

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Skysona $2-30 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Skysona (elivaldogen avtotemcel) je gensko spremenjena populacija celic, obogatenih z avtolognimi celicami CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične celice (HSC – haematopoietic stem cells), transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem (LVV – lentiviral vector), ki kodira gen *ABCD1* komplementarne deoksiribonukleinske kisline (cDNA – complementary deoxyribonucleic acid) za humani protein adrenolevkodistrofije (ALDP – adrenoleukodystrophy protein).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Vsaka infuzijska vreča zdravila Skysona, specifična za bolnika, vsebuje elivaldogeni avtotemcel v serijsko odvisni koncentraciji gensko spremenjene obogatene populacije avtolognih celic CD34⁺. Pripravljeno zdravilo je pakirano v eni ali več infuzijskih vrečah, ki vsebujejo disperzijo $2-30 \times 10^6$ celic/ml obogatene populacije celic CD34⁺, raztopljenih v kriokonzervativni raztopini. Vsaka infuzijska vreča vsebuje približno 20 ml disperzije za infundiranje.

Kvantitativne informacije o zdravilu glede jakosti, števila celic CD34⁺ in odmerka za posameznega bolnika so na voljo v dokumentu z informacijami o seriji. Dokument z informacijami o seriji je v pokrovu kriogenske transportne posode, ki se uporablja za transport zdravila Skysona.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

En odmerek vsebuje 391–1564 mg natrija (vključen v Cryostor CS5).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzija za infundiranje.

Brezbarvna do bela do rdeča disperzija, lahko tudi v odtenkih bele ali rožnate, svetlo rumene in oranžne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Skysona je indicirano za zdravljenje zgodnje cerebralne adrenolevkodistrofije pri bolnikih, mlajših od 18 let, z gensko mutacijo gena *ABCD1*, pri kateri darovalec hematopoetskih matičnih celic (HSC)- sorojenec z ujemajočim se humanim levkocitnim antigenom (HLA – human leukocyte antigen) ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Skysona mora v pristojnem centru za zdravljenje bolniku dati zdravnik z izkušnjami s področja presaditve HSC in zdravljenja bolnikov z nevrološkimi motnjami.

Odmerjanje

Zdravljenje vključuje en sam odmerek infuzije, ki vsebuje disperzijo celic CD34⁺ v eni ali več infuzijskih vrečah.

Najmanjši priporočeni odmerek zdravila Skysona je 5×10^6 celic CD34⁺/kg. V kliničnih študijah so dajali odmerke do $38,2 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg.

Mobilizacija in afereza

Za pridobitev matičnih celic CD34⁺, ki bodo uporabljene za izdelavo zdravila, morajo bolniki opraviti mobilizacijo HSC, ki ji sledi afereza (glejte poglavje 5.1 za opis režima mobilizacije, ki je bil uporabljen v kliničnih študijah).

Za izračun končnega odmerka je treba uporabiti bolnikovo telesno maso ob prvem odvzemu celic s postopkom afereze.

Najmanjše ciljno število celic CD34⁺, ki jih je treba odvzeti, je 12×10^6 celic CD34⁺/kg. Če minimalni odmerek zdravila Skysona 5×10^6 celic CD34⁺/kg po prvotni izdelavi zdravila ni dosežen, bo morda bolnik opravil enega ali več dodatnih ciklov mobilizacije in afereze v razmaku vsaj 14 dni, da bi pridobili več celic za dodatno izdelavo zdravila.

Potreben je dodaten odvzem matičnih celic CD34⁺, in sicer $\geq 1,5 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg. Te celice je treba odvzeti bolniku in jih konzervirati z zamrzovanjem pred mieloablativnim postopkom in infundiranjem zdravila Skysona. Dodatno odvzete celice bodo morda potrebne za rešilno zdravljenje v naslednjih primerih: 1) ogrožitev zdravila Skysona po uvedbi mieloablativnega postopka in pred infundiranjem, 2) primarna odpoved presadka ali 3) izguba presadka po infundiranju zdravila Skysona (glejte poglavje 4.4).

Postopek pred zdravljenjem

Lečeči zdravnik mora potrditi, da je zdravljenje z zdravilom Skysona primerno za bolnika, preden se začne mieloablativni postopek (glejte poglavje 4.4).

Pred infundiranjem zdravila Skysona je treba izvesti mieloablativni postopek (za opis mieloablativnih režimov, ki so bili uporabljeni v kliničnih študijah glejte poglavje 5.1).

Mieloablativni postopek se ne sme začeti, dokler celotni komplet infuzijskih vreč, ki sestavlja odmerek zdravila Skysona, ne prispe na mesto, kjer bo uporabljen, in je potrjena razpoložljivost dodatno odvzetih celic.

Uporaba zdravila Skysona

Za podrobnosti o dajanju in uporabi zdravila Skysona glejte spodnje poglavje Način uporabe in poglavje 6.6.

Po uporabi zdravila Skysona

Vse krvne izdelke, potrebne v prvih 3 mesecih po infundiranju zdravila Skysona, je treba obsevati.

Posebne populacije

Predhodno dajanje zdravil za gensko zdravljenje

Zdravila Skysona niso preučili pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom za gensko zdravljenje. Z zdravilom Skysona ni izkušenj pri dajanju več kot enega odmerka.

Ledvična okvara

Zdravila Skysona niso preučili pri bolnikih z ledvično okvaro. Bolnike je treba oceniti za ledvično okvaro, da se potrdi primernost zdravljenja z zdravilom Skysona. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Jetrna okvara

Zdravila Skysona niso preučili pri bolnikih z jetrno okvaro. Bolnike je treba oceniti za jetrno okvaro, da se potrdi primernost zdravljenja z zdravilom Skysona. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Ženske bolnice

Varnost in učinkovitost zdravila Skysona pri ženskah še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Skysona pri otrocih, starih do tri leta, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki, seropozitivni za virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV)

Zdravila Skysona niso preučili pri bolnikih s HIV-1, HIV-2, HTLV-1 in HTLV-2. Za zagotovitev sprejetja afereznega materiala za izdelavo zdravila Skysona je potreben negativen serološki test za HIV. Aferezni material bolnikov s pozitivnim testom za HIV ni sprejemljiv za izdelavo zdravila Skysona.

Način uporabe

Zdravilo Skysona je samo za intravensko uporabo.

Za podrobna navodila o pripravi, uporabi, nenamernemu izpostavljanju in odstranjevanju zdravila Skysona glejte poglavje 6.6.

Po koncu mieloablativnega postopka mora poteči vsaj 48-urno obdobje izpiranja pred infundiranjem zdravila Skysona.

Pred infundiranjem je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski(h) vreči(ah) zdravila Skysona. Skupno število infuzijskih vreč, ki jih boste dali bolniku, je treba preveriti tudi v dokumentu z informacijami o seriji (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Skysona infundirajte čim prej, oziroma ne pozneje kot v 4 urah po odtajanju. Vsako infuzijsko vrečo je treba infundirati v manj kot 60 minutah. Če je na voljo več kot ena infuzijska vreča, zaporedno uporabite vse infuzijske vreče. Infundirati morate celotno količino vsake infuzijske vreče.

Po infundiranju zdravila Skysona je treba upoštevati standardne postopke za obravnavo bolnikov v skladu s presaditvijo HSC.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Upoštevati je treba kontraindikacije za učinkovine za mobilizacijo in učinkovine za mieloablativni postopek.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve sledljivosti zdravil za napredno celično zdravljenje. Z namenom zagotavljanja sledljivosti zdravila je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po poteku roka uporabnosti izdelka.

Avtologna uporaba

Zdravilo Skysona je namenjeno izključno avtologni uporabi in se ga pod nobenimi pogoji ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravila Skysona se ne sme infundirati, če se informacije na nalepki na infuzijski(h) vreči(ah), dokumentu z informacijami o seriji in kovinski(h) kaseti(ah), specifičnih za bolnika, ne ujemajo z bolnikom, ki bo zdravilo prejel.

Zdravila za mobilizacijo in mieloablativni postopek

Upoštevati je treba opozorila in previdnostne ukrepe za učinkovine za mobilizacijo in učinkovine za mieloablativni postopek.

Preobčutljivostne reakcije

Dimetil sulfoksid (DMSO) v zdravilu Skysona lahko povzroči hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo.

Odpoved presadka, merjena z vsaditvijo nevtrofilcev

Zdravljenje z zdravilom Skysona vključuje infundiranje in vsaditev celic HSC CD34⁺, ki so bile gensko spremenjene *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem (LVV – lentiviral vector). Neuspešna vsaditev nevtrofilcev je kratkotrajno, vendar potencialno zelo nevarno tveganje, opredeljeno kot nezmožnost doseči 3 zaporedne absolutne vrednosti nevtrofilcev (ANC) ≥ 500 celic/ μ l, pridobljenih ob različnih dneh do 43. dneva po infundiranju zdravila Skysona (glejte poglavje 5.1). Bolniki z neuspešno vsaditvijo nevtrofilcev morajo prejeti rešilno zdravljenje z dodatno odvzetimi matičnimi celicami (glejte poglavje 4.2).

Dolgotrajne citopenije

Pri bolnikih se lahko pojavijo citopenije, ki trajajo nekaj mesecev po kondicioniranju in infuziji zdravila Skysona, poročali so tudi o primerih pancitopenije. V kliničnih študijah z zdravilom Skysona je bila 60 dni po infuziji pri 26 % bolnikov prisotna citopenija 3. stopnje ali več, ki je vključevala znižano število trombocitov (13 %), znižano število nevtrofilcev (17 %) in znižano koncentracijo hemoglobina (2 %). 100 dni po infuziji je imelo 16 % bolnikov citopenijo 3. stopnje ali več, vključno z znižanim številom trombocitov (9 %), znižanim številom nevtrofilcev (11 %), nihče od bolnikov pa ni imel znižane koncentracije hemoglobina 3. stopnje ali več (0 %). Po infuziji zdravila Skysona se mora število krvnih celic spremljati in bolnike ocenjevati glede znakov in simptomov krvavitev in okužbe.

Tveganje za insercijsko onkogenezo

Ni poročil o insercijski mutagenizi z lentivirusnim vektorjem (LVV – lentiviral vector), ki bi po zdravljenju z zdravilom Skysona privedla do onkogeneze. Kljub temu obstaja teoretično tveganje za mielodisplazijo, levkemijo ali limfom po zdravljenju z zdravilom Skysona. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenjih z zdravilom Skysona, so ugotovili klonsko ekspanzijo, ki ima za posledico klonsko predominanco brez kliničnih dokazov malignosti.

Bolnike je treba vsaj na letni osnovi spremljati za mielodisplazijo, levkemijo ali limfom (vključno s celotno krvno sliko), in sicer še 15 let po zdravljenju z zdravilom Skysona. Če je pri katerem koli bolniku, ki je prejel zdravilo Skysona, zaznana mielodisplazija, levkemija ali limfom, je treba odvzeti vzorce krvi za analizo mesta integracije.

Serološko testiranje

Pred mobilizacijo in aferezo je treba vse bolnike testirati za virus HIV-1/2, da se zagotovi sprejemljivost afereznega materiala za izdelavo zdravila Skysona (glejte poglavje 4.2).

Uporaba protiretrovirusnih zdravil

Bolniki ne smejo jemati protiretrovirusnih zdravil vsaj en mesec pred mobilizacijo (glejte poglavje 4.5). Če bolnik potrebuje protiretrovirusna zdravila za profilakso HIV, je treba zdravljenje z zdravilom Skysona, vključno z mobilizacijo in aferezo celic CD34⁺ prek infundiranja zdravila Skysona, preložiti, dokler okužbe z virusom HIV ni mogoče ustrezno izključiti skladno z lokalnimi smernicami za testiranje za HIV.

Vpliv na rezultate serološkega testiranja

Pomembno je upoštevati, da so bolniki, ki so prejeli zdravilo Skysona, najverjetneje pozitivni pri testiranju virusa HIV z metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) zaradi vstavitve provirusa LVV, kar privede do lažno pozitivnega rezultata pri testiranju za virus HIV. Zato se bolnike, ki so prejeli zdravilo Skysona, ne sme pregledati za okužbo z virusom HIV s testom PCR.

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Skysona, ne smejo v prihodnosti nikoli darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev. Te informacije so navedene v navodilu za uporabo in na opozorilni kartici bolnika, ki jo je treba dati bolniku.

Po dajanju zdravila Skysona

Ni podatkov, ki kažejo učinek zdravljenja z zdravilom Skysona na insuficienco nadledvične žleze, povezano z ALD. Z nadomestnim zdravljenjem je treba nadaljevati.

Od bolnikov se pričakuje, da se bodo vključili v študijo, ki temelji na registru, in se jim bo sledilo v registru za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Skysona.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 391–1564 mg natrija na odmere, kar je enako 20 do 78 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bolniki ne smejo jemati protiretrovirusnih zdravil vsaj en mesec pred mobilizacijo ter vsaj do konca zbiranja z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Formalne študije medsebojnega delovanja zdravil niso bile izvedene. Ni pričakovati, da bi zdravilo Skysona medsebojno delovalo z družino encimov citokroma P-450 ali prenašalcev zdravil.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Skysona ali po njem niso preučevali. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočeno med šestimi tedni pred začetkom zdravljenja z mieloablativnim postopkom in do hematološkega okrevanja po zdravljenju z zdravilom Skysona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni dovolj podatkov o izpostavljenosti, da bi zagotovili natančno priporočilo glede trajanja kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Skysona. Ženske v rodni dobi in moški, ki so zmožni spočeti otroka, in njihove partnerice morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (intrauterini pripomoček ali kombinacija hormonske in mehanske kontracepcije) od začetka mobilizacije do vsaj 6 mesecev po uporabi zdravila Skysona. Za informacije o potrebi po učinkoviti kontracepciji pri bolnikih, ki so opravili mieloablativni postopek, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za mieloablativno zdravilo.

Negativni serumski test nosečnosti pri ženskah v rodni dobi je treba potrditi pred začetkom mobilizacije in ponovno potrditi pred postopki kondicioniranja in pred dajanjem zdravila.

Nosečnost

Klinični podatki o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu, niso na voljo.

Študije vpliva zdravila Skysona na sposobnost razmnoževanja in toksičnosti niso bile izvedene. Zdravila Skysona ne smete uporabljati med nosečnostjo zaradi kondicioniranja (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali imajo transducirane celice v zdravilu Skysona v maternici potencial za prenos na plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Skysona se je treba pogovoriti z lečečim zdravnikom.

Ni priložnosti za prenos lentivirusnega vektorja, ki kodira *ABCD1* cDNA za humani protein ALDP po zdravljenju z zdravilom Skysona, zato je verjetnost, da bi imel otrok splošni somatski izraz LVV, ki kodira *ABCD1* cDNA za humani protein ALDP, zanemarljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Skysona izloča v materino mleko. Vpliv uporabe zdravila Skysona pri materah na dojene otroke ni raziskan.

Zdravilo Skysona se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Skysona na plodnost pri človeku ni. Vplivi na plodnost pri moških in ženskah niso bili ocenjeni v študijah na živalih.

Na voljo pa so podatki o tveganju neplodnosti pri mieloablativnem postopku. Zato je priporočljivo, da se pred zdravljenjem razmisli o krioprezervaciji semen ali jajčnih celic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Skysona nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Upoštevati je treba vpliv učinkovin za mobilizacijo in učinkovin za mieloablativni postopek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ali vključevanja v dejavnosti, kot sta kolesarjenje ali rolkanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Skysona so ocenili pri 51 bolnikih s cerebralno adrenoleukodistrofijo (CALD) v študijah ALD-102, ALD-104 in LTF-304 (glejte poglavje 5.1). Najresnejši neželeni učinek, pripisan zdravilu Skysona, je bila pancitopenija (3,9 %). Glede na majhno populacijo bolnikov in velikost kohort neželeni učinki v spodnji preglednici ne zagotavljajo celotnega pogleda na naravo in pogostnost teh dogodkov. Informacije, povezane z varnostnimi opazovanimi dogodki, uporabljenimi v študijah, so navedene v poglavju 5.1.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$) in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). V vsaki skupini pogostosti so predstavljeni neželeni učinki v vrstnem redu manjšanja resnosti.

Preglednice 1, 2 in 3 so sezname neželenih učinkov, ki so pripisani mobilizaciji/aferezi, mieloablativnemu postopku oz. zdravilu Skysona pri bolnikih s CALD v kliničnih študijah z zdravilom Skysona.

Preglednica 1 Neželeni učinki, ki so pripisani mobilizaciji/aferezi

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, anemija
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	hipomagneziemija
Bolezni živčevja		glavobol
Žilne bolezni		hipertenzija
Bolezni prebavil		bruhanje, navzea, oralna parestezija
Bolezni kože in podkožja		pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v kosteh, bolečine v okončinah
Preiskave		zmanjšana raven hemoglobina

Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so pripisani mieloablativnem postopku

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni		bakteremija zaradi bakterij pseudomonas, bakteriemija, streptokokna bakteriemija, pljučnica, bakterijska okužba, okužba, povezana s pripomočkom, infekcijski enterokolitis, , virusni gastroenteritis, oralna kandidoza, vnetje srednjega ušesa, streptokokni faringitis, okužba z respiratornim sincicijskim virusom,

		rinovirusna okužba, sinusitis, okužba kože, bakterijska okužba zgornjih dihal, virusna okužba zgornjih dihal, folikulitis, analna kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija, limfopenija	boleče bezgavke
Bolezni endokrinega sistema		nadledvična insuficienca, neustrezno izločanje antidiuretskega hormona
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija, hipomagneziemija, zmanjšan apetit, hipofosfatemija	hipoglikemija, zastajanje tekočine, hiponatriemija
Psihiatrične motnje		averzija, nespečnost
Bolezni živčevja	glavobol	izguba senzorične funkcije, tremor, hiporefleksija
Očesne bolezni		veznična krvavitev
Srčne bolezni		bradikardija, sinusna tahikardija, tahikardija
Žilne bolezni	hipertenzija	petehije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	hipoksija, tahipneja, kašelj, orofaringealne bolečine, rinoreja
Bolezni prebavil	stomatitis, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje, navzea	gastritis, gastrointestinalno vnetje, analna fisura, proktitis, analni pruritus, dispepsija, bolečine v ustni votlini, proktalgija
Bolezni kože in podkožja	alopecija, hiperpigmentacija kože	pustulozni izpuščaj, luščenje kože, plenični dermatitis, medikamentni izpuščaj, suha koža, hiperhidroza, pruritus, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj
Bolezni sečil		hematurija, inkontinenca, urinska inkontinenca, disurija, bolečine v sečevodu
Motnje reprodukcije in dojk		bolečina v penisu, ulkus na skrotumu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	obrazni edem, vnetje sluznice, utrujenost
Preiskave	povečane vrednosti alanin-aminotransferaze, povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze	pozitiven test na prikrito kri, pozitiven test na adenovirus, povišano mednarodno normalizirano razmerje, povišana raven alkalne fosfataze v krvi, znižana raven imunoglobina G v krvi, povišana vsebnost laktat-dehidrogenaze v krvi, povečana vrednost C-reaktivnega

		proteina, zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		alergijska reakcija na transfuzijo

Preglednica 3 Neželeni učinki, ki so pripisani zdravilu Skysona

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcije in parazitske bolezni		virusni cistitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		pancitopenija
Bolezni prebavil		bruhanje

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematopoetska rekonstitucija

Dve resni reakciji pancitopenije sta se pojavili pri dveh bolnikih, pri čemer je prišlo do pojava po vsaditvi nevtrofilcev. Pri obeh bolnikih je bila potrebna zapoznela hematopoetska rekonstitucija, ki je zahtevala daljšo podporo s transfuzijami krvi in krvnih ploščic ter rastnih faktorjev (G-CSF in eltrombopag). Pri enem bolniku je ugotovljena sočasna prisotnost parvovirusa. Oba dogodka sta trajala vsaj 18 mesecev po infundiranju zdravila Skysona.

Reakcije, povezane z infuzijo

Pri dveh bolnikih je na dan infuzije prišlo do bruhanja, ki je morda povezano s krioprezervativnim sredstvom. Predhodno zdravljenje se lahko uporabi po presoji zdravnika.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki iz kliničnih študij glede prevelikega odmerjanja zdravila Skysona niso na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Zdravilo Skysona doda funkcionalne kopije *ABCD1* cDNA v bolnikove celice HSC s transdukcijo avtolognih celic CD34⁺ z Lenti-D LVV. Po infundiranju zdravila Skysona se transducirane hematopoetske matične celice CD34⁺ vsadijo v kostnem mozgu in se diferencirajo v različne vrste celic, vključno z monociti (CD14⁺), ki migrirajo v možgane, kjer naj bi se nadalje diferencirali v makrofage in cerebralne mikroglije, ki lahko proizvedejo funkcionalne proteine ALDP. Funkcionalni proteini ALDP lahko nato omogočijo lokalno razgradnjo zelo dolgoveržnih maščobnih kislin (VLCFA – very long chain fatty acids) v možganih, kar lahko stabilizira bolezen, tako da prepreči nadaljnje vnetje in demielinizacijo. Vendar pa se ne pričakuje, da bo zdravljenje z zdravilom Skysona

vplivalo na druge manifestacije ALD, vključno z insuficienco nadledvične žleze. Vpliva zdravljenja z zdravilom Skysona na adrenomielonevropatijo niso preučevali. Po uspešni vsaditvi z gensko spremenjenimi celicami se pričakuje trajno izražanje proteina ALDP.

Farmakodinamični učinki

En mesec po zdravljenju z zdravilom Skysona so vsi bolniki, pri katerih se je lahko izvedlo ocenjevanje v študiji ALD-102 (N = 25), proizvedli protein ALDP v perifernih krvnih celicah CD14⁺, z mediano vrednostjo (min., maks.) CD14⁺ ALDP⁺, ki je 29,50 % (8,20 %, 49,65 %), kar kaže na zgodnje izražanje transgena. Pri bolnikih, ki so bili deležni vsaj 6-mesečnega nadaljnjega spremljanja, je vrednost celic CD14⁺ ALDP⁺ običajno nekoliko upadla po infundiranju zdravila Skysona in se stabilizirala do približno 6. meseca. V študiji ALD-102 (N = 27) je bila mediana (min., maks.) vrednosti CD14⁺ %ALDP pri bolnikih po 6 mesecih + 22,20 % (2,00 %, 71,40 %).

V študiji ALD-102 (N = 26) je odstotek celic ALDP⁺ v perifernih krvnih celicah CD14⁺ na splošno ostala stabilna do 24. meseca, z mediano (min., maks.) 16,90 % (5,80 %, 44,60 %). Odstotek celic CD14⁺ ALDP še naprej kaže stabilno stanje pri zadnjem spremljanju v 60. mesecu, kar kaže na dolgoročno izražanje transgenskega ALDP pri celicah potomkah hematopoetskih matičnih celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Skysona sta bili ocenjeni v odprti študiji z enim krakom pri bolnikih s CALD (ALD-102; N = 32) ter primerjani z učinkovitostjo in varnostjo zdravila med alogensko presaditvijo hematopoetskih matičnih celic (allo-HSCT) pri bolnikih s CALD v sočasni študiji s primerjalnim zdravilom (ALD-103; N = 59). Vsi bolniki, ki so dokončali ali prekinili zdravljenje v študiji ALD-102, so bili povabljeni k sodelovanju v dolgoročni spremljevalni študiji LTF-304.

Postopek vključevanja bolnikov v študijo ALD-102 je bil zaključen z vključitvijo 32 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje; 30 bolnikov je bilo mogoče oceniti glede na primarni opazovani dogodek učinkovitosti v 24. mesecu.

Poleg tega poteka druga odprta študija z enim krakom (ALD-104; N = 19); ker nobeden od bolnikov ni dosegel časovne točke za ocenjevanje 24 mesecev, niso vključeni v nobeno analizo.

Mobilizacija in afereza

Vsem bolnikom so pred postopkom afereze vsaj 4 dni dajali mediano odmerka 10 µg/kg G-CSF za mobilizacijo matičnih celic.

V študiji ALD-102 so bolnike ocenili jutraj po 4. odmerku G-CSF. Če je bilo tisto jutro število perifernih celic CD34⁺ < 50 celic/µl, so bolniki prejeli še 5. odmerek G-CSF in pleriksafor v odmerku 0,24 mg/kg telesne mase približno 10 ur pred odvzemom s postopkom afereze naslednjega dne. Pleriksafor se lahko daje vsak dan do 4 dni. V študiji ALD-102 je 11 od 32 (34,4 %) bolnikov prejelo pleriksafor.

Pri vseh bolnikih je za odvzem najmanjšega števila celic CD34⁺ za izdelavo zdravila Skysona zadostoval en cikel mobilizacije in afereze.

Postopek pred zdravljenjem

V študiji ALD-102, je 32 bolnikov v štirih dneh mieloablativnega postopka prejelo farmakokinetično odmerjen busulfan skupaj s ciklofosfamidom pred zdravljenjem z zdravilom Skysona. Busulfan je bil dan s priporočeno kumulativno AUC v vrednosti od 17.000 do 21.000 µmol*min/l. Za bolnike s telesno maso ≤ 12 kg je odmerek busulfana znašal 1,1 mg/kg i.v. vsakih 6 ur, za bolnike s telesno maso > 12 kg pa je odmerek znašal 0,8 mg/kg i.v. vsakih 6 ur v

obdobju 4 dni. Odmerek busulfana so prilagodili, kot je bilo potrebno na podlagi farmakokinetičnega spremljanja. Bolniki so skladno s smernicami ustanove prejeli profilakso proti epileptičnim napadom ter antimikotično in antibiotično profilakso. Priporočeni odmerek ciklofosfamida je bil 50 mg/kg/dan. Mediana (min., maks.) povprečnega dnevnega odmerka busulfana je bila 3,5 (2,8; 4,2) mg/kg/dan (N = 31), mediana (min., maks.) ocenjene dnevne vrednosti AUC pa je bila 4729 (4039, 5041) $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{l}/\text{dan}$ (N = 31).

V študiji ALD-104 je 19 bolnikov pred zdravljenjem z zdravilom Skysona prejelo farmakokinetično odmerjani busulfan skupaj s fludarabinom.

Dajanje zdravila Skysona

Vsi bolniki so prejeli zdravilo Skysona z mediano (min., maks.) odmerka $11,78 (5,0; 38,2) \times 10^6$ celic CD34⁺/kg kot intravensko infuzijo (N = 51).

Po dajanju zdravila Skysona

V študiji ALD-102 so bolniki po presoji raziskovalca po zdravljenju z zdravilom Skysona prejeli G-CSF skladno s prakso v ustanovi. Od 32 zdravljenih bolnikov jih je 24 prejelo G-CSF po zdravljenju z zdravilom Skysona.

V študiji ALD-104 so bolniki po zdravljenju z zdravilom Skysona 5. dan prejeli G-CSF.

Študija ALD-102

Študija ALD-102 je bila odprta 24-mesečna študija z enim krakom, ki je vključevala skupaj 32 bolnikov s CALD, zdravljenih z zdravilom Skysona. V študiji ALD-102 je bil zgodnji CALD opredeljen kot: rezultat po lestvici Loes med $\geq 0,5$ in ≤ 9 in izboljšanje kontrasta demielinizirajočih lezij z gadolinijem na posnetku MRI ter oceno nevrološke funkcije (NFS – neurologic function score) ≤ 1 , kar kaže na omejene spremembe nevrološke funkcije. Bolniki so bili izključeni iz študije ALD-102, če so imeli razpoložljivega sorojenca darovalca, ki je bil pripravljen darovati HSC z ujemajočim se antigenom HLA. Mediana (min., maks.) starosti bolnikov ob infundiranju zdravila Skysona je bila 6,0 (4, 14) let, 100 % bolnikov je bilo moških in 46,9 % jih je bilo belcev. Mediana (min., maks.) rezultata po lestvici Loes ob izhodišču je bila 2,00 (1,0; 9,0). Od 32 bolnikov je pri 31 znašal NFS 0, pri enem bolniku pa je NFS znašal 1 ob izhodišču. Vsi bolniki, ki so zaključili študijo ALD-102, so bili vključeni v dolgoročno spremljanje v študiji LTF-304. Mediana (min., maks.) trajanja spremljanja bolnikov je bila 38,59 (13,4, 82,7) meseca.

Primarni končni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki niso imeli nobene od 6 večjih funkcijskih prizadetosti (MFD – Major Functional Disabilities), so bili živi, niso prejeli druge alogenske presaditve hematopoetskih matičnih celic (allo-HSCT) ali presaditve rešilnih celic, niso prekinili sodelovanja in niso izpadli iz nadaljnega spremljanja do 24. meseca (tj. preživetje brez pojava MFD do 24. meseca). Šest večjih funkcijskih prizadetosti: izguba komunikacije, kortikalna slepota, hranjenje po cevki, popolna inkontinenca, odvisnost od invalidskega vozička ali popolna nezmožnost hotenega gibanja.

Analiza je bila opravljena po tem, ko je bilo pri 30 bolnikih mogoče oceniti primarni opazovani dogodek učinkovitosti, kar je preživetje brez pojava MFD po 24 mesecih. Od 30 bolnikov jih je 27 (90 %, 95-% IZ: 73,5; 97,9) doseglo preživetje brez pojava MFD do 24. meseca, s spodnjo mejo 95-odstotnega IZ nad klinično pomembno referenčno vrednostjo (stopnja preživetja brez pojava MFD do 24. meseca več kot 50 %), kar kaže, da zdravljenje z zdravilom Skysona zagotavlja klinično pomembne koristi, saj ohranja motorično funkcijo in zmožnost komunikacije ter izboljšuje preživetje v primerjavi z nezdravljenimi bolniki v zgodnjem stadiju bolezni možganov.

Sočasno primerjalno študijo so izvedli pri 59 bolnikih s CALD, ki so prejeli allo-HSCT (populacijska študija za ugotavljanje varnosti ALD-103). Podskupina 27 bolnikov (populacija v študiji za ugotavljanje učinkovitosti ALD-103) se je ujemala s populacijsko študijo ALD-102 v izhodiščnih rezultatih po lestvici Loes, izboljšanju kontrasta in oceni NFS. To populacijo so nadalje razdelili na populacijo bolnikov, ki so allo-HSCT prejeli od ujemajočega se darovalca sorojenca (N = 10; populacija v študiji za ugotavljanje učinkovitosti ALD-103 v primeru ujemajočega se darovalca sorojenca) in populacijo bolnikov, ki so allo-HSCT prejeli od alternativnega darovalca, tj. darovalca, ki ni ujemajoči se darovalec sorojenec (N = 17; populacija v študiji za ugotavljanje učinkovitosti v primeru brez pojava MFD).

Preživetje brez pojava MFD v določenem obdobju in celokupno preživetje so analizirali pri 32 bolnikih v študiji ALD-102 in primerjali s 17 bolniki, ki so prejeli allo-HSCT pri populaciji v študiji za ugotavljanje učinkovitosti ALD-103 (brez pojava MFD), kar je predstavljeno v preglednici 4 in na sliki 1.

Zdravilo Skysona je pokazalo trajni učinek na preživetje brez pojava MFD, pri čemer je večina bolnikov (26/27, 96,3 %), ki so bili vključeni v študijo LTF-304, še vedno živi in so pri zadnjem spremljanju v študiji ohranili stanje brez pojava MFD, vključno s 14 bolniki, pri katerih je spremljanje trajalo 5 ali več let. En bolnik je zavrnil nadaljnje spremljanje.

Preglednica 4: Opazovani dogodki učinkovitosti

	Bolniki, zdravljeni z zdravilom Skysona v študiji ALD-102^a (N = 32)	Populacija v študiji ALD-103 za ugotavljanje učinkovitosti allo-HSCT^b (N = 27)	Populacija v študiji ALD-103 za ugotavljanje učinkovitosti allo-HSCT brez ujemajočega se darovalca sorojenca (MSD)^c (N = 17)	Populacija v študiji ALD-103 za ugotavljanje učinkovitosti allo-HSCT v primeru ujemajočega se darovalca sorojenca (MSD)^d (N = 10)
Delež preživetja brez pojava MFD^e do 24. meseca				
Bolniki, ki jih je bilo mogoče oceniti ^f	30	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90 %	77,8 %	66,7 %	88,9 %
[95-% IZ]	[73,5; 97,9]	[52,4; 93,6]	[29,9; 92,5]	[51,8; 99,7]
Število bolnikov z dogodki do 24. meseca^g				
n	3	8	6	2
%	9,4 %	29,6 %	35,3 %	20,0 %
Preživeli bolniki do 24. meseca^h				
n	31	22	14	8
%	96,6 %	86,2 %	86,3 %	88,9 %
[95-% IZ]	[77,9; 99,5]	[62,6; 95,4]	[54,7; 96,5]	[43,3; 98,4]

^a Merila za vključitev so zajemala povišane vrednosti VLCFA, rezultat po lestvici Loes med $\geq 0,5$ in ≤ 9 , izboljšanje kontrasta demielinizirajočih lezij z gadolinijem na posnetku MRI, NFS ≤ 1 in odsotnost razpoložljivega sorojenca darovalca, ki bi bil pripravljen darovati HSC z ujemajočim se antigenom HLA

^b Ujemanje s populacijsko študijo ALD-102 v izhodiščnih rezultatih po lestvici Loes, v izboljšanju kontrasta in oceni NFS

^c Ujemanje s populacijsko študijo ALD-102 v izhodiščnih rezultatih po lestvici Loes, v izboljšanju kontrasta in oceni NFS ter odsotnost razpoložljivega sorojenca darovalca, ki bi bil pripravljen darovati HSC z ujemajočim se antigenom HLA

^d Ujemanje s populacijo v študiji ALD-102 v izhodiščnih rezultatih po lestvici Loes, v izboljšanju kontrasta in oceni NFS ter prisotnost sorojenca darovalca HSC z ujemajočim se antigenom HLA

^e Primarni opazovani dogodek učinkovitosti; delež bolnikov brez dogodka do 24. meseca; vključuje smrt, MFD, presaditev rešilnih celic ali naknadni prejem allo-HSCT

^f Preskušanci, ki jih je bilo mogoče oceniti, s preživetjem brez pojava MFD v 24. mesecu študij ALD-102 in ALD-103 so opredeljeni kot zdravljeni preskušanci, ki se jih je spremljalo 24 mesecev, ali so opravili obisk v 24. mesecu ali so bili iz študij umaknjeni (iz kakršnegakoli razloga, vključno s smrtjo), vendar bi se jih spremljalo 24 mesecev, če bi še bili v študiji v času zbiranja podatkov za te analize

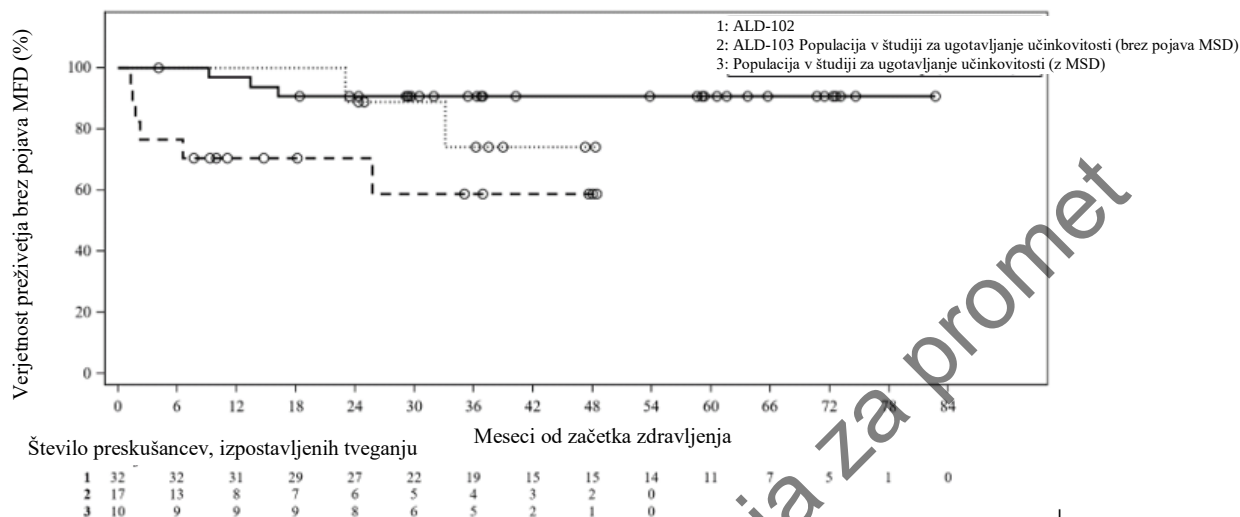
^g Kaplan-Meierjeva analiza časa do dogodka; vključuje smrt, MFD, presaditev rešilnih celic ali naknadni prejem allo-HSCT

^h Kaplan-Meierjeva analiza časa do dogodka

MSD = ujemajoči se sorojenec darovalec

Slika 1

Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez pojava MFD pri ALD-102 (populaciji bolnikov, zdravljenih z zdravilom Skysona) in populaciji v študiji za ugotavljanje učinkovitosti ALD-103 (brez MSD in z MSD)



Ocena nevrološke funkcije (NFS) je bila uporabljena kot sekundarni opazovani dogodek za oceno 15 domen nevrološke funkcije; ima skupno največjo oceno 25. Ocena 0 označuje, da v ocenjenih domenah nevroloških funkcij ni nenormalnosti. Ob izhodišču so morali imeti bolniki NFS ≤ 1 . V študiji ALD-102 je 26 od 28 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti, ohranilo NFS na ravni manjši ali enaki 1 do 24. meseca, pri 24 bolnikih pa ni bilo sprememb v oceni NFS, kar kaže na to, da je večina bolnikov ohranila stanje nevrološke funkcije. Večina bolnikov v študiji ALD-102 je ohranila kognitivno funkcijo (IQ, vključno z meritvami uspešnosti IQ) v normalnih mejah (100 ± 15 točk), z minimalnim upadom in s stabilizacijo do 24. meseca. Majhna podskupina bolnikov, ki so imeli višje rezultate po Loesu na izhodišču so imeli običajno manj ugoden izid.

Primarni opazovani dogodek varnosti, delež bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so doživeli akutno (stopnja $\geq$ II) ali kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD – graft versus host disease) v ALD-102 v primerjavi z ALD-103 do 24. meseca, je bil 0 v primerjavi z 52 %.

Delež vseh bolnikov, ki so doživeli akutno (stopnja $\geq$ II) ali kronično GVHD v ALD-102/ALD-104 v primerjavi z ALD-103, je povzet v preglednici 5.

Preglednica 5: Reakcija presadka proti gostitelju

	Bolniki, zdravljeni z zdravilom Skysona		Allo-HSCT
	ALD-102	ALD-102/104	Populacijska študija za ugotavljanje varnosti ALD-103 ^a
	(N = 32)	(N = 51)	(N = 59)
Akutna (stopnja ≥ II) GVHD ali kronična GVHD			
n	0	0	26
%	0 %	0 %	44,1 %
[95-% IZ]	[0,0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[31,2; 57,6]
Akutna (stopnja ≥ II) GVHD			
n	0	0	15
%	0 %	0 %	25,4 %
[95-% IZ]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[15,0; 38,4]
Kronična GVHD			
n	0	0	14
%	0 %	0 %	23,7 %
[95-% IZ]	[0; 10,9]	[0,0; 7,0]	[13,6; 36,6]

^a Za cenzurirana opazovanja populacijske študije za ugotavljanje varnosti ALD-103 se je domnevalo, da v nobeni kategoriji ni bilo opaziti GVHD

Vsaditev nevtrofilcev je bila spremljana kot sekundarni opazovani dogodek in je bila opredeljena kot zmožnost doseganja 3 zaporednih absolutnih vrednosti nevtrofilcev (ANC) ≥ 500 celic/ μ l, pridobljenih ob različnih dneh do 43. dneva po infundiranju zdravila Skysona. V kliničnih študijah je prišlo do vsaditve nevtrofilcev po mediano (min., maks.) 13 dneh (11, 41) po infundiranju zdravila Skysona (glejte poglavje 4.4) (N = 32, ALD-102; N = 17, ALD-104) v primerjavi s 17. dnevom (12, 36) in ALD-103 (N = 53).

Pri preiskovancih v ALD-102/ALD-104 (N = 51) niso opazili nobenega primarnega ali sekundarnega neuspeha nevtrofilne vsaditve, v primerjavi z 10/59 (16,9 %) preiskovanci v ALD-103.

Vsaditev trombocitov je bila spremljana kot sekundarni opazovani dogodek in je bila opredeljena kot zmožnost doseganja 3 zaporednih nepodprtih vrednosti trombocitov $\geq 20 \times 10^9$ celic/l, pridobljenih ob različnih dneh po infundiranju zdravila Skysona, in brez transfuzije trombocitov, aplicirane 7 dni neposredno pred obdobjem ocenjevanja in med njim. Pri kliničnih študijah je do vsaditve trombocitov prišlo po mediano (min., maks.) 30,5 dneh (16, 108) po infuziji zdravila Skysona (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104) v primerjavi s 26 dnevi (13, 67) v študiji ALD-103 (N = 47).

Pri nobenem bolniku ni prišlo do sekundarnega opazovanega dogodka, smrti zaradi presaditve (TRM – transplant-related mortality), 100 dni ali 365 dni po presaditvi v študiji ALD-102 in ALD-104. V nasprotju s tem pa sta 2/59 (3,4 %) bolnikov doživela TRM po 100 dneh, 8/59 (13,6 %) bolnikov pa je doživelo TRM po 365 dneh po presaditvi pri populaciji v študiji za ugotavljanje varnosti ALD-103.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Skysona je zdravilo za avtologno gensko zdravljenje, sestavljeno iz avtolognih celic, ki so bile gensko spremenjene *ex vivo*. Narava zdravila Skysona je taka, da konvencionalne študije o farmakokinetiki, absorpciji, porazdelitvi, presnovi in izločanju niso uporabne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Konvencionalne študije mutagenosti, karcinogenosti, reproduktivne in razvojne toksičnosti niso bile izvedene.

Farmakologijo, toksikologijo in genotoksičnost Lenti-D LVV, uporabljeno za transdukcijo pri izdelavi zdravila Skysona, so ocenili *in vitro* in *in vivo*. Test imortalizacije *in vitro*, ki je bil izveden s celicami kostnega mozga miši, transduciranimi z Lenti-D LVV, je pokazal močno zmanjšano možnost mutagenosti v primerjavi z vektorji v pozitivni kontroli. Analiza mesta integracije humanih celic HSC CD34⁺, transduciranimi z Lenti-D LVV, pred transplantacijo je pokazala pričakovan samoinaktivacijski profil za integracijo LVV brez obogatitve za vstavev v gene, povezane z rakom, ali v njihovi bližini.

Pri miših z mieloablirano imunsko pomanjkljivostjo so skladno z dobro laboratorijsko prakso izvedli ključno združeno študijo o toksičnosti, genotoksičnosti in biološki porazdelitvi humanih celic HSC CD34⁺, transduciranih z Lenti-D LVV. Ni bilo dokazov toksičnosti, genotoksičnosti (insercijska mutageneza, ki povzroči mutacije onkogenov) ali onkogeneze (tumorogeničnost), povezanih z integracijo Lenti-D LVV. Analiza mesta vstavitve po transplantaciji celic kostnega mozga ni pokazala preference za integracijo v gene, povezane z rakom, ali njihovo bližino. Dodatna študija za ugotavljanje varnosti s humanimi celicami HSC CD34⁺, transduciranimi z Lenti-D LVV, ki so jih dajali mišim z mieloablirano imunsko pomanjkljivostjo, je pokazala vsaditev mikroglijalnih celic človeškega izvora v možganska tkiva brez toksičnosti in tumorogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cryostor CS5

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

6 mesecev

Po odtajanju: največ 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C)

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri ≤ -140 °C do odtajanja in odmerjanja.

Infuzijske vreče shranjujte v kovinski kaseti.

Po odtajanju ne zamrzujte ponovno.

Za pogoje shranjevanja po odtajanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Približno 20 ml v fluoroetilenpropilenskih infuzijskih vrečah, posamično pakirane v prozoren mošnjiček v kovinski kaseti.

Zdravilo Skysona dostavijo iz proizvodnega obrata v obrat za shranjevanje infuzijskega centra v kriogenskem transportnem tanku, ki lahko vsebuje več kovinskih kaset za posameznega bolnika. Vsaka kovinska kasetna vsebuje eno infuzijsko vrečo z zdravilom Skysona. Ena serija zdravila je lahko pakirana v eni ali dveh 20-ml vrečah, odvisno od skupnega števila prisotnih celic. Bolniku se lahko da več serij kot enojni odmerek.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsevanje lahko povzroči inaktivacijo zdravila.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

- To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške celice. Zdravstveni delavci, ki rokujejo z zdravilom Skysona, morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporaba rokavic, zaščitnih oblačil in zaščite za oči), da se prepreči morebitni prenos kužnih bolezni.
- Infuzijske vreče shranjujte v kovinskih kasetah, do odtajanja in odmerjanja pa jih shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Priprava na infundiranje

- Odstranite vsako kovinsko kaseto iz hrambe v tekočem dušiku in odstranite vsako infuzijsko vrečo iz kovinske kasete.
- Preverite, ali je na infuzijski(h) vreči(ah) natisnjen napis Skysona.
- Preverite, ali se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski(h) vreči(ah) zdravila Skysona in na dokumentu z informacijami o seriji. Zdravilo Skysona je namenjeno izključno za avtologno uporabo. Zdravila Skysona ne infundirajte, če se informacije o bolniku na nalepki na infuzijski vreči, specifični za bolnika, ne ujemajo z bolnikom, ki bo zdravilo prejel.
- Preverite, ali imate ustrezno število infuzijskih vreč in na priloženem dokumentu z informacijami o seriji preverite, ali so vse infuzijske vreče znotraj datuma izteka roka uporabnosti.
- Za vsako infuzijsko vrečo je treba pred odtajanjem in infundiranjem opraviti pregled celovitosti. Če je infuzijska vreča na kakršen koli način poškodovana, sledite lokalnim smernicam za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora in se takoj obrnite na družbo bluebird bio.

Odtajanje

- Če je na voljo več kot ena infuzijska vreča, vsako infuzijsko vrečo odtalite in porabite do konca, preden boste odtajali naslednjo infuzijsko vrečo.
- Zdravila ne smete vzorčiti, spremeniti, obsevati in ponovno zamrzniti.
- Odtajajte zdravilo Skysona pri $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v vodni kopeli ali suhi kopeli. Za odtajanje vsake infuzijske vreče boste potrebovali približno 2 do 4 minute. Zdravila ne odtajajte preveč. Če za odtajanje uporabljate vodno kopel, zdravila ne puščajte brez nadzora in ne potopite infuzijskih priključkov.
- Po odtajanju rahlo premešajte zdravilo tako, da infuzijsko vrečo stiskate, dokler vsebina ni enakomerno porazdeljena.

Uporaba

- Sterilni priključek na infuzijski vreči razkrijte tako, da odtrgate zaščitni ovoj, ki prekriva priključek.
- Vzemite infuzijsko vrečo z zdravilom in jo infundirajte skladno s standardnimi postopki v ustanovi za dajanje zdravil pri celičnem zdravljenju. Ne uporabljajte linijskega filtra za kri ali infuzijske črpalke.
- Infundirajte zdravilo Skysona čim prej oziroma ga po odtajanju ne shranjujte več kot 4 ure pri sobni temperaturi ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Vsako infuzijsko vrečo zdravila Skysona je treba dati z intravenskim infundiranjem, ki naj traja manj kot 60 minut.
- Vse ostanke zdravila Skysona v infuzijski vreči in vse uporabljene cevke izperite z najmanj 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije, da se zagotovi infundiranje čim večjega števila celic v bolnika.

Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Neuporabljena zdravila in vse materiale, ki so bili v stiku z zdravilom Skysona (trdi in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstraniti kot potencialno kužne odpadke skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje s človeškim materialom.

Nenamerno izpostavljanje

V primeru nenamernega izpostavljanja upoštevajte lokalne smernice glede ravnanja z materiali človeškega izvora, ki lahko vključujejo izpiranje kontaminirane kože in odstranitev kontaminiranih oblačil. Delovne površine in materiale, ki so bili morda v stiku z zdravilom Skysona, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1563/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NEMČIJA

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
NEMČIJA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Skysona na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva in načrtu razdeljevanja, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega gradiva je zagotoviti dodatne informacije o uporabi zdravila Skysona.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Skysona na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/starši/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Skysona predpisovali, izdajali ali uporabljali, imeli dostop/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Izobraževalno gradivo za zdravnika
- Paket z informacijami za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnika mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce
- Vodnik za ravnanje z zdravilom in načinom uporabe

- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Upoštevati je treba opozorila in previdnostne ukrepe za učinkovine za mobilizacijo in učinkovine za mieloablativni postopek.
- Zdravljenje z zdravilom Skysona je bilo v kliničnih študijah povezano z dolgotrajnimi citopenijami/pancitopenijo. Med dolgotrajnimi citopenijami/pancitopenijo in pogostostjo resnih neželenih učinkov krvavitve ali okužbe ni bilo opažene nobene korelacije. Po infuziji zdravila Skysona je treba pridobiti celotno krvno sliko, bolnike pa je treba spremljati glede dogodkov krvavitve in okužb.
- Zdravljenje z zdravilom Skysona je povezano s tveganjem morebitne insercijske onkogeneze (npr. mielodisplazija, levkemija, limfom). Vsem bolnikom je treba svetovati glede znakov mielodisplazije, levkemije ali limfoma in jim naročiti, da morajo ob njenih znakih takoj poiskati zdravniško pomoč. Pri vseh bolnikih je treba letno spremljati celotno krvno sliko zaradi mielodisplazije, levkemije ali limfoma.
- Za zagotovitev sprejetja afereznega materiala za izdelavo zdravila Skysona je potreben negativen serološki test za HIV.
- Morebitno tveganje za neodzivnost ali izgubo odziva na gensko zdravljenje lahko vodi do ponovnega pojava znakov in simptomov bolezni.
- Zdravljenje z zdravilom Skysona je povezano s kratkoročnim morebitnim tveganjem neuspešne nevtrofilne vsaditve, kar se obravnava z dajanjem rešilnih celic.
- Zdravljenje z zdravilom Skysona je povezano z morebitnim tveganjem za okvaro trombocitov, kar lahko zahteva podporno zdravljenje.
- Treba je razložiti in zagotoviti, da bolnik razume:
 - morebitna tveganja zdravljenja z zdravilom Skysona,
 - znake in simptome krvavitve in okužbe in kako ukrepati,
 - znake mielodisplazije, levkemije in limfoma in kako naj ukrepa,
 - pomembnost letnih pregledov, vključno z najmanj vsakoletno celotno krvno sliko,
 - vsebino vodnika za bolnika/starša/skrbnika,
 - potrebo, da ima opozorilno kartico za bolnika vedno s seboj in jo pokaže vsem zdravstvenim delavcem,
 - vključitev v registrsko študijo REG-502.

- Obseg registrske študije REG-502 in način vključitve bolnikov.
- **Vodnik za zdravstvene delavce za ravnanje z zdravilom in načinom uporabe** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
 - Informacije o sprejemu in shranjevanju zdravila Skysona ter kako je treba zdravilo Skysona pred dajanjem pregledati
 - Informacije o odtajanju in dajanju zdravila Skysona
 - Informacije o zaščitni opreми in ravnanju pri razlitju

Paket z informacijami za bolnika mora vsebovati:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnika/starša/skrbnika
- Opozorilno kartico za bolnika
- **Vodnik za bolnika/starša/skrbnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - Zdravljenje z zdravilom Skysona je povezano s tveganjem za razvoj dolgotrajnih citopenij/pancitopenije, ki lahko povzročijo povečano verjetnost okužbe in/ali krvavitve. Znaki in simptomi krvavitve in okužb ter potreba po tem, da se obrne na zdravnika.
 - Zdravljenje z zdravilom Skysona je povezano z morebitnim tveganjem malignih bolezni (npr. mielodisplazija, levkemija, limfom). Znaki mielodisplazije, levkemije ali limfoma in potreba po nujni zdravstveni oskrbi, če se pojavijo ti znaki.
 - Pomembnost letnih kontrolnih pregledov in najmanj vsakoletne popolne krvne slike.
 - Opozorilna kartica za bolnika in potreba, da jo ima bolnik vedno s seboj ter vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki sodeluje pri njegovem zdravljenju pove, da se zdravi z zdravilom Skysona.
 - Zdravljenje z zdravilom Skysona je povezano z možnim tveganjem za okvaro trombocitov, zaradi česar bo morda potrebno zdravljenje.
 - Možno tveganje za neodzivnost ali izgubo odziva na gensko zdravljenje lahko vodi do ponovnega pojava znakov in simptomov cerebralne adrenolevkodistrofije.
 - vključitev v registrsko študijo REG-502.
- **Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - Informacije o tveganju dolgotrajnih citopenij/pancitopenija in možnost za dogodke okužb in/ali krvavitve.
 - Izjavo, da je bil bolnik zdravljen z gensko terapijo, in da ne sme darovati krvi, organov, tkiv ali celic.
 - Izjavo, da je bil bolnik zdravljen z zdravilom Skysona, vključno s številko serije in datumom/datumi zdravljenja.
 - Podrobnosti o poročanju neželenih dogodkov.
 - Informacije o možnosti lažno pozitivnih rezultatov nekaterih komercialnih testov za HIV zaradi zdravila Skysona.
 - Izjava o pomenu letnih kontrolnih pregledov in najmanj vsakoletna popolna krvna slika.
 - Podatke za stike, kjer lahko bolnik ali zdravstveni delavec dobi dodatne informacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Skysona na trgu, vzpostavljen sistem nadzorovane distribucije zdravila Skysona, kot redni ukrep za zmanjševanje tveganj. Pred predpisovanjem, izdelavo, izdajo in uporabo zdravila je treba izpolniti naslednje zahteve:

- Zdravilo Skysona bo na voljo samo prek centrov za zdravljenje (CZZ), ki jih odobri družba bluebird bio in imajo dokazljive postopke in ocenjevanje kakovosti, da se zagotovi sledljivost bolnikovih celic in izdelanega zdravila med bolnišnico, kjer poteka zdravljenje, in mestom

izdelave. Sistem sledljivosti, tj. portal storitev, se bo uporabil pred afereznim zbiranjem donorskih celic s setom identifikacijskih števil, ki so specifične za posameznega bolnika. Te številke bo dokumentiral CZZ v zapisih centra in kartotekah bolnikov. Vse identifikacijske številke bo dodatno dokumentirala in sledila družba bluebird bio in proizvajalec zdravila v zapisih, ki spremljajo avtologne celice, in sistemih za sledenje delovnega procesa.

- Proces kvalifikacije v centru za zdravljenje vključuje obvezno usposabljanje zdravstvenih delavcev bolnišnice, kar vključuje naročanje, vodenje in delo z zdravilom Skysona, kot tudi usposabljanje o povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC). Proces vključevanja bolnikov za zdravljenje z zdravilom Skysona bo podprt s portalom storitev in vključuje izbiro indikacij v skladu s SmPC ali »drugo uporabo«, ki bo izdal opozorilo o neodobreni uporabi. V primeru izbire »druge uporabe« v sistemu portala storitev se proces naročanja zaustavi in se začne posvet z ekipo za medicinske zadeve družbe bluebird bio, da se tako zmanjša tveganje neodobrene uporabe.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za nadaljnjo določitev značilnosti in okvira dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Skysona pri bolnikih s cerebralno adrenolevkodistrofijo (CALD) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom skladno z dogovorjenim protokolom izvesti prospektivno opazovalno registrsko študijo (REG-502), v katero bo vključil bolnike s CALD, zdravljene z zdravilom Skysona, oziroma bolnike, ki so prejeli alogensko presaditev hematopoetskih matičnih celic (allo-HSCT), in predložiti njene rezultate (Stargazer).	Vmesna poročila je treba predložiti v skladu z RMP. Končno poročilo: 2042
Za oceno dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila Skysona pri bolnikih s cerebralno adrenolevkodistrofijo (CALD) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije LTF-304.	Vmesna poročila je treba predložiti v skladu z RMP. Končno poročilo: 2037

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI KOVINSKA KASETA

1. IME ZDRAVILA

Skysona 2–30 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
elivaldogen avtotemcel (celice CD34⁺, ki kodirajo gen *ABCD1*)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Populacija celic, obogatena z avtolognimi celicami CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira *ABCD1* komplementarne deoksiribonukleinske kisline za humani protein adrenolevkodistrofije (ALDP).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi Cryostor CS5 (vsebuje natrij).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Disperzija za infundiranje

Približno 20 ml

Za število infuzijskih vreč in število celic CD34⁺ na kg za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$ do odtajanja in odmerjanja. Infuzijske vreče shranjujte v kovinski kaseti. Po odtajanju ne zamrzujte ponovno. Rok uporabe po odtajanju: največ štiri ure pri sobni temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje humane krvne celice. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadki človeškega materiala.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJA) ZA PROMET

EU/1/21/1563/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Priimek:
Ime:
Datum rojstva:
ID bolnika:
DIN:
Lot:
ID COI:
ID vreče:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Skysona 2–30 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
elivaldogen avtotemcel (celice CD34⁺, ki kodirajo gen *ABCD1*)
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Rok uporabe po odtajanju: največ štiri ure pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C)

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Priimek:

Ime:

Datum rojstva:

ID bolnika:

DIN:

Lot:

ID COI:

ID vreče:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Približno 20 ml disperzije celic na vrečo.

Za število infuzijskih vreč in število celic CD34⁺ na kg za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

PODATKI SO NAVEDENI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI, KI JE PRILOŽEN VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA

1. IME ZDRAVILA

Skysona 2–30 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
elivaldogen avtotemcel (celice CD34⁺, ki kodirajo gen *ABCD1*)
intravenska uporaba

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Zdravilo Skysona je populacija celic, obogatena z avtolognimi celicami CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične celice, transducirane z lentivirusnim vektorjem, ki kodira *ABCD1* komplementarne deoksiribonukleinske kisline za humani protein adrenolevkodistrofije (ALDP).

3. ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

INFORMACIJE O BOLNIKU

Ime (priimek, ime):

Datum rojstva (DD/MM/LLLL):

Telesna masa pri prvem odvzemu (kg):

ID bolnika:

4. ŠTEVILKA SERIJE, VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT IN DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

INFORMACIJE O DOBAVLJENIH SERIJAH

Izdelane in vključene v pošiljko so bile naslednje serije:

Številka serije/ID COF	DIN (navedite vse odvzeme)	Število infuzijsk ih vreč	ID vreče (Navedite posamezne infuzijske vreče)	Jakost (x 10 ⁶ celic/ml)	Celice CD34+ (× 10 ⁶ celic CD34+)	Uporabno do (DD/MM/LL LL)

5. ODMEREK ZDRAVILA

Skupno število infuzijskih vreč: _____

Odmerek: $\{N.N\} \times 10^6$ celic CD34⁺/kg

Najmanjši priporočeni odmerek zdravila Skysona je $5,0 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg. V kliničnih študijah so dajali odmerke do $38,2 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg.

6. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

TA DOKUMENT SHRANITE IN GA IMEJTE NA VOLJO V ČASU INFUNDIRANJA ZDRAVILA SKYSONA.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za avtologno uporabo.

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN UPORABO

Shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri $\leq -140^\circ\text{C}$ do odtajanja in odmerjanja. Infuzijske vreče shranjujte v kovinski kaseti.

Rok uporabe po odtajanju: največ štiri ure pri sobni temperaturi (20°C – 25°C).

Po odtajanju ne zamrzujte ponovno.

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje humane krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadnim človeškim materialom.

9. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IMETNIK DOVOLJENJA IN ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1563/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Skysona 2–30 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
elivaldogen avtotemcel (avtologne celice CD34⁺, ki kodirajo gen *ABCD1*)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas ali vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vi/vaš otrok začnete/začne jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico bolnika, na kateri so pomembne informacije o varnosti, ki se tičejo zdravljenja z zdravilom Skysona. Pozorno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.
- Opozorilno kartico bolnika morate imeti vedno pri sebi in jo pokazati kateremu koli zdravniku ali medicinski sestri, ki ga obiščete, ali ob vašem morebitnem sprejemu v bolnišnico.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Skysona in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Skysona
3. Kako se izdeluje zdravilo Skysona in kako se ga daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Skysona
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Skysona in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Skysona se uporablja za zdravljenje hude genske bolezni, imenovane cerebralna adrenoleukodistrofija (CALD- cerebral adrenoleukodystrophy), pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Osebe s to boleznijo imajo mutacijo v genu *ABCD1*. Gen *ABCD1* je odgovoren za proizvodnjo proteina adrenoleukodistrofije (ALDP). Osebe s CALD ne morejo proizvajati tega proteina ali pa imajo protein, ki ne deluje pravilno. To vodi do kopičenja zelo dolgoverižnih maščobnih kislin v telesu, zlasti v možganih. Te maščobne kisline povzročajo hude poškodbe možganskih celic. Če jih ne zdravimo, te poškodbe povzročijo težave z vidom, sluhom, govorom, hojo in/ali razmišljanjem ter bodo verjetno povzročile smrt.

Skysona je vrsta zdravila za gensko zdravljenje. Izdelano je posebej za vsakega bolnika iz bolnikovih lastnih krvotvornih matičnih celic.

Iz krvi bolnika bodo zbrali celice, imenovane zarodne celice. Te celice se nato spremeni v laboratoriju, tako da se vanje vstavi delujoči gen za tvorjenje ALDP. Ko vi/vaš otrok prejmete/prejme zdravilo Skysona, ki ga sestavljajo take spremenjene celice, bodo te začele tvoriti ALDP, ki bo nato

razgradil maščobne kisline z zelo dolgimi verigami. Pričakuje se, da se s tem upočasni napredovanje bolezni.

Zdravilo Skysona se daje z infuzijo v veno (intravensko). Za več informacij o tem, kaj se zgodi pred in med zdravljenjem, glejte poglavje 3, »Kako se izdeluje zdravilo Skysona in kako se ga daje«.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Skysona

Vi ali vaš otrok ne smete/sme uporabljati zdravila Skysona

- če ste/je alergični/alergičen na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste/je alergični/alergičen na katero koli sestavino zdravil, ki jih boste/bo prejeli/prejel pred zdravljenjem z zdravilom Skysona (glejte poglavje 3).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Informacije o zdravilih, ki temeljijo na celicah, kot je zdravilo Skysona, je treba v bolnišnici hraniti 30 let. Informacije o vas ali vašem otroku, ki se hranijo, vključujejo vaše ime in serijsko številko prejetega zdravila Skysona.
- Zdravilo Skysona je izdelano iz lastnih matičnih celic vas ali otroka in ga lahko prejmete/prejme samo vi ali vaš otrok.
- Sestavina zdravila Skysona, imenovana dimetil sulfoksid (DMSO), lahko povzroči alergijsko reakcijo, zato morata zdravnik ali medicinska sestra med infundiranjem in po njem pozorno spremljati morebitne znake ali simptome reakcije.

Pred zdravljenjem z zdravilom Skysona bo zdravnik

- preveril ledvice in jetra,
- preveril morebitno prisotnost virusa človeške imunske pomanjkljivosti (HIV),
- razložil morebitne vplive zdravila za kondicioniranje na plodnost (glejte pod »Plodnost pri moških in ženskah«),
- izvedel pripravo za odvzem matičnih celic (mobilizacija) in nato odvzel celice iz kostnega mozga vašega otroka za dajanje zdravila Skysona (kondicioniranje). Za več informacij o tem, vključno z možnimi neželenimi učinki uporabljenih zdravil, glejte poglavji 3 in 4.

Po zdravljenju z zdravilom Skysona

- Število krvnih celic lahko ostane nizko več kot dva meseca po kondicioniranju in zdravljenju z zdravilom Skysona. V tem času boste morda izpostavljeni tveganju krvavitev in okužb. Zdravnik bo s krvnimi testi to spremljal in vam bo povedal, ko se število krvnih celic vrne na varne ravni.
- Če potrebujete transfuzijo krvi v prvih treh mesecih po prejemu zdravila Skysona, je treba krvne izdelke obsevati. To bo zmanjšalo število belih krvničk, imenovanih limfociti, in zmanjšalo tveganje reakcije na transfuzijo.
- Po zdravljenju z zdravilom Skysona, ne boste mogli darovati krvi, organov, tkiv ali celic. To je posledica tega, da je zdravilo Skysona namenjeno za gensko terapijo.
- Dodajanje novega gena v matične celice lahko teoretično povzroči krvnega raka (mielodisplazijo, levkemijo in limfom). Po zdravljenju vas bo zdravnik vsaj 15 let spremljal vsaj vsako leto, kar vključuje krvni test, zdravnik pa bo spremljal znake rakavega obolenja krvnih celic. Če imate

povišano telesno temperaturo, ste bolj utrujeni kot običajno, če nenamerno izgubljate težo ali če imate pogoste krvavitve iz nosu, krvavitve ali podplutbe, kontaktirajte zdravnika.

- Zdravilo Skysona je bilo izdelano z uporabo delov virusa HIV, ki so bili spremenjeni tako, da ne morejo povzročiti okužbe z virusom HIV. Virus se uporablja, da se v matične celice otroka vstavi delujoči gen.
- Čeprav to zdravilo ne bo povzročilo okužbe z virusom HIV, lahko prisotnost zdravila Skysona v krvi povzroči lažno pozitiven rezultat testa na virus HIV, saj nekateri testi prepoznajo del virusa HIV, uporabljenega v zdravilu Skysona. Če je bolnik po zdravljenju pri testiranju pozitiven na virus HIV, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če zdravljenja z zdravilom Skysona ni mogoče zaključiti ali zdravljenje ne uspe

Pred zdravljenjem vas ali vašega otroka z zdravilom Skysona boste/bo prejeli/prejel zdravilo za pripravo za odstranitev celic iz obstoječega kostnega mozga.

Če po dajanju pripravljalnega zdravila ni mogoče vzeti zdravila Skysona ali če se spremenjene matične celice ne primejo (vsadijo) v telo, lahko zdravnik v vas infundira vaše izvirne krvotvorne matične celice, ki so bile odvzete in shranjene pred začetkom zdravljenja (glejte tudi poglavje 3 Kako se izdeluje zdravilo Skysona in kako se uporablja). Če vi ali vaš otrok prejmete/prejme svoje izvirne celice, od zdravljenja ne boste/bo imeli/imel koristi.

Druga zdravila in zdravilo Skysona

Obvestite zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete/jemlje, ste/jeste pred kratkim jemali/jemal ali pa boste/bo morda začeli/začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Vsaj en mesec pred prejemom mobilizacijskih zdravil ne smete jemati nobenega zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (glejte tudi poglavje 3, Kako se izdeluje zdravilo Skysona in kako se ga daje).

Ni priporočljivo prejemati cepiv, imenovanih **živa cepiva**, 6 tednov pred prejemom zdravil za pripravljanje, s katerimi se vas pripravi na zdravljenje z zdravilom Skysona, niti po zdravljenju, ko imunski sistem (obrambni sistem telesa) okreva. Če potrebujete kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.

Kontracepcija, nosečnost, dojenje in plodnost

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske, ki so zmožne zanositi, in moški, ki so zmožni spočeti otroka, morajo začeti uporabljati učinkovito metodo kontracepcije pred odvzemom krvotvornih matičnih celic in jo uporabljati do vsaj 6 mesecev po prejemu zdravila Skysona. Učinkovite metode kontracepcije vključujejo maternični vložek ali kombinacijo peroralnega kontracepcijskega sredstva (poznanega tudi kot tabletki) in kondomov. Za informacije o kontracepciji preberite tudi navodilo za uporabo zdravila za kondicioniranje.

Nosečnost

Zdravila Skysona ne smete jemati med nosečnostjo zaradi zdravila za kondicioniranje.

Ženske, ki bi lahko zanosile, bodo pred začetkom mobilizacije, pred kondicioniranjem in pred zdravljenjem z zdravilom Skysona opravile test nosečnosti, da se potrdi, da niso noseče. Če ženska po zdravljenju z zdravilom Skysona zanosi, se mora obrniti na lečečega zdravnika.

Dodani gen iz zdravila Skysona se v primeru nosečnosti ne bo prenesel na zarodek, za nerojenega otroka pa še vedno obstaja tveganje, da bo podedoval izvirni gen *ABCD1*, ki ob neprisotnosti ali nedelovanju povzroča adrenoleukodistrofijo.

Dojenje

Zdravila Skysona ne smete prejeti med dojenjem. Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Skysona prehajajo v materino mleko.

Plodnost pri moških in ženskah

Po prejemu zdravila za pripravo morda ne boste več mogli spočeti otroka. Če vas skrbi, se pred zdravljenjem pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Skysona nima učinka na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu pa lahko zdravila za mobilizacijo in pripravo povzročijo omotico in utrujenost. Če vi ali vaš otrok občutite/občuti omotičnost, utrujenost ali slabost, se morate/mora izogibati dejavnostim, pri katerih je potrebno ravnotežje (vožnja kolesa ali rolkanje) in vožnji ali upravljanju strojev.

Zdravilo Skysona vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 391–1564 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na enoto odmerka. To je enako 20–78 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se izdeluje zdravilo Skysona in kako se ga daje

Približno 2 meseca pred zdravljenjem z zdravilom Skysona boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo, ki bo premaknilo krvotvorne matične celice iz kostnega mozga v krvni obtok (mobilizacija). Odvzem krvotvornih matičnih celic se nato opravi z napravo, ki ločuje krvne komponente (naprava za aferezo). Morda bo za odvzem zadostne količine krvotvornih matičnih celic za izdelavo zdravila Skysona in shranjevanje kot nadomestnih celic, če zdravila Skysona ni mogoče dati ali če ne deluje, potreben več kot en cikel.

Kako se zdravilo Skysona da vam ali vašemu otroku

Zdravilo Skysona se daje s kapljanjem (infundiranjem) v veno, kar se pogosto izvede skozi centralni venski kateter. Zdravilo se lahko daje samo v specializirani bolnišnici, dajejo pa ga lahko samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolnikov s CALD, presajanjem kostnega mozga in uporabo zdravil za gensko terapijo. Zdravljenje z zdravilom Skysona se izvede enkrat. Vi ali vaš otrok ga ne boste prejel še enkrat. Če zdravilo Skysona ne bo delovalo, se boste vrnili v center za zdravljenje in prejeli transfuzijo vaših originalnih nadomestnih izvornih celic. Te celice ne vsebujejo zdravila, zato vaše CALD ne bomo zdravili.

Kdaj	Dejanje	Zakaj
Približno 2 meseca pred infundiranjem zdravila Skysona	Dano je zdravilo za mobilizacijo	Za premik krvotvornih matičnih celic iz kostnega mozga otroka v njegov krvni obtok
Približno 2 meseca pred infundiranjem zdravila Skysona	Odvzem krvotvornih matičnih celic	Za izdelavo zdravila Skysona in shranjevanje matičnih celic kot nadomestnih celic, če bodo potrebne
Vsaj 6 dni pred infundiranjem zdravila Skysona	Zdravilo za pripravljanje se daje v bolnišnici	Za pripravo kostnega mozga na zdravljenje z uničenjem celic v kostnem mozgu, tako da jih lahko nadomestijo spremenjene celice v zdravilu Skysona
Začetek zdravljenja z zdravilom Skysona	Zdravilo Skysona se daje s kapljanjem (infundiranjem) v veno. To bo potekalo v bolnišnici in bo trajalo manj	Za dodajanje krvotvornih matičnih celic, ki vsebujejo gen <i>ALDP</i> , v kostni mozeg

	kot 60 minut za vsako infuzijsko vrečo. Število vreč se lahko razlikuje od bolnika do bolnika.	
Po infundiranju zdravila Skysona	Vi ali vaš otrok boste ostali v bolnišnici približno 3–6 tednov	Da si boste vi ali otrok opomogli in vas/ga bodo lahko spremljali, dokler zdravnik ne presodi, da lahko varno zapustite/zapusti bolnišnico

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so povezani z zdravilom za mobilizacijo in odvzemom krvotvornih matičnih celic ali z zdravilom za pripravo kostnega mozga na zdravljenje z zdravilom Skysona. O morebitnih neželenih učinkih zaradi zdravil za mobilizacijo in pripravo se morate pogovoriti z zdravnikom. Za ta zdravila preberite tudi navodila za uporabo.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas ali pri vašem otroku po zdravljenju pojavijo kateri koli od naslednjih neželenih učinkov. Spodaj navedeni neželeni učinki se običajno pojavijo v prvih nekaj dneh in nekaj tednih po zdravljenju, a se lahko pojavijo tudi veliko pozneje.

Mobilizacija in odvzem krvotvornih matičnih celic

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven kalija, ugotovljena s krvnim testom

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven trombocitov v krvi, ki lahko povzroči krvavitev
- nizka raven rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči utrujenost
- nizka raven magnezija, opažena pri krvnem testu
- glavobol
- visok krvni tlak
- siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje
- mravljinčenje v ustih
- srbeča koža
- bolečine v kosteh, rokah in nogah

Zdravilo za pripravo

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven belih krvnih celic, včasih s povišano telesno temperaturo, ki lahko pripelje do okužbe
- nizka raven eritrocitov, kar lahko povzroči utrujenost
- nizka raven trombocitov v krvi, ki lahko povzroči krvavitev
- zvišana telesna temperatura
- bolečina v ustih
- krvavitev iz nosu
- krvni testi, ki kažejo zmanjšanje koncentracije magnezija, kalija ali fosfata, zvišanje določenih jetrnih encimov

- glavobol
- zmanjšan tek
- bolečine v trebuhu, zaprtje, driska
- siljenje na bruhanje (navzea), slabost (bruhanje)
- neobičajno izpadanje ali redčenje las
- temne lise na koži
- visok krvni tlak

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- različne vrste okužb v različnih delih telesa, ki jih lahko povzročijo virusi, bakterije ali glive. To lahko vključuje okužbo krvnega obtoka ali venskih katetrov, okužbo prebavil, okužbo ušes, glivično okužbo, analno glivično okužbo, okužbo dihal. Te lahko povzročijo simptome, kot so občutek vročine (vročičnost), mrazenja ali prepotenosti, kašelj, driska in bruhanje.
- oslajeno delovanje nadledvičnih žlez, kar lahko povzroči nevarno nizek krvni tlak
- nizka raven kisika v krvi, izmerjena z monitorjem
- visoke ravni antidiuretskih hormonov, kar lahko povzroči zadrževanje vode v telesu
- vnetje sluznice prebavnega trakta (ki poteka od ust do anusa)
- majhna raztrganina v tkivu, ki obdaja anus (analna razpoka), vnetje ali srbečica anusa
- kri v blatu, madeži na koži zaradi krvavitve pod kožo, krvavitve v očesu, povečanje časa strjevanja krvi
- draženje želodca
- urinska inkontinenca, kri v urinu, nelagodje med uriniranjem, bolečine v sečilih
- vneto grlo, bolečine v ustih, rektumu, penisu, bezgavkah
- počasen ali hiter srčni utrip
- hitro dihanje
- čezmerno potenje
- krvni test, ki kaže na zmanjšanje števila protiteles
- krvni testi, ki kažejo na znižanje ravni natrija, krvni testi, ki kažejo na povišanje ravni alkalne fosfataze, laktat-dehidrogenaze
- nizek krvni sladkor
- kašelj
- izcedek iz nosu
- zmanjšana občutljivost kože v nogah
- suha, srbeča koža, ki se lušči, izpuščaj, plenični izpuščaj, bolečine na modih
- nehotni premiki (tremor)
- zmanjšanje refleksov
- alergijska reakcija na transfuzijo trombocitov
- odpor do zaužitja zdravila
- otekanje obraza ali telesa (edem)
- utrujenost, težave s spanjem
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase

Zdravilo Skysona

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven belih krvnih celic, kar lahko povzroči infekcijo
- nizka raven rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči utrujenost
- nizka raven trombocitov, kar lahko povzroči krvavenje

- virusna okužba sečnega mehurja. To lahko povzroči simptome, kot so občutek vročine (vročičnost), mrazenja ali prepotenosti, kri v urinu, bolečine v spodnjem delu trebuha in pri mlajših otrocih tudi bruhanje.
- bruhanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če vi ali vaš otrok opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Skysona

Te informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Te informacije so namenjene zgolj za bolnikovo osveščenost.
Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in infuzijski vreči.

Shranjujte pri temperaturi $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali manj do šest mesecev.

Infuzijske vreče hranite v kovinskih kasetah.

Po odtajanju ne zamrznete ponovno.

Ne odtajajte izdelka, dokler ni pripravljen za uporabo. Po odtajanju shranjujte pri sobni temperaturi (od $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) in porabite v 4 urah.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Skysona

- Učinkovina zdravila Skysona je sestavljena iz krvotvornih matičnih celic vašega otroka, ki vsebujejo funkcionalne kopije gena *ALDP*. Koncentracija na vrečo znaša $2\text{--}30 \times 10^6$ krvotvornih matičnih celic na mililiter.
- Druga sestavina je raztopina, ki se uporablja za ohranjanje zamrznjenih celic (glejte poglavje 2, Zdravilo Skysona vsebuje natrij).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice.

Izgled zdravila Skysona in vsebina pakiranja

Zdravilo Skysona je bela do rdeča disperzija celic, ki je lahko tudi v odtenkih bele ali rožnate, svetlo rumene in oranžne. Zdravilo je dobavljeno v eni ali več prozornih infuzijskih vrečah, pakiranih v prozorno vrečico v zaprtem kovinskem vsebniku. Zdravilo Skysona je lahko pakirano v eni ali več 20-ml vrečah, kar je odvisno od skupnega števila prisotnih celic. Kot celoten odmerek lahko prejmete eno ali več vreč.

Na vsaki infuzijski vreči in vsakem kovinskem vsebniku so natisnjeni ime in datum rojstva bolnika ter šifrirane informacije, ki vas ali otroka identificirajo kot bolnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Nizozemska

medinfo@bluebirdbio.com

Proizvajalec

Minaris Regenerative Medicine GmbH

Haidgraben 5

85521 Ottobrunn

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.

Tel/Tel/Tel/Tlf/Tηλ/Sími/Puh:

+31 (0) 303 100 450

medinfo@bluebirdbio.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

- To zdravilo vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice. Zdravstveni delavci, ki delajo z zdravilom Skysona, morajo zato uvesti primerne previdnostne ukrepe (uporabljati rokavice in očala) za preprečitev morebitnega prenosa kužnih bolezni.
- Infuzijske vreče shranjujte v kovinskih kasetah, do odtajanja in odmerjanja pa jih shranjujte v parni fazi tekočega dušika pri $\leq -140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Priprava za infuzijo

- Zdravilo Skysona dostavijo iz proizvodnega obrata v obrat za shranjevanje infuzijskega centra v kriogenskem transportnem tanku, ki lahko vsebuje več kovinskih kaset za posameznega bolnika. Vsaka kovinska kasetna vsebuje eno infuzijsko vrečo z zdravilom Skysona. Bolnik ima lahko več infuzijskih vreč.
- Odstranite vsako kovinsko kaseto iz hrambe v tekočem dušiku in odstranite vsako infuzijsko vrečo iz kovinske kasete.
- Preverite, ali je na infuzijski(h) vreči(ah) natisnjen napis Skysona.
- Preverite, ali se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na infuzijski(h) vreči(ah) zdravila Skysona in dokumentu z informacijami o seriji. Zdravilo Skysona je namenjeno izključno avtologni uporabi. Ne infundirajte zdravila Skysona, če se podatki na oznaki za bolnika na infuzijski vreči ne ujemajo s predvidenim bolnikom.
- Preverite, ali imate ustrezno število infuzijskih vreč in na priloženem dokumentu z informacijami o seriji preverite, ali so vse infuzijske vreče znotraj datuma izteka roka uporabnosti.
- Pred odtajanjem in infundiranjem je treba pregledati vsako infuzijsko vrečo za morebitne poškodbe. Če je infuzijska vreča poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za delo z odpadnimi človeškimi materiali in se takoj obrnite na družbo bluebird bio.

Odtajanje

- Če je na voljo več kot ena infuzijska vreča, vsako infuzijsko vrečo odtalite in porabite do konca, preden začnete odtajati naslednjo infuzijsko vrečo.
- Zdravila ne smete vzorčiti, spremeniti, obsevati in znova zamrzniti.
- Zdravilo Skysona odtajajte pri $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v vodni ali suhi kopeli. Odtajanje vsake infuzijske vreče traja približno 2 do 4 minute.
- Zdravila ne odtajajte preveč. Zdravila ne puščajte brez nadzora in ne potopite infuzijskih priključkov, če uporabljate vodno kopel.
- Po odtajanju rahlo premešajte zdravilo tako, da infuzijsko vrečo stiskate, dokler vsebina ni enakomerno porazdeljena.

Dajanje

- Sterilni priključek na infuzijski vreči razkrijte tako, da odtrgate zaščitni ovoj, ki prekriva priključek.
- Vzemite infuzijsko vrečo zdravila in jo infundirajte skladno s standardnimi postopki mesta za dajanje zdravil pri celičnem zdravljenju. Ne uporabljajte linijskega filtra za kri ali infuzijske črpalke.
- Infundirajte zdravilo Skysona čim prej in hranite največ 4 ure po odtajanju na sobni temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Vsako infuzijsko vrečo zdravila Skysona je treba dati z intravenskim infundiranjem, ki naj traja manj kot 60 minut.
- Vse ostanke zdravila Skysona v infuzijski vreči in vse uporabljene cevke izperite z najmanj 50 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije, da se zagotovi, da je v bolnika infundiranih čim več celic.

Previdnostni ukrepi, potrebni pri odstranjevanju zdravila

Neporabljeno zdravilo in vse materiale, ki so bili v stiku z zdravilom Skysona (trdi in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstraniti kot potencialno kužne odpadke skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje s človeškim materialom.

Nenamerno izpostavljanje

V primeru nenamernega izpostavljanja upoštevajte lokalne smernice o ravnanju z materiali človeškega izvora, ki lahko vključujejo umivanje kontaminirane kože in odstranitev kontaminiranih oblačil. Delovne površine in materiali, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Skysona, morajo biti dekontaminirani z ustreznim razkužilom.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet