falošne pozitívny výsledok testu na HIV po vykonaní niektorých testov na HIV, ktoré rozpoznávajú časť vírusu HIV použitú na výrobu lieku Skysona. Ak bude mať pacient po liečbe pozitívny výsledok testu na HIV, kontaktujte lekára alebo zdravotnú sestru.

Keď nie je možné dokončiť liečbu liekom Skysona, alebo keď liečba zlyhá

Pred podaním lieku Skysona vám alebo vášmu dieťaťu podajú liek na kondicionovanie na odstránenie buniek z existujúcej kostnej drene.

Ak sa liečba liekom Skysona nebude môcť podať po podaní lieku na kondicionovanie alebo ak sa modifikované kmeňové bunky neuchytia (engraftment – štep) v tele, lekár vám môže infúzne podať vaše vlastné pôvodné krvné kmeňové bunky, ktoré boli odobraté a uschované pred začatím liečby (pozrite si tiež časť 3, Ako sa liek Skysona vyrába a podáva). Ak sa vám alebo vášmu dieťaťu vrátia pôvodné bunky, vy ani vaše dieťa nebude mať žiadny liečebný prínos.

Iné lieky a Skysona

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate alebo v poslednom čase užívali, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Vaše dieťa nesmie užívať žiadne lieky na infekciu HIV v období najmenej jedného mesiaca pred podaním liekov na mobilizáciu (pozri tiež časť 3, Ako sa liek Skysona vyrába a podáva). Ak budú potrebné takéto lieky, táto procedúra sa odloží na neskôr.

Neodporúča sa podávať **živé vakcíny** v intervale 6 týždňov pred podaním lieku na kondicionovanie, v rámci prípravy na liečbu liekom Skysona, ani po ukončení liečby, kým sa imunitný systém (obranný systém tela) nezotaví. Ak potrebujete očkovanie, obráťte sa na lekára.

Antikoncepcia, tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, a muži, ktorí sú schopní splodiť potomka, musia začať používať účinnú metódu antikoncepcie v období pred odberom krvných kmeňových buniek a pokračovať až po uplynutí najmenej 6 mesiacov od použitia lieku Skysona. K účinným metódam antikoncepcie patria vnútromaternicové teliesko alebo kombinácia perorálnej antikoncepcie (známa aj ako pilulka) a kondómy. Takisto si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa k lieku na kondicionovanie informácie týkajúce sa antikoncepcie.

Tehotenstvo

Liek Skysona sa nesmie užívať počas tehotenstva vzhľadom na liek na kondicionovanie.

Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, absolvujú tehotenský test pred začatím mobilizácie, pred podaním lieku na kondicionovanie a pred liečbou liekom Skysona na potvrdenie, že nie sú tehotné. Ak žena otehotnie po liečbe liekom Skysona, musí kontaktovať svojho ošetrojúceho lekára.

Pridaný gén z lieku Skysona sa neprenesie na plod počas tehotenstva a nenarodené dieťa je stále vystavené riziku zdedenia pôvodného génu *ABCD1*, ktorý, ak je neprítomný alebo nefunguje správne, môže spôsobiť adrenoleukodystrofiu.

Dojčenie

Liek Skysona sa nesmie užívať počas dojčenia. Nie je známe, či zložky lieku Skysona môžu prechádzať do materského mlieka.

Plodnosť u mužov a žien

Je možné, že po podaní lieku na kondicionovanie už nebude možné otehotniť alebo splodiť potomka. Ak máte obavy, musíte to prekonzultovať s lekárom pred začatím liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Skysona nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Lieky na mobilizáciu a kondicionovanie však môžu spôsobiť závrat a únavu. Ak vy alebo vaše dieťa pociťuje závrat, únavu alebo nevoľnosť, mali by ste sa vyhýbať aktivitám vyžadujúcim rovnováhu (napríklad bicyklovanie alebo skejtboardovanie) a vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

Skysona obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 391 až 1 564 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednej dávke. To sa rovná 20 – 78 % odporúčaného maximálneho denného množstva sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa liek Skysona vyrába a podáva

Približne 2 mesiace pred liečbou liekom Skysona podajú vám alebo vášmu dieťaťu lieky, ktorými sa presunú krvné kmeňové bunky z kostnej drene do krvného obehu (mobilizácia). Krvné kmeňové bunky možno získať prístrojom, ktorý oddeľuje zložky krvi (prístroj na aferézu). Odber dostatočného počtu krvných kmeňových buniek na výrobu lieku Skysona aj na uchovanie kmeňových buniek ako náhradných buniek pre prípad, že sa liek Skysona nemôže podávať alebo neúčinkuje, si môže vyžadovať viac ako 1 cyklus.

Ako sa vám alebo vášmu dieťaťu podáva liek Skysona

Skysona sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily, častokrát cez centrálny venózný katéter. Môžu ho podávať len v špecializovanej nemocnici lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou pacientov s CALD, s transplantáciou kostnej drene a s používaním liekov na génovú terapiu. Skysona je jednorazová liečba. Nebude sa podávať opakovane. Ak liek Skysona nebude účinkovať, prídete znova do zdravotného strediska a absolvujete transfúziu vašich pôvodných náhradných kmeňových buniek. Tieto bunky neobsahujú liek, a preto sa nebudete liečiť na CALD.

Kedy	Čo sa vykoná	Prečo
Približne 2 mesiace pred infúznym podaním lieku Skysona	Podá sa liek na mobilizáciu	Aby sa krvné kmeňové bunky presunuli z kostnej drene vášho dieťaťa do krvného obehu.
Približne 2 mesiace pred infúznym podaním lieku Skysona	Odoberú sa krvné kmeňové bunky	Aby sa vyrobil liek Skysona a v prípade potreby sa uschovalo niekoľko kmeňových buniek ako náhradné bunky.
Najmenej 6 dní pred infúznym podaním lieku Skysona	Liek na kondicionovanie sa podáva v nemocnici	Aby sa kostná dreň pripravila na liečbu likvidáciou buniek v kostnej dreni, aby mohli byť nahradené upravenými bunkami v lieku Skysona.
Začiatok liečby liekom Skysona	Skysona sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily. Toto sa vykoná v nemocnici a podanie jedného infúzneho vaku potrvá menej ako 60 minút. Počet vakov sa bude líšiť v závislosti od pacienta.	Pridanie krvných kmeňových buniek obsahujúcich gén ALDP do kostnej drene.

Po infúznom podaní lieku Skysona	Vy alebo vaše dieťa pravdepodobne zostanete v nemocnici približne 3 – 6 týždňov	Aby ste sa zotavili a aby vás sledovali, až kým lekár nebude mať istotu, že vás môže bezpečne prepustiť z nemocnice.
----------------------------------	---	--

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky súvisia s liekom na mobilizáciu a odberom krvných kmeňových buniek alebo s liekom na kondicionovanie použitým na prípravu kostnej drene na liečbu liekom Skysona. Musíte s lekárom prekonzultovať možné vedľajšie účinky vyvolané liekmi na mobilizáciu a kondicionovanie. Takisto si musíte prečítať písomné informácie k týmto liekom.

Ihneď to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa po podaní liečby u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne niektorý z vedľajších účinkov. Nižšie uvedené vedľajšie účinky sa zvyčajne vyskytujú v priebehu niekoľkých dní a niekoľkých týždňov po podaní liečby, ale môžu sa vyskytnúť aj oveľa neskôr.

Mobilizácia a odber krvných kmeňových buniek

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- nízke hladiny draslíka v rozboře krvi

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nízka hladina krvných doštičiek, čo môže viesť ku krvácaniu
- nízka hladina červených krviniek, čo môže viesť k únave
- nízke hladiny horčika v rozboře krvi
- bolesť hlavy
- vysoký krvný tlak
- nevoľnosť (nauzea), napínanie na vracanie
- pocit mravčenia v ústach
- svrbenie kože
- bolesť v kostiach, rukách a nohách

Liek na kondicionovanie

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako viac ako 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina bielych krviniek, niekedy sprevádzaná horúčkou, čo môže viesť k infekcii
- nízka hladina červených krviniek, čo môže viesť k únave
- nízka hladina krvných doštičiek, čím sa môže viesť ku krvácaniu
- horúčka
- bolesť úst
- krvácanie z nosa
- znížená hladina horčika, draslíka alebo fosfátu v krvi, zvýšená hladina pečeňových enzýmov v rozboře krvi
- bolesť hlavy
- znížená chuť do jedla
- bolesť žalúdka, zápcha, hnačka
- nevoľnosť (nauzea), napínanie na vracanie
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov

- tmavé kožné škvrny
- vysoký krvný tlak

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť najviac 1 z 10 osôb)

- rôzne druhy infekcií v rôznych častiach tela, ktoré môžu byť spôsobené vírusmi, baktériami alebo hubami. Môže k nim patriť infekcia krvného obehu alebo infekcie žilového katétra, infekcia tráviaceho traktu, infekcia ucha, múčnatka, análna kvasinková infekcia, infekcia dýchacích ciest. Môžu spôsobovať príznaky, akými sú pocit horúčavy (horúčky), zimnice alebo potenie, kašeľ, hnačka a vracanie.
- porucha fungovania nadobličiek, ktorá môže mať za následok nebezpečne nízky krvný tlak
- nízka hladina kyslíka v krvi na základe merania monitorom
- vysoká hladina antidiuretických hormónov, ktorá vedie k zadržiavaniu vody v tele
- zápal tráviaceho traktu (ktorý začína v ústach a končí v konečníku)
- malé trhliny v tkanive v oblasti konečníka (análne trhliny), zápal alebo svrbenie konečníka
- krv v stolici, škvrny na koži z krvácania pod kožou, krvácania oka, dlhší čas potrebný na zrážanie krvi
- podráždenie žalúdka
- strata kontroly nad močovým mechúrom, krv v moči, nepríjemný pocit pri močení, bolesť v močových cestách
- bolesť hrdla, úst, konečníka, penisu, lymfatických uzlín
- pomalá alebo rýchla srdcová frekvencia
- rýchle dýchanie
- nadmerné potenie
- pokles protilátok v rozboře krvi
- pokles sodíka v rozboře krvi, nárast alkalickej fosfatázy, laktátdehydrogenázy v rozboře krvi
- nízka hladina cukru v krvi
- kašeľ
- nádcha
- zníženie schopnosti vnímať teplotu pokožkou na nohách
- suchá, odlupujúca sa alebo svrbivá pokožka, vyrážka, zaparenie z plienok, bolesť na miešku
- mimovoľný pohyb (tremor)
- znížené reflexy
- alergická reakcia na transfúziu krvných doštičiek
- odpor voči prehltnutiu lieku
- opuch tváre alebo tela (edém)
- únava, ťažkosť so spánkom
- zvýšenie alebo zníženie telesnej hmotnosti

Skysona

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť najviac 1 z 10 osôb)

- nízka hladina bielych krviniek, ktorá môže viesť k vzniku infekcie
- nízka hladina červených krviniek, ktorá môže viesť k únave
- nízka hladina krvných doštičiek, ktorá môže viesť ku krvácaniu
- vírusová infekcia močového mechúra. Tá môže spôsobiť príznaky, akými sú pocit horúčavy (horúčky), zimnice alebo potenie, bolesť v dolnej časti žalúdka a u malých detí takisto vracanie
- vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené

✓ **Príloha V.** Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Skysona

Táto informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

Tieto informácie sú poskytnuté len kvôli informovanosti pacienta.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na infúznom vaku.

Uchovávať pri teplote najviac -140 °C po dobu maximálne šiestich mesiacov.

Infúzny vak (vaky) uchovávať v kovovej kazete (kazetách).

Po rozmrazení opakovane nezmrazujte.

Liek rozmrazte až tesne pred jeho použitím. Po rozmrazení uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) a spotrebujte do 4 hodín.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Skysona obsahuje

- Liečivo lieku Skysona pozostáva z vlastných krvných kmeňových buniek vášho dieťaťa, ktoré obsahujú funkčné kópie génu ALDP. Koncentrácia vo vaku je 2 až 30 x 10⁶ CD34⁺ buniek (krvných kmeňových buniek) na mililitr.
- Ďalšie zložky sú roztok používaný na uchovanie zmrazených buniek (pozri časť 2, Skysona obsahuje chlorid sodný).

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky ľudskej krvi.

Ako vyzerá liek Skysona a obsah balenia

Liek Skysona je bezfarebná až biela alebo červená bunková disperzia s odtieňmi bielej alebo ružovej, svetložltej a oranžovej. Tento liek sa dodáva v jednom alebo viacerých priehľadných infúzných vakoch jednotlivo balených v priehľadnom vrecku vo vnútri uzavretej kovovej nádoby. Liek Skysona môže byť balený v jednom alebo viacerých 20 ml vakoch v závislosti od celkového počtu prítomných buniek. Na podanie úplnej dávky môže byť potrebné podať objem jedného alebo viacerých vakov.

Meno a dátum narodenia pacienta, ako aj šifrované informácie, ktoré identifikujú vás alebo vaše dieťa ako pacienta, sú vytlačené na každom infúznom vaku a na každej kovovej nádobe.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Holandsko

medinfo@bluebirdbio.com

Výrobca

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

France

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

Nederland

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Bezpečnostné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť pred manipuláciou alebo podaním lieku

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí manipulujú s liekom Skysona musia prijať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranný odev a ochranu očí), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.
- Infúzny vak (vaky) uchovávať v kovovej kazete (kazetách) a uchovávať v parnej fáze tekutého dusíka pri teplote $\leq -140^{\circ}\text{C}$, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podanie.

Príprava na infúziu

- Skysona sa prepravuje z výrobného zariadenia do zariadenia na uchovávanie v infúznom stredisku v kryoprepravke, ktorá môže obsahovať viacero kovových kaziet určených pre jedného pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infúzny vak s liekom Skysona. Jeden pacient môže potrebovať niekoľko infúzných vakov.
- Vyberte každú kovovú kazetu z kvapalného dusíka na uchovávanie a vyberte každý infúzny vak z kovovej kazety.
- Skontrolujte, či je na infúznom vaku (vakoch) vytlačený nápis Skysona.
- Skontrolujte, či sa identita pacienta zhoduje s jedinečnými identifikačnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom vaku (vakoch) lieku Skysona a informáciách o šarži. Liek Skysona je určený výhradne na autológne použitie. Nepodávajte infúzne liek Skysona, ak sa informácie na označení pre konkrétneho pacienta na infúznom vaku nezhodujú s určeným pacientom.
- Skontrolujte, že máte k dispozícii správny počet infúzných vakov a podľa priložených informácií o šarži skontrolujte, či niektorý infúzny vak neprekročil dátum expirácie.
- Pred rozmrazením a infúznym podaním sa musí skontrolovať každý infúzny vak, či nebol porušený. Ak je infúzny vak porušený, postupujte podľa miestnych pokynov na manipuláciu s odpadom z materiálu ľudského pôvodu a ihneď kontaktujte spoločnosť bluebird bio.

Rozmrazenie

- Ak boli dodané viaceré infúzne vaky, rozmrazte a podajte úplne každý infúzny vak, a potom prejdite na rozmrazenie ďalšieho infúzneho vaku.
- Neodoberajte vzorky, nevykonávajte úpravy, neožarujte a opätovne nezmrazujte liek.
- Rozmrazujte liek Skysona pri teplote 37 °C vo vodnom alebo v suchom kúpeli. Rozmrazovanie každého infúzneho vaku trvá približne 2 – 4 minúty. Liek nerozmrazujte nadmerne. Nenechávajte liek bez dohľadu a vo vodnom kúpeli neponárajte infúzne porty.
- Po rozmrazení opatrne premiešajte obsah lieku masírovaním infúzneho vaku, až kým nebude všetok obsah rovnomerný.

Podanie

- Odkryte sterilný port na infúznom vaku odtrhnutím ochranného krytu portu.
- Pripojte infúzny vak s liekom a podajte infúziu podľa štandardných postupov platných v mieste podávania vzťahujúcich sa na podávanie liekov na bunkovú terapiu. Nepoužívajte krvný filter systému ani infúzne čerpadlo.
- Infúzne podanie lieku Skysona sa má vykonať čo najskôr, a uchovávať ho pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) najviac 4 hodiny po rozmrazení.
- Každý infúzny vak lieku Skysona podávajte intravenóznou infúziou kratšie ako 60 minút.
- Spláchnite všetky zvyšky lieku Skysona v infúznom vaku a v použitých hadičkách najmenej 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného, aby sa získala istota, že pacientovi bolo podaných čo najviac buniek.

Bezpečnostné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť pri likvidácii lieku

S nepoužitým liekom a s každým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Skysona (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať a má sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi predpismi o manipulácii s materiálom ľudského pôvodu.

Náhodné vystavenie

V prípade náhodného vystavenia je potrebné dodržiavať miestne pokyny na manipuláciu s materiálmi ľudského pôvodu, ktoré môžu zahŕňať umývanie kontaminovanej pokožky a odstránenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré sa mohli dostať do styku s liekom Skysona, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie