

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skysona 2–30 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Skysona (Elivaldogen autotemcel) ist eine mit genetisch modifizierten autologen CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält, die mit einem lentiviralen Vektor (LVV) *ex vivo* transduziert wurden, der eine *ABCD1*-komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA) des humanen Adrenoleukodystrophie-Proteins (ALDP) kodiert.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel Skysona enthält Elivaldogen autotemcel in einer chargenabhängigen Konzentration einer mit genetisch modifizierten autologen CD34⁺-Zellen angereicherten Population. Das fertige Arzneimittel ist in einem oder mehreren Infusionsbeuteln verpackt, die eine Dispersion von 2–30 x 10⁶ Zellen/ml einer mit CD34⁺ angereicherten Zellpopulation, suspendiert in einer Kryokonservierungslösung, enthalten. Jeder Infusionsbeutel enthält etwa 20 ml Infusionsdispersion.

Die quantitativen Informationen bezüglich der Stärke des Arzneimittels, CD34⁺-Zellen und Dosis für den einzelnen Patienten sind im Chargeninformationsblatt aufgeführt. Das Chargeninformationsblatt ist im Deckel des für den Transport von Skysona verwendeten Kryocontainers beigelegt.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Dosis enthält 391–1.564 mg Natrium (in Cryostor CS5 enthalten).

Für eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine farblose, weiße bis rote Dispersion mit weißen oder rosafarbenen, hellgelben und orangefarbenen Schattierungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Skysona wird angewendet für die Behandlung der frühen zerebralen Adrenoleukodystrophie bei Patienten unter 18 Jahren mit einer *ABCD1*-Genmutation, für die kein humanes Leukozyten-Antigen

(HLA)-kompatibler Geschwisterspender hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Skysona muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen Arzt/Ärzte verabreicht werden, der/die bereits Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen haben.

Dosierung

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Dispersion von CD34⁺-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln enthält.

Die empfohlene Mindestdosis von Skysona beträgt 5 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 38,2 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg verabreicht.

Mobilisierung und Apherese

Die Patienten müssen sich einer HSZ-Mobilisierung und nachfolgenden Apherese unterziehen, um CD34⁺-Stammzellen zu gewinnen, die für die Arzneimittelherstellung verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Mobilisierungsschemas).

Das Gewicht des Patienten bei der ersten Apherese-Entnahme sollte verwendet werden, um die endgültige Dosis zu berechnen.

Die mindestens zu entnehmende Zielzahl von CD34⁺-Zellen beträgt 12 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. Wenn die Mindestdosis von Skysona von 5 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg nach der anfänglichen Arzneimittelherstellung nicht erreicht wird, kann der Patient sich einem oder mehreren zusätzlichen Mobilisierungs- und Apheresezyklen im Abstand von mindestens 14 Tagen unterziehen, um mehr Zellen für eine zusätzliche Herstellung zu gewinnen.

Die Entnahme einer CD34⁺-Stammzell-Reserve von $\geq 1,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg ist erforderlich. Diese Zellen müssen dem Patienten vor Beginn der Konditionierung und der Infusion mit Skysona entnommen und kryokonserviert werden. Die entnommene Reserve kann für eine Notfallbehandlung benötigt werden bei: 1. einer Beeinträchtigung von Skysona nach Beginn der Konditionierung und vor der Infusion von Skysona, 2. Nichtanwachsen des Transplantats (fehlendes Engraftment) oder 3. Einer Transplantatabstoßung nach der Skysona-Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

Konditionierung vor der Behandlung

Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass eine Therapie mit Skysona für einen Patienten angezeigt ist, bevor die Konditionierung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Infusion von Skysona muss eine myeloablative Konditionierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung der in klinischen Studien verwendeten Konditionierungsschemata).

Mit der Konditionierung sollte nicht begonnen werden, bevor nicht der vollständige Satz von Infusionsbeuteln, die die Skysona-Gesamtdosis darstellen, am Verabreichungsort erhalten wurde sowie die Verfügbarkeit der entnommenen Reserve bestätigt wurde.

Verabreichung von Skysona

Siehe Art der Anwendung unten und Abschnitt 6.6 bzgl. Einzelheiten zur Verabreichung und Handhabung von Skysona.

Nach der Verabreichung von Skysona

Jedliches innerhalb der ersten 3 Monate nach der Skysona-Infusion erforderliche Blutprodukt sollte bestrahlt werden.

Besondere Patientengruppen

Frühere Verabreichung von Gentherapie

Skysona wurde nicht bei Patienten untersucht, die zuvor mit einem gentherapeutischen Arzneimittel behandelt wurden. Es gibt keine Erfahrungen für eine mehrmalige Behandlung eines Patienten mit Skysona.

Nierenfunktionsstörung

Skysona wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Nierenfunktionsstörung untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine Therapie mit Skysona angebracht ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Skysona wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Patienten sollten auf eine Leberfunktionsstörung untersucht werden, um sicherzustellen, dass eine Therapie mit Skysona angebracht ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Frauen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skysona bei Frauen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skysona bei Kindern im Alter von bis zu 3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten, die seropositiv für das humane Immundefizienzvirus (HIV) sind

Skysona wurde bei Patienten mit HIV-1, HIV-2, HTLV-1 und HTLV-2 nicht untersucht. Ein negativer serologischer HIV-Test ist notwendig, um sicherzustellen, dass das Apherese material zur Herstellung von Skysona angenommen wird. Apherese material von Patienten mit einem positiven HIV-Test wird nicht zur Herstellung von Skysona angenommen.

Art der Anwendung

Skysona ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Nähere Angaben zur Zubereitung, Verabreichung, unbeabsichtigten Exposition und Entsorgung von Skysona, siehe Abschnitt 6.6.

Nach Beendigung der Konditionierung muss vor der Skysona-Infusion ein mindestens 48-stündiges Auswaschen erfolgen.

Vor der Infusion muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den spezifischen Patienteninformationen auf dem/den Skysona-Infusionsbeutel(n) bestätigt werden. Die Gesamtzahl der zu verabreichenden Infusionsbeutel sollte ebenfalls anhand des Chargeninformationsblattes bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Skysona-Infusion sollte sobald wie möglich und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein. Jeder Infusionsbeutel sollte innerhalb von weniger als 60 Minuten verabreicht

werden. Falls mehrere Infusionsbeutel vorhanden sind, müssen alle Infusionsbeutel nacheinander verabreicht werden. Das gesamte Volumen von jedem Infusionsbeutel sollte infundiert werden.

Nach der Skysona-Infusion sollten Standardverfahren zur Patientenversorgung nach einer HSZ-Transplantation befolgt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen für die Mobilisierungswirkstoffe und die Wirkstoffe für die Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von Arzneimitteln für eine zellbasierte neuartige Therapie müssen zutreffen. Um die Rückverfolgbarkeit sicherzustellen, müssen der Name des Produkts, die Chargennummer und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach Ablauf des Verfallsdatums des Produkts aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Skysona ist nur zur autologen Anwendung bestimmt und sollte unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Skysona darf nicht infundiert werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem/den Infusionsbeuteln, dem Chargeninformationsblatt und der/den Metallkassette(n) nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Mobilisierung und myeloablative Konditionierungspräparate

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Wirkstoffe zur Mobilisierung und die Wirkstoffe für die Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Das Dimethylsulfoxid (DMSO) in Skysona kann schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, verursachen.

Engraftmentversagen, gemessen anhand des Neutrophilen-Engraftments

Die Behandlung mit Skysona beinhaltet die Infusion und das Engraftment von CD34⁺-HSZ, die *ex vivo* mit einem lentiviralen Vektor (LVV) genetisch modifiziert wurden. Ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments, definiert als Versagen bis Tag 43 nach der Skysona-Infusion bei 3 aufeinanderfolgenden Bestimmungen an drei verschiedenen Tagen eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 500 Zellen/ μ l zu erreichen, ist ein kurzfristiges, aber potenziell schwerwiegendes Risiko (siehe Abschnitt 5.1). Patienten, bei denen ein Versagen des Neutrophilen-Engraftments auftritt, sollten eine Notfallbehandlung mit der entnommenen Stammzellreserve erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Länger anhaltende Zytopenien

Patienten können nach der Konditionierung und der Skysona-Infusion für mehrere Monate Zytopenien aufweisen; es wurden auch Fälle von Panzytopenie berichtet. In klinischen Studien mit

Skysona traten nach Tag 60 nach der Infusion bei 26 % der Patienten Zytopenien des Grades 3 oder höher auf, einschließlich einer verminderten Thrombozytenzahl (13 %), einer verminderten Neutrophilenzahl (17 %) und eines verminderten Hämoglobins (2 %). Nach 100 Tagen nach der Infusion hatten 16 % der Patienten eine Zytopenie des Grades 3 oder höher, einschließlich verminderter Thrombozytenzahl (9 %) und verminderter Neutrophilenzahl (11 %); kein Patient hatte ein vermindertes Hämoglobin des Grades 3 oder höher (0 %). Das Blutbild sollte nach der Skysona-Infusion überwacht werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen und Infektionen untersucht werden.

Risiko einer Insertionsonkogenese

Es gibt keine Berichte über LVV-vermittelte Insertionsmutagenese, die zur Onkogenese, einschließlich Myelodysplasie, Leukämie oder eines Lymphoms, in Verbindung mit Skysona geführt hat. Dennoch besteht nach einer Behandlung mit Skysona ein theoretisches Risiko hierfür. Bei einigen Patienten, die mit Skysona behandelt wurden, wurde eine klonale Expansion festgestellt, die zu einer klonalen Dominanz ohne klinischen Nachweis einer Malignität führte.

Die Patienten sollten für 15 Jahre nach der Behandlung mit Skysona mindestens jährlich auf Myelodysplasie, Leukämie oder ein Lymphom überwacht werden (einschließlich eines vollständigen Blutbilds). Wenn bei einem mit Skysona behandelten Patienten eine Myelodysplasie, Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für eine Analyse der Integrationsstellen entnommen werden.

Serologische Tests

Alle Patienten sollten vor der Mobilisierung und der Apherese auf HIV-1/-2 getestet werden, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Skysona angenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung von antiretroviralen Wirkstoffen

Die Patienten sollten spätestens einen Monat vor der Mobilisierung beginnend keine antiretroviralen Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient antiretrovirale Medikamente zur HIV-Prophylaxe benötigt, sollte die Skysona-Behandlung, einschließlich der Mobilisierung und Apherese von CD34⁺-Zellen bis hin zur Skysona-Infusion, verschoben werden, bis eine HIV-Infektion gemäß den lokalen Richtlinien für HIV-Tests hinreichend ausgeschlossen werden konnte.

Wechselwirkungen mit serologischen Tests

Es ist wichtig, zu beachten, dass Patienten, die Skysona erhalten haben, in Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR)-Assays wahrscheinlich positiv auf HIV getestet werden und zwar aufgrund der Insertion des LVV-Provirus, was zu einem falsch positiven HIV-Testergebnis führt. Patienten, die Skysona erhalten haben, sollten daher nicht mittels eines PCR-basierten Assays auf HIV untersucht werden.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Skysona behandelte Patienten sollten zu keinem Zeitpunkt nach der Behandlung Blut, Organe, Gewebe oder Zellen zur Transplantation spenden. Diese Informationen sind in der Packungsbeilage und auch im Patientenausweis enthalten, der dem Patienten ausgehändigt werden muss.

Nach der Verabreichung von Skysona

Es gibt keine Daten, die eine Wirkung der Skysona-Behandlung auf die Nebenniereninsuffizienz im Zusammenhang mit ALD zeigen. Die Substitutionstherapie sollte fortgesetzt werden.

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in eine registerbasierte Studie aufnehmen lassen und im Rahmen des Registers nachverfolgt werden, um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Skysona besser zu verstehen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 391–1.564 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 20–78 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Patienten sollten für mindestens einen Monat vor der Mobilisierung bis mindestens zum Abschluss der Apherese keine antiretroviralen Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Skysona mit Enzymen der hepatischen Cytochrom P-450-Familie oder Arzneimitteltransportern interagiert.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendvirus-Impfstoffen während oder nach der Skysona-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirus-Impfstoffen wird in den 6 Wochen vor Beginn der myeloablativen Konditionierung und bis zur hämatologischen Erholung nach der Behandlung mit Skysona nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine genaue Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Skysona zu geben. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die in der Lage sind, ein Kind zu zeugen, und ihre Partnerinnen müssen vom Beginn der Mobilisierung an bis mindestens 6 Monate nach der Verabreichung von Skysona eine wirksame Verhütungsmethode (Intrauterinpeessar oder Kombination von hormoneller Verhütung und Barrieremethode) anwenden. Für Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei Patienten, die sich einer Konditionierung unterziehen, wird auf die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel zur Konditionierung verwiesen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negatives Serum-Schwangerschaftstestergebnis vor Beginn der Mobilisierung, und erneut vor der Konditionierung und vor der Verabreichung des Arzneimittels bestätigt werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor.

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Skysona nicht durchgeführt. Skysona darf aufgrund der Konditionierung während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Skysona-transduzierte Zellen das Potential besitzen, *in utero* auf einen Fötus übertragen zu werden. Eine Schwangerschaft im Anschluss an die Behandlung mit Skysona sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Es besteht nach der Behandlung mit Skysona keine Möglichkeit für eine Keimbahn-Übertragung des LVV, der eine *ABCD1*-cDNA für humanes ALDP kodiert, daher gilt die Wahrscheinlichkeit, dass bei

einem Nachkommen eine allgemeine somatische Expression des lentiviralen Vektors, der eine *ABCD1*-cDNA für humanes ALDP kodiert, als vernachlässigbar.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Skysona in die Muttermilch übergeht. Die Auswirkung auf gestillte Kinder von Müttern, denen Skysona verabreicht wurde, wurde nicht untersucht.

Skysona darf nicht an Frauen verabreicht werden, die stillen. .

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Skysona auf die menschliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

Es liegen Daten über das Risiko von Unfruchtbarkeit durch Konditionierung vor. Daher wird empfohlen, vor der Behandlung eine Kryokonservierung von Samen oder Eizellen in Betracht zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Skysona hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Auswirkung der Wirkstoffe zur Mobilisierung und der Wirkstoffe zur Konditionierung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bzw. auf Aktivitäten wie Radfahren oder Skateboarden ist zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Skysona wurde bei 51 CALD-Patienten in den Studien ALD-102, ALD-104 und LTF-304 (siehe Abschnitt 5.1) beurteilt. Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die auf Skysona zurückgeführt wurde, war Panzytopenie (3,9 %). Angesichts der kleinen Patientenpopulation und Kohortengrößen geben die Nebenwirkungen in der nachfolgenden Tabelle keinen vollständigen Überblick über die Art und Häufigkeit dieser Ereignisse. Informationen zu den Sicherheitsendpunkten der Studien befinden sich in Abschnitt 5.1.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Schwere dargestellt.

Die Tabellen 1, 2 und 3 sind Listen von Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese, die Konditionierung bzw. Skysona zurückgeführt werden und bei Patienten mit CALD in klinischen Studien mit Skysona aufgetreten sind.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese zurückgeführt werden

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Übelkeit, orale Parästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Knochenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität
Untersuchungen		Vermindertes Hämoglobin

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die auf die Konditionierung zurückgeführt werden

SOC	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pseudomonaden-Bakteriämie, Bakteriämie, Streptokokken-Bakteriämie, Pneumonie, bakterielle Infektion, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, infektiöse Enterokolitis, virale Gastroenteritis, orale Candidose, Otitis media, Pharyngitis durch Streptokokken, Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion, Rhinovirusinfektion, Sinusitis, Hautinfektion, bakterielle Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Follikulitis, anale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie	Lymphknotenschmerzen
Endokrine Erkrankungen		Nebenniereninsuffizienz, inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, verminderter Appetit, Hypophosphatämie	Hypoglykämie, Flüssigkeitsretention, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen		Aversion, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Empfindungsverlust, Tremor, Hyporeflexie
Augenerkrankungen		Bindehautblutung
Herzerkrankungen		Bradykardie, Sinustachykardie, Tachykardie

Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Petechien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Hypoxie, Tachypnoe, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Übelkeit	Gastritis, gastrointestinale Entzündung, Analfissur, Proktitis, Analpruritus, Dyspepsie, Mundschmerzen, Proktalgie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Hyperpigmentierung	Pustulöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, Windeldermatitis, Medikamentenausschlag, trockene Haut, Hyperhidrose, Pruritus, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Inkontinenz, Harninkontinenz, Dysurie, Schmerzen im Harnwegsbereich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Penisschmerzen, Skrotumulkus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Gesichtsödem, Schleimhautentzündung, Fatigue
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht	Positiver Test auf okkultes Blut, positiver Test auf Adenovirus, International Normalised Ratio erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Allergische Transfusionsreaktion

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die auf Skysona zurückgeführt werden

SOC	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Virale Zystitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Panzytopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatopoetische Rekonstitution

Bei zwei Patienten traten nach dem Neutrophilen-Engraftment zwei schwerwiegende Reaktionen von Panzytopenie auf. Bei beiden Patienten trat eine verzögerte hämatopoetische Rekonstitution auf, die eine verlängerte Unterstützung mit Blut- und Thrombozytentransfusionen sowie mit Wachstumsfaktoren (G-CSF und Eltrombopag) erforderlich machten. Bei einem Patienten lag ein interkurrentes Parvovirus vor. Beide Ereignisse lagen auch 18 Monate nach der Skysona-Infusion noch vor.

Infusionsbedingte Reaktionen

Erbrechen trat bei zwei Patienten am Tag der Infusion auf, möglicherweise in Verbindung mit dem Kryokonservierungsmittel. Eine Prämedikation kann nach Ermessen des Arztes eingesetzt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es stehen keine Daten aus klinischen Studien hinsichtlich Überdosierung von Skysona zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Skysona bringt funktionelle Kopien der *ABCDI*-cDNA in die HSZ der Patienten ein, indem autologe CD34⁺-Zellen mit Lenti-D-LVV transduziert werden. Nach der Skysona-Infusion siedeln sich transduzierte CD34⁺-HSZ im Knochenmark an und differenzieren in verschiedene Zelltypen, darunter Monozyten (CD14⁺), die in das Gehirn wandern, wo sie vermutlich weiter in Makrophagen und zerebrale Mikroglia differenzieren, die funktionelles ALDP produzieren können. Das funktionelle ALDP kann dann den lokalen Abbau von überlangkettigen Fettsäuren (VLCFA) im Gehirn ermöglichen, was durch Verhinderung weiterer Entzündung und Demyelinisierung wiederum die Erkrankung stabilisieren kann. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass die Behandlung mit Skysona andere Manifestationen der ALD, einschließlich der Nebenniereninsuffizienz, beeinflussen wird. Die Auswirkung der Behandlung mit Skysona auf die Adrenomyeloneuropathie wurde nicht untersucht. Es wird erwartet, dass die Expression von ALDP nach erfolgreichem Engraftment der genetisch modifizierten Zellen lebenslang anhält.

Pharmakodynamische Wirkungen

Einen Monat nach der Behandlung mit Skysona produzierten alle auswertbaren Patienten in der Studie ALD-102 (N = 25) ALDP in CD14⁺ peripheren Blutzellen mit einem Median (min.; max.) von CD14⁺ ALDP⁺ von 29,50 % (8,20 %; 49,65 %), was eine frühe Expression des Transgens zeigt. Für Patienten mit mindestens 6-monatiger Nachbeobachtung nahmen die CD14⁺-ALDP⁺-Zellen nach der Skysona-Infusion im Allgemeinen leicht ab und stabilisierten sich nach ca. 6 Monaten. Die Patienten

in Studie ALD-102 (N = 27) hatten in Monat 6 einen Median (min.; max.) des prozentualen Anteils der ALDP+(%ALDP+)-CD14⁺-Zellen von 22,20 % (2,00 %; 71,40 %).

In Studie ALD-102 (N = 26) blieb der Prozentsatz an ALDP+-Zellen unter den CD14⁺ peripheren Blutzellen im Allgemeinen bis Monat 24 stabil mit einem Median (min.; max.) von 16,90 % (5,80 %; 44,60 %). Der Prozentsatz an CD14⁺-ALDP+-Zellen blieb bis zur letzten Nachbeobachtung bis Monat 60 weiterhin stabil, was die langfristige Expression von transgenem ALDP in den Nachkommen von hämatopoetischen Stammzellen zeigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skysona wurden in einer offenen, einarmigen Studie bei Patienten mit CALD beurteilt (ALD-102; N = 32) und mit der Wirksamkeit und Sicherheit von allo-HSCT bei Patienten mit CALD in einer zeitgleichen Vergleichsstudie (ALD-103; N = 59) verglichen. Alle Patienten, die die Studie ALD-102 abgeschlossen oder abgebrochen haben, wurden gebeten, an einer Langzeitnachbeobachtungsstudie, LTF-304, teilzunehmen.

Die Aufnahme in Studie ALD-102 ist mit 32 aufgenommenen und behandelten Patienten abgeschlossen; 30 Patienten sind für den primären Wirksamkeitsendpunkt in Monat 24 auswertbar.

Zusätzlich läuft eine zweite offene, einarmige Studie (ALD-104; N = 19); keine Patienten haben den Auswertungszeitpunkt im Monat 24 erreicht und sind daher in den Wirksamkeitsanalysen nicht enthalten.

Mobilisierung und Apherese

Allen Patienten wurde vor dem Aphereseverfahren zur Mobilisierung von Stammzellen für mindestens 4 Tage eine mediane Dosis G-CSF von 10 µg/kg verabreicht.

In Studie ALD-102 wurden die Patienten am Morgen nach der vierten G-CSF-Dosis beurteilt. Wenn die CD34⁺-Zahl im peripheren Blut an diesem Morgen < 50 Zellen/µl betrug, wurde eine fünfte Dosis G-CSF verabreicht und ca. 10 Stunden vor der Apherese-Entnahme am nächsten Tag wurde Plerixafor in einer Dosis von 0,24 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Plerixafor konnte täglich für bis zu 4 Tage verabreicht werden. Elf der 32 (34,4 %) Patienten in Studie ALD-102 erhielten Plerixafor.

Bei allen Patienten reichte ein Mobilisierungs- und Apheresezyklus aus, um die Mindestzahl von CD34⁺-Zellen zur Herstellung von Skysona zu gewinnen.

Konditionierung vor der Behandlung

In der Studie ALD-102 erhielten 32 Patienten pharmakokinetisch dosiertes Busulfan in Verbindung mit Cyclophosphamid vor der Behandlung mit Skysona. Busulfan wurde mit einer empfohlenen kumulativen AUC von 17.000 bis 21.000 µmol*min/l über vier Tage der Konditionierung verabreicht. Bei Patienten ≤ 12 kg wurde Busulfan in einer Dosis von 1,1 mg/kg i.v. alle 6 Stunden und bei Patienten > 12 kg in einer Dosis von 0,8 mg/kg i.v. alle 6 Stunden 4 Tage lang verabreicht. Busulfan-Dosisanpassungen wurden basierend auf pharmakokinetischer Überwachung nach Bedarf durchgeführt. Die Patienten erhielten eine antikonvulsive, antimykotische und antibiotische Prophylaxe in Übereinstimmung mit institutionellen Richtlinien.

Die empfohlene Dosis von Cyclophosphamid betrug 50 mg/kg/Tag. Die mediane (min.; max.) durchschnittliche tägliche Busulfan-Dosis betrug 3,5 (2,8; 4,2) mg/kg/Tag (N = 31) und die mediane (min.; max.) geschätzte durchschnittliche tägliche AUC betrug 4.729 (4.039; 5.041) µmol*min/l/Tag (N = 31).

In der Studie ALD-104 erhielten 19 Patienten vor der Behandlung mit Skysona pharmakokinetisch dosiertes Busulfan in Verbindung mit Fludarabin.

Verabreichung von Skysona

Allen Patienten (N = 51) wurde Skysona in einer medianen (min.; max.) Zelldosis von 11,78 (5,0; 38,2) x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg als intravenöse Infusion verabreicht.

Nach der Verabreichung von Skysona

In Studie ALD-102 erhielten Patienten im Anschluss an die Behandlung mit Skysona G-CSF nach Ermessen des Prüfarztes gemäß der institutionellen Praxis. Von den 32 behandelten Patienten erhielten 24 G-CSF nach der Behandlung mit Skysona.

In Studie ALD-104 erhielten Patienten G-CSF ab Tag 5 nach der Behandlung mit Skysona.

Studie ALD-102

Studie ALD-102 war eine offene, einarmige, 24-monatige Studie mit insgesamt 32 Patienten mit CALD, die mit Skysona behandelt wurden. In der Studie ALD-102 war frühe CALD wie folgt definiert: ein Loes-Score zwischen 0,5 und (einschließlich) 9, eine Gadolinium-Verstärkung von demyelinisierenden Läsionen im MRT sowie ein Neurologic Function Score (NFS) von ≤ 1 , was auf begrenzte Veränderungen der neurologischen Funktion hinweist. Die Patienten wurden aus Studie ALD-102 ausgeschlossen, wenn ein gewillter, HLA-kompatibler HSZ-Geschwisterspender zur Verfügung stand. Das mediane (min.; max.) Alter bei der Skysona-Infusion betrug 6,0 (4; 14) Jahre, 100 % der Patienten waren männlich und 46,9 % waren Weiße/Kaukasier. Der mediane (min., max.) Baseline-Loes-Score betrug 2,00 (1,0; 9,0). Von den 32 Patienten hatten 31 einen NFS-Ausgangswert von 0 und einer hatte einen NFS von 1. Alle Patienten, die ALD-102 abschlossen haben, wurden zur Langzeitnachbeobachtung in die LTF-304-Studie aufgenommen. Die mediane (min.; max.) Nachbeobachtungsdauer betrug 38,59 (13,4; 82,7) Monate.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die bis Monat 24 keine der 6 Major Functional Disabilities (MFD) aufwiesen, am Leben waren, keine zweite allo-HSZT erhalten haben oder Reservezellen verabreicht bekamen und nicht ausgeschieden sind oder in der Nachbeobachtung verloren gegangen waren (d. h. 24-monatige MFD-freie Überlebenszeit). Die 6 MFD sind: Verlust der Kommunikation, kortikale Erblindung, künstliche Ernährung, vollständige Inkontinenz, Rollstuhlabhängigkeit oder vollständiger Verlust der willkürlichen Bewegung.

Als 30 Patienten auswertbar waren, wurde eine Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt, MFD-freies Überleben bis Monat 24, durchgeführt. 27 von 30 Patienten (90 %; 95 %-KI: 73,5; 97,9) erreichten ein MFD-freies Überleben bis Monat 24 mit einer unteren Grenze des 95 %-KI oberhalb des klinisch bedeutsamen Referenzwerts (24-monatige MFD-freie Überlebensrate von 50 %). Dies weist darauf hin, dass die Behandlung mit Skysona im Vergleich zu unbehandelten Patienten durch die Erhaltung der motorischen Funktion und Kommunikationsfähigkeit in einem frühen Stadium der zerebralen Erkrankungen einen klinisch bedeutsamen Nutzen hat und das Überleben verbessert .

Eine zeitgleiche Vergleichsstudie wurde bei 59 CALD-Patienten durchgeführt, die mit einer allo-HSZT behandelt wurden (ALD-103-Sicherheitspopulation). Eine Untergruppe von 27 Patienten (ALD-103-Wirksamkeitspopulation) wurde der ALD-102-Population hinsichtlich des Baseline-Loes-Scores, des Vorliegens einer Kontrastverstärkung und des NFS-Scores zugeordnet. Diese Population wurde weiter unterteilt in Patienten, die eine allo-HSZT von einem passenden Geschwisterspender (N = 10; ALD-103-Wirksamkeitspopulation mit MSD) erhalten haben, und Patienten, die eine allo-HSZT von einem alternativen Spender, d. h. kein passender Geschwisterspender (N = 17; ALD-103-Wirksamkeitspopulation ohne MSD), erhalten haben.

Das MFD-freie Überleben über die Zeit und das Gesamtüberleben wurde bei 32 Patienten in ALD-102 analysiert und mit 17 allo-HSZT-behandelten Patienten der ALD-103-Wirksamkeitspopulation (ohne MSD) verglichen, was in Tabelle 4 und in Abbildung 1 dargestellt ist.

Für Skysona zeigte sich eine anhaltende Wirkung auf das MFD-freie Überleben, wobei die meisten Patienten (26/27, 96,3 %), die in LTF-304 aufgenommen wurden, bis zu ihrer letzten Nachuntersuchung in der Studie am Leben blieben und ihren MFD-freien Status beibehielten, darunter 14 Patienten mit 5 oder mehr Jahren Nachbeobachtung. Ein Patient lehnte eine weitere Nachbeobachtung ab.

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte

	ALD-102-Skysona-behandelte Patienten^a (N = 32)	ALD-103 Allo-HSCT-Wirksamkeitspopulation^b (N = 27)	ALD-103 Allo-HSCT-Wirksamkeitspopulation^c ohne MSD (N = 17)	ALD-103 Allo-HSCT-Wirksamkeitspopulation^d mit MSD (N = 10)
Anteil der MFD-freien Überlebenden^e nach Monat 24				
Auswertbare Patienten ^f	30	18	9	9
n	27	14	6	8
%	90,0 %	77,8 %	66,7 %	88,9 %
[95 %-KI]	[73,5; 97,9]	[52,4; 93,6]	[29,9; 92,5]	[51,8; 99,7]
Anzahl der Patienten mit Ereignissen bis Monat 24				
n	3	8	6	2
%	9,4 %	29,6 %	35,3 %	20,0 %
Anzahl der überlebenden Patienten bis Monat 24^g				
n	31	22	14	8
%	96,6 %	86,2 %	86,3 %	88,9 %
[95 %-KI]	[77,9; 99,5]	[62,6; 95,4]	[54,7; 96,5]	[43,3; 98,4]

^a Einschlusskriterien umfassten erhöhte VLCFA-Werte, einen Loes-Score zwischen 0,5 und (einschließlich) 9, Gadolinium-Verstärkung von demyelinisierenden Läsionen in der MRT, NFS von ≤ 1 und kein gewillter HSZ-Geschwisterspender mit passendem HLA, der zur Verfügung stand.

^b Stimmt mit der ALD-102-Population hinsichtlich des Baseline-Loes-Scores, des Vorliegens einer Kontrastverstärkung und des NFS-Scores überein.

^c Stimmt mit der ALD-102-Population hinsichtlich des Baseline-Loes-Scores, des Vorliegens einer Kontrastverstärkung und des NFS-Scores überein und es stand kein gewillter HSZ-Geschwisterspender mit passendem HLA zur Verfügung.

^d Stimmt mit der ALD-102-Population hinsichtlich des Baseline-Loes-Scores, des Vorliegens einer Kontrastverstärkung und des NFS-Scores überein und es stand ein gewillter HSZ-Geschwisterspender mit passendem HLA zur Verfügung.

^e Primärer Wirksamkeitsendpunkt; Anteil der Patienten ohne Ereignis bis Monat 24; schließt Tod, MFD, Verabreichung von Reservezellen oder anschließende allo-HSCT ein.

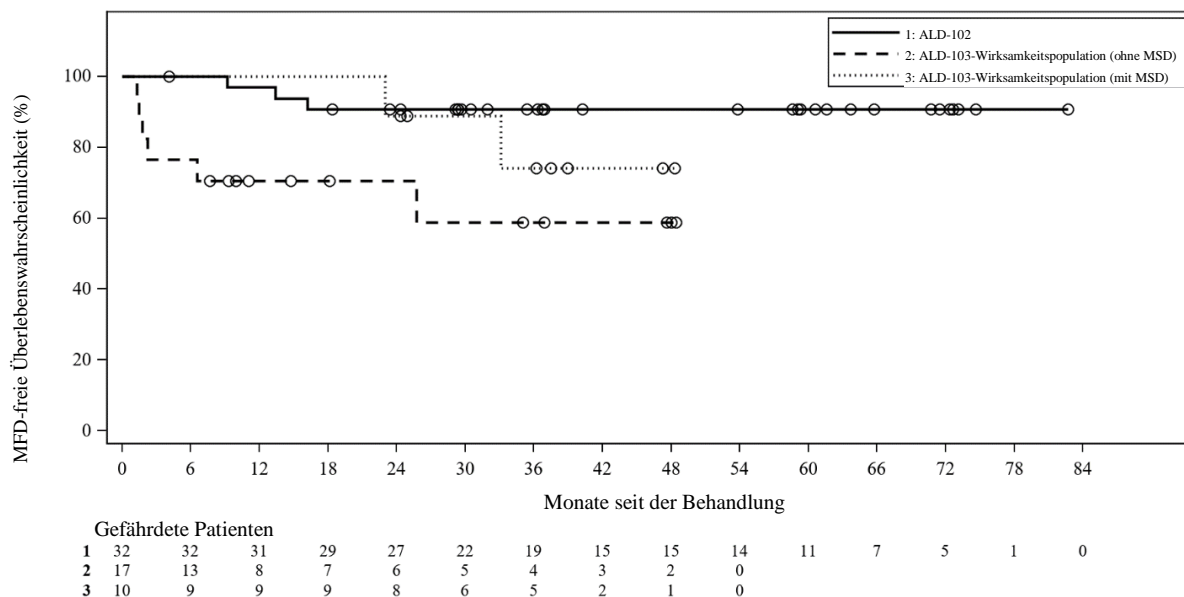
^f Bezüglich des MFD-freien Überlebens in Monat 24 auswertbare Patienten in ALD-102 und ALD-103 sind definitionsgemäß behandelte Patienten, die 24 Monate nachbeobachtet wurden oder den Besuchstermin in Monat 24 abgeschlossen haben oder (aus einem beliebigen Grund, unter anderem Tod) aus der Studie ausgeschieden sind, aber 24 Monate lang nachbeobachtet worden wären, wenn sie noch in der Studie wären, zum Zeitpunkt des Daten-Cut für diese Analysen.

^g Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Ereignis; beinhaltet Tod, MFD, Verabreichung von Reservezellen oder nachfolgende allo-HSCT.

^h Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Ereignis; beinhaltet nur Tod.

MSD = passender Geschwisterspender.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des MFD-freien Überlebens für die ALD-102-Patienten (mit Skysona behandelt) und die ALD-103-Wirksamkeitspopulation (ohne MSD und mit MSD)



Der Neurologic Function Score (NFS) wurde als sekundärer Endpunkt zur Beurteilung von 15 Domänen der neurologischen Funktion verwendet; die maximale Gesamtpunktzahl beträgt 25. Ein Score von 0 gibt an, dass keine Auffälligkeiten in den bewerteten Bereichen der neurologischen Funktionen vorlagen. Patienten mussten einen NFS-Ausgangswert ≤ 1 haben. In ALD-102 behielten 26 von 28 der auswertbaren Patienten einen NFS von höchstens 1 bis Monat 24 bei und bei 24 dieser Patienten trat keine Veränderung im NFS auf, was eine Aufrechterhaltung der neurologischen Funktion bei der Mehrheit der Patienten zeigte. Bei den meisten Patienten in ALD-102 lagen die kognitiven Funktionen (IQ, einschließlich der Ergebnisse von Leistungs-IQ-Subtests) weiterhin im Normbereich (100 ± 15 Punkte), wobei die Werte nur minimal abfielen und sich bis Monat 24 stabilisierten. Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten mit höheren Loes-Scores zu Beginn der Studie war das Ergebnis tendenziell etwas weniger günstig.

Der primäre Sicherheitsendpunkt „Anteil der auswertbaren Patienten, bei denen entweder eine akute (\geq Grad II) oder chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) in ALD-102 vs. ALD-103 bis Monat 24 auftrat“ betrug 0 vs. 52 %.

Der Anteil aller Patienten, bei denen in ALD-102/ALD-104 im Vergleich zu ALD-103 entweder eine akute (\geq Grad II) oder eine chronische GvHD aufgetreten ist, ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Graft-versus-Host-Erkrankung

	Skysona-behandelte Patienten		allo-HSCT
	ALD-102	ALD-102/104	ALD-103-Sicherheitspopulation ^a
	(N = 32)	(N = 51)	(N = 59)
Akute (≥ Grad II) GvHD oder chronische GvHD			
n	0	0	26
%	0 %	0 %	44,1 %
[95 %-KI]	[0,0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[31,2, 57,6]
Akute (≥ Grad II) GvHD			
n	0	0	15
%	0 %	0 %	25,4 %
[95 %-KI]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[15,0, 38,4]
Chronische GvHD			
n	0	0	14
%	0 %	0 %	23,7 %
[95 %-KI]	[0, 10,9]	[0,0, 7,0]	[13,6, 36,6]

^a Für zensierte Beobachtungen in der ALD-103-Sicherheitspopulation wurde angenommen, dass in keiner Kategorie eine GVHD beobachtet wurde

Das Neutrophilen-Engraftment wurde als sekundärer Endpunkt beobachtet und war definiert als Erreichen von 3 aufeinanderfolgenden absoluten Neutrophilenzahlen (ANC) ≥ 500 Zellen/ μ l, die an verschiedenen Tagen bis Tag 43 nach der Skysona-Infusion bestimmt wurden. Das Neutrophilen-Engraftment trat in klinischen Studien im Median (min.; max.) an Tag 13 (11; 41) nach der Skysona-Infusion auf (siehe Abschnitt 4.4) (N = 32, ALD-102; N = 17; ALD-104), verglichen mit Tag 17 (12, 36) in ALD-103 (N = 53).

Bei den Patienten in ALD-102/ALD-104 (N = 51) wurde kein primäres oder sekundäres Neutrophilen-Engraftmentversagen beobachtet, verglichen mit 10/59 (16,9 %) Patienten in ALD-103.

Thrombozyten-Engraftment wurde als sekundärer Endpunkt beobachtet und war definiert als Erreichen von 3 aufeinanderfolgenden Thrombozytenzahlen $\geq 20 \times 10^9$ Zellen/l, die an verschiedenen Tagen nach der Skysona-Infusion gemessen wurden, ohne die Verabreichung von Thrombozyten-Transfusionen innerhalb von 7 Tagen unmittelbar vor oder während des Beurteilungszeitraums. In klinischen Studien trat das Thrombozyten-Engraftment im Median (min.; max.) an Tag 32 (14, 108) nach der Skysona-Infusion auf (N = 32, ALD-102; N = 15, ALD-104), verglichen mit Tag 26 (13, 67) in ALD-103 (N = 47).

Bei keinem Patienten in ALD-102 oder ALD-104 trat 100 Tage oder 365 Tage nach der Transplantation eine transplantationsbedingte Mortalität (TRM), ein sekundärer Endpunkt, auf. Im Gegensatz dazu trat eine TRM bei 2/59 (3,4 %) Patienten in der ALD-103-Sicherheitspopulation bis 100 Tage und bei 8/59 (13,6 %) Patienten bis 365 Tage nach der Transplantation auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Skysona handelt es sich um ein autologes Gentherapeutikum, das aus *ex vivo* genetisch modifizierten autologen Zellen besteht. Aufgrund der besonderen Natur von Skysona sind konventionelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination nicht anwendbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine konventionellen Studien zur Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Die Pharmakologie, Toxikologie und Genotoxizität des für die Transduktion verwendeten Lenti-D-LVV wurde *in vitro* und *in vivo* untersucht. In einem *In-vitro*-Immortalisierungssassay zeigten Lenti-D-LVV-transduzierte Maus-Knochenmarkzellen ein stark reduziertes mutagenes Potenzial im Vergleich zu positiven Vektorkontrollen. Eine Insertionsstellenanalyse von humanen CD34⁺-HSZ, die vor der Transplantation mit Lenti-D-LVV transduziert wurden, zeigte das erwartete selbstinaktivierende LVV-Integrationsprofil ohne Anreicherung von Insertionen in oder in der Umgebung von Genen, die mit Krebs in Verbindung stehen.

Eine GLP-konforme kombinierte Pivotstudie zur Toxizität, Genotoxizität und Biodistribution von mobilisierten CD34⁺-HSZ aus dem peripheren Blut, die mit Lenti-D-LVV transduziert wurden, wurde in immundefizienten Mäusen nach einer Myeloablation durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf Toxizität, Genotoxizität (onkogene Mutationen verursachende Insertionsmutagenese) oder Onkogenese (Tumorigenität) in Verbindung mit der Lenti-D-LVV-Integration. Eine Analyse der Integrationsstellen bei Knochenmarkzellen nach der Transplantation zeigte keine bevorzugte Integration in der Nähe von oder innerhalb von krebsrelevanten Genen. Eine zusätzliche Studie mit Lenti-D-LVV-transduzierten humanen CD34⁺-HSZ, die immundefizienten Mäusen nach einer Myeloablation verabreicht wurden, zeigte Engraftment von Mikrogliazellen humanen Ursprungs in Hirngewebe ohne Toxizität oder Tumorigenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS5

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Monate

Nach dem Auftauen: maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ -140 °C bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern.

Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Lagerungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ungefähr 20 ml in einem Infusionsbeutel aus Fluorethylenpropylen, jeweils einzeln in einem transparenten Beutel in einer Metallkassette verpackt.

Skysona wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Skysona. Eine Charge des Arzneimittels kann in einem oder zwei 20-ml-Beuteln verpackt sein, abhängig von der Gesamtzahl der vorhandenen Zellen. Mehrere Chargen können dem Patienten als eine einzige Dosis verabreicht werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bestrahlung könnte zu einer Inaktivierung des Arzneimittels führen.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte menschliche Blutzellen. Medizinische Fachkräfte, die Skysona handhaben, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Augenschutz) treffen, um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) aufbewahren und in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ -140 °C bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern.

Vorbereitung der Infusion

- Jede Metallkassette der Flüssigstickstoffaufbewahrung entnehmen und jeden Infusionsbeutel aus den Metallkassetten nehmen.
- Bestätigen Sie, dass auf dem/den Infusionsbeutel(n) Skysona aufgedruckt ist.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation übereinstimmt, die sich auf dem/den Skysona-Infusionsbeutel(n) und dem Chargeninformationsblatt befinden. Skysona ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Skysona darf nicht infundiert werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Stellen Sie sicher, dass die korrekte Anzahl an Infusionsbeuteln vorhanden ist, und bestätigen Sie anhand des beiliegenden Chargeninformationsblattes für jeden Infusionsbeutel, dass sich dieser innerhalb des Verfalldatums befindet.
- Jeder Infusionsbeutel sollte vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beeinträchtigt ist, sollten die lokalen Richtlinien für die Handhabung von Abfällen von Materialien menschlichen Ursprungs befolgt und umgehend bluebird bio kontaktiert werden.

Auftauen

- Bei Vorliegen von mehr als einem Infusionsbeutel einen Infusionsbeutel auftauen und vollständig verabreichen, dann den nächsten Infusionsbeutel auftauen.
- Keine Probe des Arzneimittels entnehmen und dieses nicht verändern, bestrahlen oder wieder einfrieren.
- Skysona bei 37 °C in einem Wasserbad oder einem Trockenbad auftauen. Das Auftauen der Infusionsbeutel dauert jeweils etwa 2 bis 4 Minuten. Das Arzneimittel nicht übermäßig auftauen lassen. Das Arzneimittel nicht unbeaufsichtigt lassen und die Infusionsports nicht in einem Wasserbad untertauchen.
- Das Arzneimittel nach dem Auftauen durch Kneten des Infusionsbeutels vorsichtig mischen, bis der gesamte Inhalt homogen ist.

Verabreichung

- Den sterilen Port am Infusionsbeutel durch Abziehen der Schutzfolie, die den Port abdeckt, freilegen.
- Den Infusionsbeutel mit dem Arzneimittel anschließen und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundieren. Keinen In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwenden.
- Skysona so bald wie möglich infundieren und nach dem Auftauen nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) lagern.
- Jeden Infusionsbeutel von Skysona per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von weniger als 60 Minuten verabreichen.
- Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Skysona und alle verbundenen Schläuche mit mindestens 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke spülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel sowie sämtliche Materialien, die in Berührung mit Skysona gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sollten als potenziell infektiöse Abfälle in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.

Unbeabsichtigte Exposition

Im Falle einer unbeabsichtigten Exposition sollten die örtlichen Richtlinien zum Umgang mit Materialien menschlichen Ursprungs befolgt werden, was das Waschen der kontaminierten Haut und das Entfernen der kontaminierten Kleidung beinhalten kann. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Skysona in Berührung gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1563/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der ersten Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE)
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
DEUTSCHLAND

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
DEUTSCHLAND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Skysona in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Format der Schulungsmaterialien und seinen Implementierungsplan, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien dienen dazu, zusätzliche Informationen zur Anwendung von Skysona zur Verfügung zu stellen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Skysona vermarktet wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten/Eltern/Betreuern, bei denen erwartet wird, dass sie Skysona verordnen, abgeben oder erhalten, die folgenden Schulungsunterlagen zugänglich sind:

- Schulungsmaterialien für Ärzte
- Patienteninformationspaket

Die Schulungsmaterialien für den Arzt sollen Folgendes enthalten:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
 - eine Broschüre für Angehörige von Gesundheitsberufen
 - eine Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung
- **Die Broschüre für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
 - Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Wirkstoffe zur Mobilisierung und die Wirkstoffe für die Konditionierung müssen berücksichtigt werden.
 - Die Behandlung mit Skysona wurde in klinischen Studien mit länger anhaltenden Zytopenien/Panzytopenie in Verbindung gebracht. Es wurde keine Korrelation zwischen länger anhaltenden Zytopenien/Panzytopenie und dem Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, wie Blutungen oder Infektionen, beobachtet. Das Blutbild sollte nach der Skysona-Infusion überprüft und die Patienten auf Blutungen und Infektionen überwacht werden.
 - Die Behandlung mit Skysona ist mit dem potenziellen Risiko einer Insertionsonkogenese (z. B. Myelodysplasie, Leukämie, Lymphom) assoziiert. Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Myelodysplasie, Leukämie oder eines Lymphoms hingewiesen werden und angewiesen werden, bei Auftreten dieser Anzeichen sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei allen Patienten sollte eine jährliche Kontrolle des vollständigen Blutbildes zur Überwachung auf Myelodysplasie, Leukämie oder ein Lymphom durchgeführt werden.
 - Ein negativer serologischer HIV-Test ist notwendig, um sicherzustellen, dass das Apheresematerial zur Herstellung von Skysona angenommen wird.
 - Das potenzielle Risiko eines Fehlens oder eines Verlusts des Ansprechens auf die Gentherapie kann dazu führen, dass Anzeichen und Symptome der Erkrankung zurückkehren.
 - Die Behandlung mit Skysona ist mit einem kurzfristigen potenziellen Risiko eines Neutrophilen-Engraftmentversagens verbunden, was durch die Verabreichung von Reservezellen behandelt werden soll.

- Die Behandlung mit Skysona ist mit einem potenziellen Risiko eines Thrombozyten-Engraftmentversagens verbunden, was unter Umständen eine unterstützende Behandlung erforderlich macht.
- Die Notwendigkeit, Folgendes zu erklären und das Verständnis der Patienten sicherzustellen:
 - potenzielle Risiken einer Behandlung mit Skysona
 - Anzeichen und Symptome von Blutungen und Infektionen und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
 - Anzeichen von Myelodysplasie, Leukämie und Lymphom und die zu ergreifenden Maßnahmen
 - die Wichtigkeit jährlicher Untersuchungen, einschließlich mindestens eines jährlichen vollständigen Blutbildes
 - den Inhalt der Patienten-/Eltern-/Betreuerbroschüre
 - die Notwendigkeit, den Patientenausweis bei sich zu tragen und ihn allen Angehörigen des Gesundheitswesens vorzuzeigen
 - Aufnahme in die Registerstudie REG-502.
- Umfang der Registerstudie REG-502 und Aufnahme von Patienten.

- **Die Broschüre zur Handhabung und Art der Anwendung für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Anweisungen zur Annahme und Lagerung von Skysona sowie zur Überprüfung von Skysona vor der Anwendung
- Anweisungen zum Auftauen und zur Anwendung von Skysona
- Anweisungen zur Schutzausrüstung und Behandlung von verschüttetem Material

Das Patienteninformationspaket soll Folgendes enthalten:

- die Packungsbeilage
- eine Patienten-/Eltern-/Betreuerbroschüre
- einen Patientenausweis

- **Die Patienten-/Eltern-/Betreuerbroschüre** soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Die Behandlung mit Skysona ist mit dem Risiko länger anhaltender Zytopenien/Panzytopenie verbunden, die zu einem erhöhten Risiko für Infektionen und/oder Blutungen führen können. Anzeichen und Symptome von Blutungen und Infektionen und die Notwendigkeit, den Arzt zu kontaktieren.
- Die Behandlung mit Skysona ist mit einem potenziellen Risiko für Malignität (z. B. Myelodysplasie, Leukämie, Lymphom) verbunden. Anzeichen von Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphom und die Notwendigkeit, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn diese Anzeichen vorhanden sind, ##.
- Die Wichtigkeit jährlicher Untersuchungen und mindestens jährlicher vollständiger Blutbilder.
- Der Patientenausweis und die Notwendigkeit, ihn bei sich zu tragen und allen behandelnden Angehörigen von Gesundheitsberufen mitzuteilen, dass man mit Skysona behandelt wurde.
- Die Behandlung mit Skysona ist mit einem potenziellen Risiko eines Thrombozyten-Engraftmentversagens verbunden, was unter Umständen eine unterstützende Behandlung erforderlich macht.
- Das potenzielle Risiko eines Fehlens oder eines Verlusts des Ansprechens auf die Gentherapie kann dazu führen, dass Anzeichen und Symptome der zerebralen Adrenoleukodystrophie zurückkehren.
- Aufnahme in die Registerstudie REG-502.

- **Der Patientenausweis** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
 - Informationen über das Risiko von länger anhaltenden Zytopenien/Panzytopenie und das Potenzial für Infektionen oder/oder Blutungsereignisse.
 - Erklärung darüber, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden darf.
 - Erklärung darüber, dass der Patient mit Skysona behandelt wurde, einschließlich der Chargennummer und des Behandlungsdatums bzw. der -daten.
 - Einzelheiten zur Meldung unerwünschter Ereignisse.
 - Informationen über die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse bestimmter kommerzieller HIV-Tests aufgrund von Skysona.
 - Erklärung über die Wichtigkeit jährlicher Untersuchungen und mindestens jährliche vollständige Blutbilder.
 - Kontaktangaben, wo der Patient oder ein Angehöriger des Gesundheitswesens weitere Informationen erhalten kann.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Skysona vermarktet wird, ein System zur Verteilungskontrolle von Skysona als routinemäßige Maßnahme der Risikominimierung besteht. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verordnet, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

- Skysona wird nur über von bluebird bio qualifizierte Behandlungszentren (QTCs) erhältlich sein, die über nachweisbare Verfahren und eine Qualitätsvereinbarung verfügen, um die Rückverfolgung der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und der Produktionsstätte sicherzustellen. Das Rückverfolgbarkeitssystem, d. h. das Service-Portal, wird vor der Apherese-Entnahme von Spenderzellen mit einer Reihe von Identifikationsnummern initiiert, die für den einzelnen Patienten spezifisch sind. Diese Zahlen werden vom QTC in den Aufzeichnungen des Prüfzentrums und in den Krankenakten der Patienten dokumentiert. Alle Identifikationsnummern werden von bluebird bio und dem Hersteller des Arzneimittels zusätzlich in Unterlagen dokumentiert und nachverfolgt, die die autologen Zellen und die Systeme zur Verfolgung des Arbeitsablaufs begleiten.
- Der Qualifizierungsprozess des Behandlungszentrums beinhaltet eine obligatorische Schulung des medizinischen Personals des Krankenhauses, einschließlich der Bestellung, Verwaltung und Handhabung von Skysona, sowie der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Der Prozess der Aufnahme von Patienten für die Behandlung mit Skysona wird durch das Service-Portal unterstützt und beinhaltet die Auswahl der Indikation gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels oder der „sonstigen Anwendung“, die auf eine beabsichtigte Off-Label-Anwendung hinweist. Falls im Service-Portal-System „sonstige Anwendung“ ausgewählt wurde, wird der Bestellvorgang gestoppt und eine Rücksprache mit dem Medical Affairs Team von bluebird bio eingeleitet, um so das Risiko einer Off-Label-Anwendung zu minimieren.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Skysona bei Patienten mit zerebraler Adrenoleukodystrophie (CALD) weiter zu charakterisieren und zu kontextualisieren, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive	Zwischenberichte sind gemäß RMP einzureichen.

<p>Beobachtungsregisterstudie (REG-502) für Patienten mit CALD, die mit Skysona oder mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-HSZT) gemäß einem vereinbarten Studienplan behandelt wurden, durchführen und die Ergebnisse einreichen (Stargazer).</p>	<p>Abschließender Bericht: 2042</p>
<p>Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Skysona bei Patienten mit zerebraler Adrenoleukodystrophie (CALD) zu bewerten, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Endergebnisse von Studie LTF-304 einreichen.</p>	<p>Zwischenberichte sind gemäß RMP einzureichen. Abschließender Bericht: 2037</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG - METALLKASSETTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skysona 2–30 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion
Elivaldogen autotemcel (für das *ABCD1*-Gen kodierende CD34⁺-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die hämatopoetische Stammzellen enthält, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert wurden, der eine *ABCD1*-komplementäre Desoxyribonukleinsäure des humanen Adrenoleukodystrophie-Proteins (ALDP) kodiert.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Cryostor CS5 (enthält Natrium).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

Etwa 20 ml

Siehe das Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl von Infusionsbeuteln und CD34⁺-Zellen pro kg für diesen Patienten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Gebrauch Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ -140 °C bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern. Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren. Haltbarkeit nach dem Auftauen: maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallstoffe sind gemäß den lokalen Richtlinien für die Handhabung von Material humanen Ursprungs zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1563/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Nachname:
Vorname:
Geburtsdatum:
Patienten-ID:
DIN:
Ch.-B.:
COI-ID:
Beutel-ID:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INFUSIONSBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Skysona 2–30 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion
Elivaldogen autotemcel (für das *ABCD1*-Gen kodierende CD34⁺-Zellen)
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP:
Haltbarkeit nach dem Auftauen: maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C)

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Nachname
Vorname:
Geburtsdatum:
Patienten-ID:
DIN:
Lot:
COI-ID:
Beutel-ID:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Etwa 20 ml Zelldispersion pro Beutel.
Siehe das Chargeninformationsblatt bezüglich der Anzahl von Infusionsbeuteln und CD34⁺-Zellen pro kg für diesen Patienten.

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

**ANGABEN AUF DEM IN JEDER LIEFERUNG ENTHALTENEN
CHARGENINFORMATIONSBLETT FÜR EINEN PATIENTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skysona 2–30 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion
Elivaldogen autotemcel (für das *ABCD1*-Gen kodierende CD34⁺-Zellen)
Zur intravenösen Anwendung.

2. WIRKSTOFF(E)

Skysona ist eine autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die hämatopoetische Stammzellen enthält, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert wurden, der eine *ABCD1*-komplementäre Desoxyribonukleinsäure des humanen Adrenoleukodystrophie-Proteins (ALDP) kodiert.

3. SPENDER- UND PRODUKTCODE

PATIENTENDATEN

Name (Nachname, Vorname):
Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ):
Gewicht bei der ersten Entnahme (kg):
Patienten-ID:

**4. CHARGENUMMER, INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT
UND VERFALLDATUM**

INFORMATIONEN AUF GELIEFERTER/GELIEFERTEN CHARGE(N)

Die folgende(n) Charge(n) wurde(n) hergestellt und ist/sind in der Lieferung enthalten:

Ch.-B./ COI-ID	DIN (alle Entnahmen aufführen)	Anzahl der Infusions- beutel	Beutel- ID (alle Infusions- beutel aufführen)	Stärke (x 10 ⁶ Zellen/ml)	CD34+- Zellen (x 10 ⁶ CD34+- Zellen)	Verfalldatum (TT.MM.JJJJ)

5. DOSIS DES ARZNEIMITTELS

Gesamtzahl der Infusionsbeutel: __

Dosis: {N. N.} x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg

Die empfohlene Mindestdosis von Skysona beträgt 5,0 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 38,2 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg verabreicht.

6. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

BEWAHREN SIE DIESES DOKUMENT AUF UND BEREITEN SIE ES SO VOR, DASS ES ZUM ZEITPUNKT DER INFUSION VON SKYSONA VERFÜGBAR IST.

Vor Gebrauch Packungsbeilage beachten.

Nur zur autologen Anwendung.

7. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

ANWEISUNGEN FÜR DIE LAGERUNG UND VERWENDUNG

In der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ -140 °C bis zum Auftauen und der Verabreichung lagern. Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf.

Haltbarkeit nach dem Auftauen: maximal 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C).

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallstoffe sind gemäß den lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs zu entsorgen.

9. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

INHABER DER ZULASSUNG UND ZULASSUNGSNUMMER

bluebird bio (Netherlands) B.V.

Stadsplateau 7

WTC Utrecht

3521AZ Utrecht

Niederlande

E-Mail: medinfo@bluebirdbio.com

10. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1563/001

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuer

Skysona 2–30 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion

Elivaldogen autotemcel (autologe CD34⁺-Zellen, die für das *ABCD1*-Gen kodieren)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede Nebenwirkung, die bei Ihnen oder Ihrem Kind auftreten kann, melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie/Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen/beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen einen Patientenausweis aushändigen, der wichtige Sicherheitsinformationen über die Behandlung mit Skysona enthält. Lesen Sie sie sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.
- Tragen Sie den Patientenausweis immer bei sich und zeigen Sie ihn bei Ärzten oder medizinischem Fachpersonal, bei denen Sie vorstellig werden, oder wenn Sie ins Krankenhaus gehen, stets vor.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Skysona und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie oder Ihr Kind Skysona anwenden/anwendet?
3. Wie wird Skysona hergestellt und verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Skysona aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Skysona und wofür wird es angewendet?

Skysona wird zur Behandlung einer schwerwiegenden genetischen Erkrankung namens zerebrale Adrenoleukodystrophie (CALD) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet.

Menschen mit CALD haben eine Veränderung in einem Gen, welches zur Produktion eines Eiweißes (Proteins) namens Adrenoleukodystrophie-Protein (ALDP) verantwortlich ist. Menschen mit CALD können dieses Protein entweder nicht herstellen oder haben ein Protein, das nicht gut funktioniert. Dies führt zur Ansammlung von überlangkettigen Fettsäuren im Körper, insbesondere im Gehirn. Diese Fettsäuren verursachen schwere Schäden an Gehirnzellen. Unbehandelt führt diese Schädigung zu Problemen beim Sehen, Hören, Sprechen, Gehen und/oder Denken und wahrscheinlich zum Tod.

Skysona zählt zu den Arzneimitteln der sogenannten Gentherapie. Es wird individuell für jeden Patienten hergestellt, wobei die eigenen Blutstammzellen des Patienten verwendet werden.

Zellen, die Stammzellen genannt werden, werden aus dem Blut des Patienten entnommen. Sie werden dann in einem Labor modifiziert, um ein funktionierendes Gen zur Herstellung von ALDP einzufügen. Wenn Ihnen/Ihrem Kind Skysona verabreicht wird, das aus diesen modifizierten Zellen

besteht, beginnen die Zellen mit der Herstellung von ALDP, das dann die überlangkettigen Fettsäuren abbaut. Es wird erwartet, dass dies das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt.

Skysona wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene (intravenös) verabreicht. Weitere Informationen darüber, was vor und während der Behandlung geschieht, finden Sie in Abschnitt 3, „Wie wird Skysona hergestellt und verabreicht“.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie oder Ihr Kind Skysona anwenden/anwendet?

Skysona darf bei Ihnen/Ihrem Kind nicht angewendet werden, wenn Sie oder Ihr Kind:

- allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind/ist.
- allergisch gegen einen der Bestandteile der Arzneimittel sind/ist, die Ihr Kind vor der Behandlung mit Skysona erhält (siehe Abschnitt 3).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Informationen über zellbasierte Arzneimittel, wie Skysona, müssen 30 Jahre lang im Krankenhaus aufbewahrt werden. Die Informationen, die über Sie oder Ihr Kind aufbewahrt werden, sind der Name und die Chargennummer von Skysona, das Sie/Ihr Kind erhalten haben/hat.
- Skysona wird aus Ihren eigenen Stammzellen oder denen Ihres Kindes hergestellt und sollte nur Ihnen oder Ihrem Kind gegeben werden.
- Da ein Bestandteil von Skysona (Dimethylsulfoxid, DMSO) eine allergische Reaktion auslösen kann, sollte Sie der Arzt oder das medizinische Fachpersonal während und nach der Infusion sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome einer Reaktion überwachen.

Vor der Behandlung mit Skysona wird der Arzt

- die Nieren und die Leber überprüfen
- auf das humane Immundefizienzvirus (HIV) untersuchen
- mögliche Auswirkungen der Konditionierungsmedikamente auf die Fortpflanzungsfähigkeit besprechen (siehe weiter unten „*Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern und Frauen*“)
- die Entnahme der Stammzellen (Mobilisierung) vorbereiten und die Zellen anschließend aus dem Knochenmark ihres Kindes entfernen, damit Skysona verabreicht werden kann (Konditionierung). Für weitere Informationen hierzu, einschließlich möglicher Nebenwirkungen der angewendeten Medikamente, siehe Abschnitte 3 und 4.

Nach der Behandlung mit Skysona

- Die Blutzellzahl kann nach der Konditionierung und Behandlung mit Skysona für mehr als 2 Monate niedrig bleiben. Während dieser Zeit kann ein Risiko für Blutungen und Infektionen bestehen. Der Arzt wird dies mithilfe von Blutuntersuchungen überwachen und Ihnen mitteilen, wenn die Blutwerte wieder auf ein sicheres Niveau gestiegen sind.
- Wenn Sie innerhalb der ersten 3 Monate nach der Verabreichung von Skysona eine Bluttransfusion benötigen, sollten die Blutprodukte bestrahlt werden. Dadurch werden die weißen Blutkörperchen, Lymphozyten genannt, reduziert und das Risiko einer Reaktion auf die Transfusion wird minimiert.
- Nach der Behandlung mit Skysona werden Sie nicht in der Lage sein, Blut, Organe, Gewebe oder Zellen zu spenden. Dies liegt daran, dass es sich bei Skysona um eine Gentherapie handelt.

- Das Hinzufügen eines neuen Gens in die Stammzellen könnte theoretisch Blutkrebs (Myelodysplasie, Leukämie und Lymphom) verursachen. Nach der Behandlung wird der Arzt Sie mindestens 15 Jahre lang jedes Jahr überwachen, wozu auch eine Blutuntersuchung gehört, und Sie auf Anzeichen von Blutkrebs untersuchen. Wenden Sie sich an den Arzt, wenn Sie Fieber haben, müder sind als sonst, unfreiwillig abgenommen haben oder bei Ihnen häufig Nasenbluten, Blutungen oder Blutergüsse auftreten.
- Skysona wird mit Teilen von HIV hergestellt, die so verändert wurden, dass sie keine HIV-Infektion verursachen können. Das Virus wird verwendet, um ein funktionierendes Gen in die Blutstammzellen Ihres Kindes einzufügen.
- Obwohl dieses Arzneimittel keine HIV-Infektion auslöst, kann Skysona im Blut ein falsch positives HIV-Testergebnis verursachen, da einige HIV-Tests ein Stück HIV erkennen, das zur Herstellung von Skysona verwendet wird. Wenn der Patient nach der Behandlung positiv auf HIV getestet wird, sollte er sich an den Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden.

Wenn die Skysona-Behandlung nicht abgeschlossen werden kann oder fehlschlägt

Vor der Behandlung mit Skysona erhalten Sie oder erhält Ihr Kind ein Konditionierungsmedikament, um Zellen aus dem vorhandenen Knochenmark zu entfernen.

Wenn Skysona nicht nach Gabe der Konditionierungsmedikamente verabreicht werden kann oder wenn die modifizierten Stammzellen im Körper nicht anwachsen (Engraftment), kann der Arzt Ihnen eine Infusion Ihrer eigenen ursprünglichen Blutstammzellen verabreichen, die vor Behandlungsbeginn entnommen und aufbewahrt wurden (siehe auch Abschnitt 3: Wie wird Skysona hergestellt und verabreicht?). Wenn Sie oder Ihr Kind Ihre/seine ursprünglichen Zellen zurückerhalten/zurückerhält, haben Sie bzw. hat Ihr Kind keinen Nutzen von der Behandlung.

Anwendung von Skysona zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden/anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben/hat oder beabsichtigen/beabsichtigt, andere Arzneimittel anzuwenden.

Ihr Kind sollte für mindestens einen Monat vor der Verabreichung der Mobilisierungsmedikamente keine Arzneimittel für eine HIV-Infektion einnehmen (siehe auch Abschnitt 3: Wie wird Skysona hergestellt und verabreicht?). Wenn solche Medikamente notwendig sind, wird das Verfahren verschoben.

Es wird davon abgeraten, innerhalb von 6 Wochen vor dem Erhalt der Konditionierungsmedikamente zur Vorbereitung auf die Skysona-Behandlung sowie nach der Behandlung, während sich das Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers) erholt, **Lebendimpfstoffe** zu verabreichen. Sprechen Sie mit dem Arzt, wenn irgendwelche Impfungen notwendig sind.

Empfängnisverhütung, Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen, die schwanger werden könnten, und Männer, die in der Lage sind, ein Kind zu zeugen, müssen mit der Anwendung einer wirksamen Methode der Empfängnisverhütung vor der Entnahme seiner Blutstammzellen beginnen und eine solche bis mindestens 6 Monate nach Erhalt von Skysona beibehalten. Wirksame Methoden der Empfängnisverhütung beinhalten ein Intrauterinpressar oder eine Kombination von oralen Verhütungsmitteln (auch bekannt als die Pille) und Kondomen. Bitte lesen Sie auch die Angaben zur Empfängnisverhütung in der Packungsbeilage der Konditionierungsmedikamente.

Schwangerschaft

Skysona darf aufgrund der Konditionierungsmedikamente während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Bei Frauen, die schwanger werden könnten, wird vor Beginn der Mobilisierung, vor der Gabe der Konditionierungsmedikamente und vor der Behandlung mit Skysona ein Schwangerschaftstest durchgeführt, um zu bestätigen, dass sie nicht schwanger sind. Frauen, die nach der Behandlung mit Skysona schwanger werden, sollten sie sich an ihren behandelnden Arzt wenden.

Das durch Skysona eingebrachte Gen wird bei einer Schwangerschaft nicht an den Fötus vererbt. Bei dem ungeborenen Kind besteht weiterhin das Risiko, das ursprüngliche *ABCD1*-Gen zu erben, das, wenn es fehlt oder nicht funktioniert, zu Adrenoleukodystrophie führt.

Stillzeit

Skysona darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Skysona in die Muttermilch übergehen können.

Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern und Frauen

Nach der Behandlung mit Konditionierungsmedikamente ist es möglicherweise nicht mehr möglich, schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen. Wenn Sie sich diesbezüglich Sorgen machen, sollten Sie vor der Behandlung mit dem Arzt sprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Skysona hat keine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings können die Mobilisierungs- und die Konditionierungsmedikamente Schwindel und Müdigkeit verursachen. Sie oder Ihr Kind sollte(n) Aktivitäten vermeiden, die Gleichgewicht erfordern (z. B. Radfahren oder Skateboarden), und kein Kraftfahrzeug führen bzw. keine Maschinen bedienen, wenn Sie/Ihr Kind sich schwindelig, müde oder unwohl fühlen/fühlt.

Skysona enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 391–1.564 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dosis. Dies entspricht 20–78 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Skysona hergestellt und verabreicht?

Etwa 2 Monate vor der Behandlung mit Skysona erhalten Sie oder erhält Ihr Kind Medikamente, die Blutstammzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf ausschwemmen (Mobilisierung). Die Blutstammzellen können dann mit einer Maschine, die die Blutbestandteile voneinander trennt (Apheresemaschine), entnommen werden. Möglicherweise ist mehr als 1 Sitzung notwendig, damit genug Blutstammzellen sowohl für die Herstellung von Skysona als auch für die Aufbewahrung von Ersatzzellen gewonnen werden können, die verwendet werden, falls Skysona nicht verabreicht werden kann oder nicht wirkt.

Wie wird Ihnen bzw. Ihrem Kind Skysona verabreicht?

Skysona wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht, oft über einen zentralen Venenkatheter. Es kann nur in einem Fachkrankenhaus von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit CALD, der Transplantation von Knochenmark und der Anwendung von gentherapeutischen Medikamenten haben. Skysona ist eine einmalige Behandlung. Es wird nicht noch einmal verabreicht. Wenn Skysona nicht wirkt, kommen Sie erneut ins Behandlungszentrum und erhalten eine Transfusion Ihrer ursprünglichen Ersatzstammzellen. Da diese Zellen das Medikament nicht erhalten, wird Ihre CALD nicht behandelt.

Zeitpunkt	Was passiert	Warum
Etwa 2 Monate vor der Skysona-Infusion	Es wird ein Medikament für die Mobilisierung verabreicht.	Um die Blutstammzellen vom Knochenmark Ihres Kindes in den Blutkreislauf auszuschwemmen.
Etwa 2 Monate vor der Skysona-Infusion	Blutstammzellen werden entnommen.	Um Skysona herzustellen und um einige Stammzellen als Ersatzzellen aufzubewahren, falls diese benötigt werden.
Mindestens 6 Tage vor der Skysona-Infusion	Das Konditionierungsmedikament wird in einem Krankenhaus verabreicht.	Um das Knochenmark auf die Behandlung vorzubereiten, indem Zellen im Knochenmark zerstört werden, damit sie durch die modifizierten Zellen in Skysona ersetzt werden können.
Beginn der Skysona-Behandlung	Skysona wird über einen Tropf (Infusion) in eine Vene verabreicht. Dies wird in einem Krankenhaus durchgeführt und dauert weniger als 60 Minuten pro Infusionsbeutel. Die Anzahl der Infusionsbeutel ist von Patient zu Patient unterschiedlich.	Um dem Knochenmark Blutstammzellen mit dem ALDP-Gen hinzuzufügen.
Nach der Skysona-Infusion	Sie oder Ihr Kind bleiben/bleibt wahrscheinlich ungefähr 3–6 Wochen im Krankenhaus.	Um zu genesen und überwacht zu werden, bis der Arzt der Meinung ist, dass es sicher ist, das Krankenhaus zu verlassen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen stehen in Zusammenhang mit den Mobilisierungsmedikamenten und der Entnahme von Blutstammzellen oder den Konditionierungsmedikamenten, die zur Vorbereitung des Knochenmarks für die Behandlung mit Skysona verwendet werden. Besprechen Sie mögliche Nebenwirkungen durch Arzneimittel für die Mobilisierung und die Konditionierungsmedikamente mit dem Arzt. Sie sollten auch die Packungsbeilagen für diese Arzneimittel lesen.

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen nach der Verabreichung der Behandlung bemerken/bemerkt, **wenden Sie sich umgehend an den Arzt oder das medizinische Fachpersonal**. Die nachstehenden Nebenwirkungen treten gewöhnlich innerhalb der ersten Tage und Wochen nach der Verabreichung der Behandlung auf, sie können aber auch sehr viel später auftreten.

Mobilisierung und Stammzellgewinnung

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedriger Kaliumspiegel, der in einer Blutuntersuchung festgestellt wird

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedriger Spiegel von Blutplättchen, was zu Blutungen führen kann

- Niedriger Spiegel von roten Blutkörperchen, was zu Müdigkeit führen kann
- Niedriger Magnesiumspiegel, der in einer Blutuntersuchung festgestellt wird
- Kopfschmerzen
- Bluthochdruck
- Übelkeit, Erbrechen
- Kribbelgefühl im Mund
- Juckende Haut
- Schmerzen in den Knochen, Armen und Beinen

Konditionierungsmedikamente

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedrige Anzahl roter und weißer Blutkörperchen, manchmal mit Fieber, was zu einer Infektion führen kann
- Niedrige Anzahl von roten Blutkörperchen, was zu Müdigkeit führen kann
- Niedrige Anzahl von Blutplättchen, was zu Blutungen führen kann
- Fieber
- Schmerzen im Mund
- Nasenbluten
- Blutuntersuchungen, die eine Verringerung von Magnesium, Kalium und Phosphat zeigen, erhöhte Leberenzyme
- Kopfschmerzen
- Verminderter Appetit
- Magenschmerzen, Verstopfung, Durchfall
- Übelkeit, Erbrechen
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder dünner werdendes Haar
- Dunkle Stellen auf der Haut
- Bluthochdruck

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Unterschiedliche Arten von Infektionen in verschiedenen Körperteilen, die durch Viren, Bakterien oder Pilze verursacht werden können. Dazu können eine Blutvergiftung oder Venenkatheter-Infektionen, Infektionen des Magendarmtrakts, Ohrinfektionen, Mundfäule, Pilzinfektionen des Afters und Atemwegsinfektionen gehören. Sie können mit Symptomen wie Hitzegefühl (Fiebrigkeit), Schüttelfrost oder Schwitzen, Husten, Durchfall und Erbrechen einhergehen.
- Funktionsstörung der Nebennieren, was zu einem gefährlich niedrigen Blutdruck führen kann
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut, der mit einem Monitor gemessen wird
- Hoher Spiegel des antidiuretischen Hormons, was zu einer Wasseransammlung im Körper führen kann
- Entzündung der Schleimhaut des Verdauungstrakts (der vom Mund bis zum After reicht), kleiner Riss im Gewebe, das den After auskleidet (Analfissur), Entzündung oder Juckreiz des Afters
- Blut im Stuhl, Punkte auf der Haut von Blutungen unter der Haut, Blutung im Auge, verlängerte Zeit bis zur Blutgerinnung
- Magenreizung
- Harninkontinenz, Blut im Urin, Beschwerden beim Wasserlassen, Schmerzen in den Harnwegen
- Schmerzen im Hals, Mund, Rektum, Penis, in den Lymphknoten

- Langsame oder schnelle Herzfrequenz
- Schnelle Atmung
- Übermäßiges Schwitzen
- Abnahme von Antikörpern, festgestellt anhand einer Blutuntersuchung
- Abnahme von Natrium, festgestellt anhand einer Blutuntersuchung; Anstieg von alkalischer Phosphatase und Laktatdehydrogenase, festgestellt anhand einer Blutuntersuchung
- Niedriger Blutzuckerspiegel
- Husten
- Laufende Nase
- Abnahme des Hautempfindens an den Beinen
- Trockene, sich abschälende oder juckende Haut, Hautausschlag, Windelausschlag, wunde Stelle auf dem Hodensack
- Unwillkürliche Bewegung (Tremor)
- Abnahme der Reflexe
- Allergische Reaktion auf Blutplättchen-Transfusion
- Widerwille gegen die Einnahme von Medikamenten
- Schwellung im Gesicht oder am Körper (Ödem)
- Müdigkeit, Schlafstörungen
- Gewichtszunahme oder -abnahme

Skysona

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen, was zu einer Infektion führen kann
- Niedrige Anzahl von roten Blutkörperchen, was zu Abgeschlagenheit führen kann
- Niedrige Anzahl von Blutplättchen, was zu Blutungen führen kann
- Virale Infektionen der Blase. Sie können mit Symptomen wie Hitzegefühl (Fiebrigkeit), Schüttelfrost oder Schwitzen, Blut im Urin, Schmerzen im Unterbauch und bei kleinen Kindern auch mit Erbrechen einhergehen.
- Erbrechen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken/bemerkt, wenden Sie sich an den Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Skysona aufzubewahren?

Diese Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt. Sie werden dem Patienten lediglich zur Kenntnisnahme mitgeteilt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem äußeren Behältnis und dem Infusionsbeutel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Arzneimittel bis zu sechs Monate bei oder unter -140 °C lagern.

Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Das Arzneimittel bis unmittelbar vor der Anwendung nicht auftauen. Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) aufbewahren und innerhalb von 4 Stunden verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Skysona enthält

- Der Wirkstoff von Skysona besteht aus den eigenen Blutstammzellen Ihres Kindes, die funktionsfähige Kopien des ALDP-Gens enthalten. Die Konzentration in jedem Infusionsbeutel beträgt 2–30 x 10⁶ Blutstammzellen pro Milliliter.
- Der sonstige Bestandteil ist eine Lösung, die für die Konservierung gefrorener Zellen verwendet wird (siehe Abschnitt 2, Skysona enthält Natrium).

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen.

Wie Skysona aussieht und Inhalt der Packung

Skysona ist eine farblose, weiße bis rote Zeldispersion, einschließlich weißen oder rosafarbenen, hellgelben und orangefarbenen Schattierungen. Das Arzneimittel wird in einem oder mehreren klaren Infusionsbeuteln geliefert, von denen jeder in einem durchsichtigen Beutel in einem geschlossenen Metallbehälter verpackt ist. Skysona kann in einem oder mehreren 20-ml-Beuteln verpackt sein, abhängig von der Gesamtanzahl der vorhandenen Zellen. Für eine vollständige Dosis können ein oder mehrere Beutel verabreicht werden.

Der Name des Patienten und sein Geburtsdatum sowie kodierte Informationen, die Sie oder Ihr Kind als den Patienten identifizieren, sind auf jeden Infusionsbeutel und jeden Metallbehälter aufgedruckt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller

Minaris Regenerative Medicine GmbH
Haidgraben 5
85521 Ottobrunn
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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 and Κύπρος

Bluebird Bio Greece Single Member L.L.C.
Τηλ: +30 21 0300 5938.

Nederland

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

France

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, España, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, Vereinigtes Königreich (Nordirland), Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

bluebird bio (Netherlands) B.V.
Tél/Tel/Тел/Tlf/Τηλ/Sími/Puh:
+31 (0) 303 100 450
medinfo@bluebirdbio.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels**

- Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen, die mit Skysona umgehen, sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen, Schutzkleidung und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Bewahren Sie den/die Infusionsbeutel in der/den Metallkassette(n) auf und lagern Sie ihn/sie in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ 140 °C, bis er/sie zum Auftauen und zur Verabreichung bereit ist.

Vorbereitung für die Infusion

- Skysona wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für einen einzelnen Patienten bestimmt sind, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel mit Skysona. Für einen Patienten können mehrere Infusionsbeutel vorhanden sein.
- Entnehmen Sie alle Metallkassetten der Flüssigstickstoffaufbewahrung und nehmen Sie alle Infusionsbeutel aus den Metallkassetten.

- Bestätigen Sie, dass auf dem/den Infusionsbeutel(n) Skysona aufgedruckt ist.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den spezifischen Informationen zur Patientenidentifikation übereinstimmt, die sich auf dem/den Skysona-Infusionsbeutel(n) und dem Chargeninformationsblatt befinden. Skysona ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt. Infundieren Sie Skysona nicht, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Stellen Sie sicher, dass die korrekte Anzahl an Infusionsbeuteln vorhanden ist, und bestätigen Sie anhand des beiliegenden Chargeninformationsblattes für jeden Infusionsbeutel, dass sich dieser innerhalb des Verfalldatums befindet.
- Jeder Infusionsbeutel muss vor dem Auftauen und der Infusion auf Beschädigungen überprüft werden. Wenn ein Infusionsbeutel beeinträchtigt ist, sollten die lokalen Richtlinien für den Umgang mit Abfällen menschlichen Ursprungs befolgt und umgehend bluebird bio kontaktiert werden.

Auftauen

- Im Falle mehrerer Infusionsbeutel jeweils einen Infusionsbeutel vollständig auftauen und verabreichen, bevor der nächste Infusionsbeutel aufgetaut wird.
- Keine Probe des Arzneimittels entnehmen und dieses nicht verändern, bestrahlen oder wieder einfrieren.
- Skysona bei 37 °C in einem Wasserbad oder einem Trockenbad auftauen. Das Auftauen der einzelnen Infusionsbeutel dauert etwa 2 bis 4 Minuten. Das Arzneimittel nicht übermäßig auftauen lassen. Das Arzneimittel nicht unbeaufsichtigt lassen und die Infusionsports in einem Wasserbad nicht untertauchen.
- Das Arzneimittel nach dem Auftauen durch Kneten des Infusionsbeutels vorsichtig mischen, bis der gesamte Inhalt homogen ist.

Verabreichung

- Den sterilen Port am Infusionsbeutel durch Abziehen der Schutzfolie, die den Port abdeckt, freilegen.
- Den Infusionsbeutel mit dem Arzneimittel anschließen und gemäß den am Verabreichungsort für die Verabreichung von Zelltherapie-Produkten bestehenden Standardverfahren infundieren. Keinen In-Line-Blutfilter und keine Infusionspumpe verwenden.
- Skysona sollte so bald wie möglich verabreicht und nicht mehr als 4 Stunden nach dem Auftauen bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) gelagert werden.
- Jeden Infusionsbeutel von Skysona per intravenöse Infusion über einen Zeitraum von weniger als 60 Minuten verabreichen.
- Das gesamte im Infusionsbeutel verbliebene Skysona und alle verbundenen Schläuche mit mindestens 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke spülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel sowie sämtliche Materialien, die in Berührung mit Skysona gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), sollten als potenziell infektiöse Abfälle in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur Handhabung von Material humanen Ursprungs gehandhabt und beseitigt werden.

Unbeabsichtigte Exposition

Im Falle einer unbeabsichtigten Exposition sollten die örtlichen Richtlinien zum Umgang mit Materialien menschlichen Ursprungs befolgt werden, was das Waschen der kontaminierten Haut und das Entfernen der kontaminierten Kleidung beinhalten kann. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Skysona in Berührung gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.