

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmeldy 2— 10×10^6 клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Libmeldy (атидарсаген аутоотемцел) е генетично модифицирана автоложна, обогатена със CD34⁺ клетки популация, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, експресиращ гена на човешка арилсулфатаза А (ARSA).

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки специфичен за пациента инфузионен сак с Libmeldy съдържа атидарсаген аутоотемцел като зависима от партидата концентрация на генетично модифицирана автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки популация. Лекарственият продукт е опакован в един или повече инфузионни сакове, съдържащи общо дисперсия с $2-10 \times 10^6$ клетки/ml жизнеспособна, обогатена с CD34⁺ клетки популация, суспендирана в разтвор за криоконсервиране.

Всеки инфузионен сак съдържа 10 до 20 ml Libmeldy.

Информацията относно количеството за лекарствен продукт, включваща броя инфузионни сакове (вж. точка 6), които трябва да се приложат, е представена в информационния лист за партидата (LIS), поставен в капака на криоконтейнера, използван за транспортиране.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg натрий на ml и 55 mg диметилсулфоксид (ДМСО) на ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Прозрачна до леко мътна, безцветна до жълта или розова дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Libmeldy е показан за лечение на метакроматична левкодистрофия (metachromatic leukodystrophy, МЛД), характеризираща се с биалелни мутации в гена за арилсулфатаза А (ARSA), които водят до понижение на ензимната активност на ARSA:

- при деца с пресимптомна късна инфантилна (pre-symptomatic late infantile, PSLI) или пресимптомна ранна ювенилна (pre-symptomatic late infantile, PSEJ) форми;
- при деца с ранносимптомна ранна ювенилна (early symptomatic early juvenile ESEJ) форма, които все още имат способност да ходят самостоятелно и преди началото на когнитивния спад (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Libmeldy трябва да се прилага в специализиран лечебен център от лекар с опит в трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (HSCT) и обучен в прилагането на лекарствения продукт и грижите за пациенти, лекувани с него.

Дозировка

Libmeldy е предназначен за автоложна употреба (вж. точка 4.4) и трябва да се прилага само веднъж.

Дозата Libmeldy трябва да се определи в зависимост от телесното тегло на пациента към момента на инфузията.

Лечението се състои от единична доза за инфузия, съдържаща дисперсия на жизнеспособни CD34⁺ клетки в един или повече инфузионни сакове.

Минималната препоръчителна доза Libmeldy е 3×10^6 CD34⁺ клетки/kg телесно тегло. При клинични проучвания са прилагани дози до 30×10^6 CD34⁺ клетки/kg. Вижте придружаващия информационен лист за партидата (LIS) за допълнителна информация относно дозата.

Мобилизация на периферна кръв и афереза

Автоложните CD34⁺ клетки се изолират от мобилизирана периферна кръв (mobilised peripheral blood, mPB). Това се постига чрез процедура(и) по афереза, която(ито) ще се извърши(ат) след мобилизацията на периферна кръв.

За производство на Libmeldy пациентът трябва да може да даде минимум 8×10^6 CD34⁺ клетки/kg, като се има предвид, че оптималният диапазон е между $20-30 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg. Минималното количество на CD34⁺ клетките може да се постигне чрез един или повече дни на афереза.

Ако след производството на лекарствения продукт не се постигне минималната доза Libmeldy от 3×10^6 CD34⁺ клетки/kg, пациентът може да бъде подложен на допълнителен протокол за мобилизация с един или повече цикли на афереза, за да се получат повече клетки за допълнително производство (вж. *Мобилизация и афереза* в точка 5.1).

Също така за употреба като спасително лечение се изисква и резервно събиране на хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), съдържащи най-малко 2×10^6 CD34⁺ клетки/kg, ако качеството на Libmeldy е компрометирано след започване на миелоаблативно кондициониране и преди инфузията на Libmeldy, неуспешно първично присаждане или продължителна костномозъчна аплазия след лечение с Libmeldy (вж. точка 4.4).

Тези клетки трябва да бъдат събрани от пациента и трябва да бъдат криоконсервирани в съответствие с институционална процедура преди миелоаблативно кондициониране. Резервните клетки могат да бъдат събрани чрез mPB афереза или събиране на костен мозък.

Мобилизация на периферна кръв

Пациентите трябва да бъдат подложени на HSPC мобилизация със гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) със или без плериксафор, последвана от афереза, за

получаване на CD34⁺ стволови клетки за производството на лекарствения продукт (вж. точка 5.1 за описание на схемата на мобилизация, използвана в клинични проучвания).

Предварително лечение (кондициониране)

Лекуващият лекар трябва да потвърди, че прилагането на автоложна генна терапия с HSPC е клинично подходящо за пациента преди започване на миелоаблативно кондициониране (вж. точка 4.4).

За стимулиране на ефективно присаждане на генетично модифицирани автоложни CD34⁺ клетки се изисква миелоаблативно кондициониране преди инфузия на Libmeldy (вж. точка 5.1 за описание на миелоаблативния режим, използван в клинични проучвания).

Бусулфан е препоръчителният лекарствен продукт за провеждане на кондициониране.

Миелоаблативното кондициониране не трябва да започва преди получаване на пълния комплект инфузионен(ни) сак(ове), в който (които) дозата Libmeldy е получена и съхранена в специализирания лечебен център, и потвърждаване на наличието на резервно събиране.

Едновременно с режима на кондициониране и преди лечението с Libmeldy се препоръчва пациентите да бъдат профилаксирани за венооклузивна болест (VOD) и свързани ендотелни увреждания, т.е. свързана с трансплантацията тромботична микроангиопатия (ТА-ТМА) или атипичен хемолитично-уремичен синдром (аХУС), в съответствие с местните указания.

В зависимост от приложения миелоаблативен режим трябва да се обмисли и профилактика за гърчове. Фенитоин не се препоръчва, тъй като може да увеличи клирънса на бусулфан.

Трябва да се обмисли профилактична и емпирична употреба на антиинфекциозни средства (бактериални, гъбични, вирусни) при профилактиката и лечението на инфекции, особено по време на неутропеничния период след кондиционирането. Препоръчва се редовно наблюдение на най-често срещаните вируси, които са предмет на повторно активиране съгласно местните указания. По време на хоспитализацията трябва да се използват мерки за контрол на инфекциите и процедури за изолиране в съответствие с местните стандарти.

Премедикация

За да се намали вероятността от реакция, свързана с инфузията, се препоръчва премедикация с интравенозен хлорфенирамин (0,25 mg/kg, максимална доза 10 mg) или еквивалентен лекарствен продукт 15—30 минути преди инфузията на Libmeldy.

Специални популации

Старческа възраст

Libmeldy не е проучван при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане

Libmeldy не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите трябва да бъдат оценени за бъбречно увреждане, за да се гарантира, че приложението на автоложна генна терапия с HSPC е подходящо. Не се изисква корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Libmeldy не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат оценени за чернодробно увреждане, за да се гарантира, че приложението на автоложна генна терапия с HSPC е подходящо. Не се изисква корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Libmeldy все още не са установени при пациенти с късна ювенилна форма на заболяването (т.е. с типична поява след 7-годишна възраст). Липсват данни.

Начин на приложение

Libmeldy е само за интравенозна инфузия.

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани човешки клетки. Затова медицинските специалисти трябва да вземат подходящи предпазни мерки (използване на ръкавици и очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни болести при работа с продукта.

Подготовка за инфузията

Преди приложението трябва да се потвърди, че самоличността на пациента отговаря на уникалната информация за пациента на инфузионния(те) сак(ове) на Libmeldy и придружаващата документация. Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в информационния лист на партидата (LIS) (вж. точка 4.4).

Трябва да се координира времето на размразяване и инфузия на Libmeldy. Времето на започване на инфузията трябва да се потвърди предварително и да се коригира за размразяване, така че когато пациентът е готов за инфузия, Libmeldy да бъде наличен за инфузия. За да се поддържа качеството на продукта, веднага след завършване на размразяването се препоръчва незабавно прилагане на Libmeldy. Приложението трябва да бъде завършено в рамките на 2 часа от момента на размразяване.

Приложение

Продуктът трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър. Когато е необходим повече от един сак Libmeldy, само един сак от лекарствения продукт трябва да се влива на час. Всеки сак трябва да се влива със скорост на инфузията, която не надвишава 5 ml/kg/h, в рамките на около 30 минути. Препоръчителният комплект за приложение се състои от комплект за кръвопреливане, снабден с филтър от 200µm (вж. точка 6.6).

За подробни указания относно подготовката, приложението, мерките, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция, и изхвърлянето на Libmeldy, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестващо лечение с генна терапия с хемопоеични стволови клетки.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за мобилизацията и миелоаблативните лекарствени продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерна терапия на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват в продължение на 30 години след срока на годност на продукта.

Автоложна употреба

Libmeldy е предназначен единствено за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Libmeldy не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и информационния лист за партидата (LIS) не отговаря на самоличността на пациента.

Бързо прогресираща фаза на заболяването

Лечението с Libmeldy трябва да започне преди заболяването да премине в бързо прогресиращата си фаза.

Допустимостта за лечение с Libmeldy трябва първоначално да се оцени от лекуващия лекар чрез пълен неврологичен преглед, оценка на двигателната функция и неврокогнитивна оценка, според възрастта на пациента.

Преди започването на събирането на клетки и преди началото на кондиционирането лекуващият лекар трябва да гарантира, че приложението на автоложна терапия с HSPC ще остане клинично подходящо за пациента и че все още е показано лечение с Libmeldy.

Лекарствени продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране

Трябва да се вземат предвид предупрежденията и предпазните мерки за лекарствените продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране.

Усложнения при централен венозен катетър (central venous catheter, CVC), включително инфекции и тромбози

Инфекции, свързани с употребата на CVC, са докладвани в клинични проучвания и съществува риск от тромбоза, свързана със CVC. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за потенциални инфекции и събития, свързани с катетъра.

Трансмисия на инфекциозен агент

Въпреки че Libmeldy е тестван за стерилност и микоплазма, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Libmeldy, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечение и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Повлияване на резултати от вирусологични тестове

Поради ограничени на брой и къси участъци с идентична генетична информация при лентивирусния вектор, използван за производството на Libmeldy, и HIV, някои тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина (NAT), може да дадат фалшиво положителни резултати. Пациентите, които са получили Libmeldy, не трябва да бъдат скринирани за HIV инфекция чрез използване на анализ, базиран на PCR.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Libmeldy, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация е предоставена в сигналната карта на пациента, която трябва да се даде на пациента след лечението.

Свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, може да се дължат на диметилсулфоксида (ДМСО) в Libmeldy. Пациентите, при които няма предишна експозиция на ДМСО, трябва да се наблюдават внимателно. Жизнените показатели (кръвно налягане, сърдечна честота и кислородна сатурация) и появата на симптоми от всякакъв характер трябва

да бъдат наблюдавани преди началото на инфузията, по време на инфузията и след инфузията на всеки сак Libmeldy, съгласно вътрешните указания на лечебното заведение.

Когато е необходим повече от един сак Libmeldy, само един сак от лекарствения продукт трябва да се влива на час, като преди започване на инфузията на следващия сак трябва да се потвърди липсата на реакция на незабавна реакция на свръхчувствителност.

Неуспешно присаждане

В клиничните проучвания няма пациенти, на които да е присаден костен мозък неуспешно, измерено чрез броя на неутрофилите в периферната кръв. Неуспешното присаждане на неутрофили е кратък, но потенциално важен риск, определен като невъзможност да се постигне абсолютен брой на неутрофилите (absolute neutrophil count, ANC) > 500 клетки/ μ l, свързана с липса на доказателства за възстановяване на костния мозък (т.е. хипоцелуларен костен мозък) до 60-ия ден след инфузията на Libmeldy. В случай на неуспешно присаждане нетрансдуцираните резервни стволови клетки трябва да се вливат в съответствие с местните стандарти (вж. точка 4.2).

Продължителна цитопения

Пациентите могат да имат тежка цитопения, включително тежка неутропения [определена като абсолютен брой на неутрофилите (ANC) <500 клетки / μ l] и продължителна тромбоцитопения за период от няколко седмици след миелоаблативно кондициониране и инфузия на Libmeldy. В клинични проучвания медианата на броя дни с абсолютна аплазия е била 6 (от 2 до 29 дни, т.е. до 4 седмици), а медианата на броя дни от лечението с Libmeldy до присаждането на неутрофилите е била 38 (от 18 до 50 дни, т.е. до 7 седмици). Поради това пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на цитопения в продължение на най-малко 7 седмици след инфузията.

Червените кръвни клетки трябва да се наблюдават съгласно медицинската преценка до постигането на присаждане на тези клетки и възстановяването. Поддържащото кръвопреливане на червени клетки и тромбоцити трябва да се извършва според медицинската преценка и институционална практика. Определяне на броя на кръвните клетки и друго подходящо изследване трябва незабавно да се обмисли всеки път, когато се появят клинични симптоми, предполагащи появата на анемия.

Ако цитопенията продължи повече от седем до осем седмици, въпреки употребата на гранулоцит мобилизираци лекарствени продукти, трябва да се вливат нетрансдуцираните резервни стволови клетки. Ако цитопенията продължи въпреки инфузията на нетрансдуцирани резервни стволови клетки, следва да се обмислят алтернативни лечения.

Забавено присаждане на тромбоцити

Присаждането на тромбоцити се определя като първия от три последователни дни със стойности на тромбоцитите $\geq 20 \times 10^9/l$ след инфузия на Libmeldy, без приложение на трансфузия на тромбоцити в продължение на 7 дни непосредствено преди и по време на периода на оценка (до 60 дни след генната терапия).

В клинични проучвания медианата на броя дни от лечението с Libmeldy до присаждането на тромбоцитите е била 35 (от 11 до 109 дни). Четирима от 49 пациенти (8 %) съобщават за забавено присаждане на тромбоцити (средно: 85,5 дни, диапазон от 67 до 109 дни), което не е свързано с повишена честота на кървене. Като част от стандартната грижа/профилактика всички пациенти (N=49) получават трансфузионна подкрепа с тромбоцити. Броят на тромбоцитите трябва да се наблюдават съгласно медицинската преценка до постигането на присаждане на тези клетки и възстановяване. Поддържащото кръвопреливане на тромбоцити трябва да се извършва според медицинската преценка и институционалната практика.

Метаболитна ацидоза

Преди лечение с Libmeldy трябва да се оцени наличието на бъбречна тубулна ацидоза заедно с рисковете, произтичащи от лекарствения продукт, осигуряващ кондициониране, и рисковете произтичащи от процедурата за генна терапия, които могат да допринесат за развитието на метаболитна ацидоза. Киселинно-алкалният статус трябва да се наблюдава по време на цялото кондициониране и докато пациентът вече не е в състояние на метаболитен стрес. Лекуващият лекар трябва да обмисли заместване на натриевия бикарбонат заедно с друго необходимо лечение и да има за цел да коригира всяка съпътстваща нежелана реакция, която може да допринесе за метаболитна ацидоза.

Следене на щитовидната жлеза

При някои пациенти по време на клинични проучвания са наблюдавани преходни повишения на тиреостимулиращ хормон (TSH), свободен T4 (FT4; тироксин) и свободен T3 (FT3; три-йодотиронин). Като се има предвид, че разстройствата на щитовидната жлеза потенциално могат да бъдат маскирани от критично заболяване или да се индуцират от съпътстващо лечение, пациентите следва да се оценят за функция и структура на щитовидната жлеза преди лечение с Libmeldy. Функцията и структурата на щитовидната жлеза също трябва да се проследяват в кратък срок след лечението и ако е необходимо и след това.

Риск от инсерционна онкогенеза

Съществува теоретичен риск от левкемия или лимфом след лечение с Libmeldy. В случай, че при пациенти, на които е предписан Libmeldy, се открият левкемия или лимфом, трябва да се вземат проби от кръвта за анализ на мястото на интегриране.

Анти-ARSA антитела

Всички пациенти (N=39) в клиничните проучвания са били изследвани за наличие на анти-ARSA антитела (anti-ARSA antibodies, AAA), като при 15 % е установен положителен резултат. Подобен процент пациенти, лекувани както в контекста на номинална състрадателна употреба, така и в условията на разрешена търговска употреба, също са имали положителни резултати за AAA. Титрите като цяло са ниски и в повечето случаи състоянието отзвучава спонтанно или след лечение с ритуксимаб (вж. точка 4.8).

Препоръчва се проследяване на AAA преди лечение, между 1 и 2 месеца след генната терапия и след това на 6 месеца, 1 година, 3 години, 5 години, 7 години, 9 години, 12 години и 15 години след лечението.

В случай на поява на заболяването или значителна прогресия на заболяването се препоръчва допълнително проследяване на AAA.

Серологично изследване

Libmeldy не е проучен при пациенти с HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV или микоплазмена инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат изследвани за HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV и микоплазма преди мобилизация, за да се гарантира приемането на изходния клетъчен материал за производството на Libmeldy.

Антиретровирусна употреба

Пациентите не трябва да приемат антиретровирусни лекарствени продукти, започвайки от най-малко един месец преди мобилизацията до най-малко 7 дни след инфузията на Libmeldy (вж. точка 4.5). Ако даден пациент има нужда от антиретровирусни лекарства след експозиция на HIV/HTLV, започването на лечение с Libmeldy трябва да се отложи до извършване на HIV/HTLV устърн блот тест и изследване на вирусния товар 6 месеца след експозицията.

След приложение на Libmeldy

След инфузията трябва да се спазват стандартните процедури за лечение на пациентите след трансплантация на HSPC.

Имуноглобулин G трябва да се поддържа над 5 g/l за предотвратяване на потенциални късни инфекции (настъпващи по-късно от 100 дни след терапията), свързани с тежка хипогамаглобинемия в резултат на аферезата и кондиционирането.

Всички кръвни продукти, които се изискват през първите 3 месеца след инфузията на Libmeldy, трябва да бъдат облъчени.

Дългосрочно проследяване

От пациентите се очаква да се включат в програма за дългосрочно проследяване за по-добро разбиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на Libmeldy.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 35—560 mg натрий на доза, което е еквивалентно на 2—28 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията .

Естеството на Libmeldy е такова, че не се очакват фармакокинетични взаимодействия с други лекарствени продукти.

Антиретровирусни лекарства

Пациентите не трябва да приемат антиретровирусни лекарствени продукти, като се започне най-малко един месец преди мобилизацията до минимум 7 дни след инфузията на Libmeldy (вж. точка 4.4).

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на и след лечение с Libmeldy не е проучена. Като предпазна мярка, ваксинирането с живи ваксини не се препоръчва поне в рамките на 6 седмици преди началото на режимите на кондициониране, по време на лечение с Libmeldy и до хематологично възстановяване след лечението с Libmeldy.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Тъй като Libmeldy не е предназначен за употреба при възрастни, липсват данни при хора за употреба по време на бременност или кърмене и проучвания на репродукцията при животни.

По отношение на фертилитета трябва да се направи справка с КХП на лекарствения продукт за миелоаблативно кондициониране. Трябва да се отбележи, че лекуващият лекар трябва да информира родителите/полагащите грижи лица за пациента за възможности за криоконсервация на сперматогониални стволови клетки или на овариална тъкан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Libmeldy е оценена при 49 пациенти с МЛД. Медианата на продължителността на проследяването е била 5,6 години (от 0,5 до 13,2 години). При трима пациенти е настъпила смърт и общо 46 пациента остават във фазата на проследяване. Като се има предвид малката популация пациенти, нежеланите лекарствени реакции в таблицата по-долу не дават пълна представа за естеството и честотата на тези събития.

Лечението с Libmeldy се предхожда от медицински интервенции, а именно събиране на хемопоеични стволови клетки чрез мобилизация на периферната кръв с G-CSF със или без плериксафор, последвано от афереза, и миелоаблативното кондициониране (за предпочитане с използване на бусулфан), който носи свои собствени рискове. При оценката на безопасността на лечение с Libmeldy трябва да се вземат предвид профилът на безопасност и информацията за лекарствените продукти, използвани за мобилизация на периферна кръв и миелоаблативно кондициониране, в допълнение към рисковете, свързани с генната терапия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу според класификацията по системено-органен клас на MedDRA и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблица 1 Нежелани реакции, приписвани на Libmeldy

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на имунната система	Положителен тест за откриване на антитела (анти-ARSA антитела)	

Таблица 2 Нежелани реакции, потенциално свързани с миелоаблативното кондициониране*

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации		Цитомегаловирусна инфекция, пневмония, ринит, сепсис, стафилококова инфекция, инфекция на пикочните пътища, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, неутропения	Анемия, левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето		Метаболитна ацидоза, хиперволемиа
Психични нарушения		Безсъние
Нарушения на нервната система		Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис, орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит, повръщане	Асцит, констипация, диария, диспепсия, гастроинтестинална хеморагия, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Хепатомегалия	Хипертрансаминаземия, хипоалбуминемия,

Системо-органен клас	Много чести	Чести
		венооклузивна чернодробна болест
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Лющене на кожата, дерматит от пелени, пруритус, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, болка в гърба, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Олигурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	Овариална дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Повишена температура, възпаление на лигавиците
Изследвания		Повишени стойности на аланинаминотрансфераза, повишени стойности на аспартат аминотрансфераза, положителен тест за Aspergillus, повишени стойности на чернодробни ензими, повишени стойности на трансаминази.

* Въз основа на 49 пациенти, които са претърпели миелоаблативно кондициониране от бусулфан в интегрирания набор от данни относно безопасността.

Описание на избрани нежелани реакции

Наличие на анти-ARSA антитела

Всички пациенти (N=39) в клиничните проучвания са били изследвани за анти-ARSA антитела (anti-ARSA antibodies, AAA), като при 15% е установен положителен резултат. Подобен процент пациенти, лекувани както в контекста на номинална състрадателна употреба, така и в условията на разрешена търговска употреба, също са имали положителни резултати за AAA (вж. точка 4.4).

Титрите на антителата като цяло са ниски и в повечето случаи състоянието отзвучава спонтанно или след лечение с ритуксимаб.

Пациентите, лекувани с Libmeldy, трябва да се наблюдават редовно за AAA (вж. точка 4.4).

Мобилизация на периферна кръв и афереза

По време на клиничните проучвания събирането на хемопоеични стволови клетки се извършва чрез събиране на костен мозък или мобилизация на периферна кръв. Профилът на безопасност на събиране на костния мозък и мобилизация/афереза е съответствал на известната безопасност и поносимост към двете процедури и към КХП на мобилизиращите агенти (G-CSF и плериксафор).

Не е съобщено за сериозни нежелани събития като потенциално свързани с мобилизация и афереза, а при никой от пациентите, подложени на мобилизация, не са настъпили нежелани събития във фазата преди лечението, които може да се дължат на мобилизиращите агенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма налични данни от клинични проучвания относно предозирането с Libmeldy.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други хематологични средства, АТС код: A16AB21.

Механизъм на действие

Libmeldy представлява генна терапия с *ex vivo* генетично модифицирани автоложни CD34⁺ хемопоетични стволови и прогениторни клетки (HSPC). Автоложните CD34⁺ HSPC се събират от мобилизирана периферна кръв (mPB) и се трансдуцират с лентивирусен вектор (ARSA LVV), който въвежда едно или повече копия от човешката ARSA комплементарна дезоксирибонуклеинова киселина (cDNA) в генома на клетката, така че генетично модифицираните клетки да станат способни да експресират функционален ензим ARSA. Когато се приложат на пациента след прилагане на миелоаблативно кондициониране, генетично модифицираните клетки се присаждат и са способни да репопулират хемопоетичния компартимент. Субпопулация на инфузираните HSPC и/или тяхното миелоидно потомство е в състояние да мигрира през кръвно-мозъчната бариера към мозъка и да се присади като микроглия в централната нервна система (ЦНС) и периваскуларни макрофаги в ЦНС; HSPC също дават начало на ендоневрални макрофаги в периферната нервна система (ПНС). Тези генетично модифицирани клетки могат да произвеждат и секретират функционалния ARSA ензим, който може да бъде поет от околните клетки, процес, известен като кръстосана корекция, и използван за разграждане или предотвратяване на натрупването на вредни сулфатиди. След успешно и стабилно присаждане при пациента се очаква ефектите на продукта да бъдат постоянни.

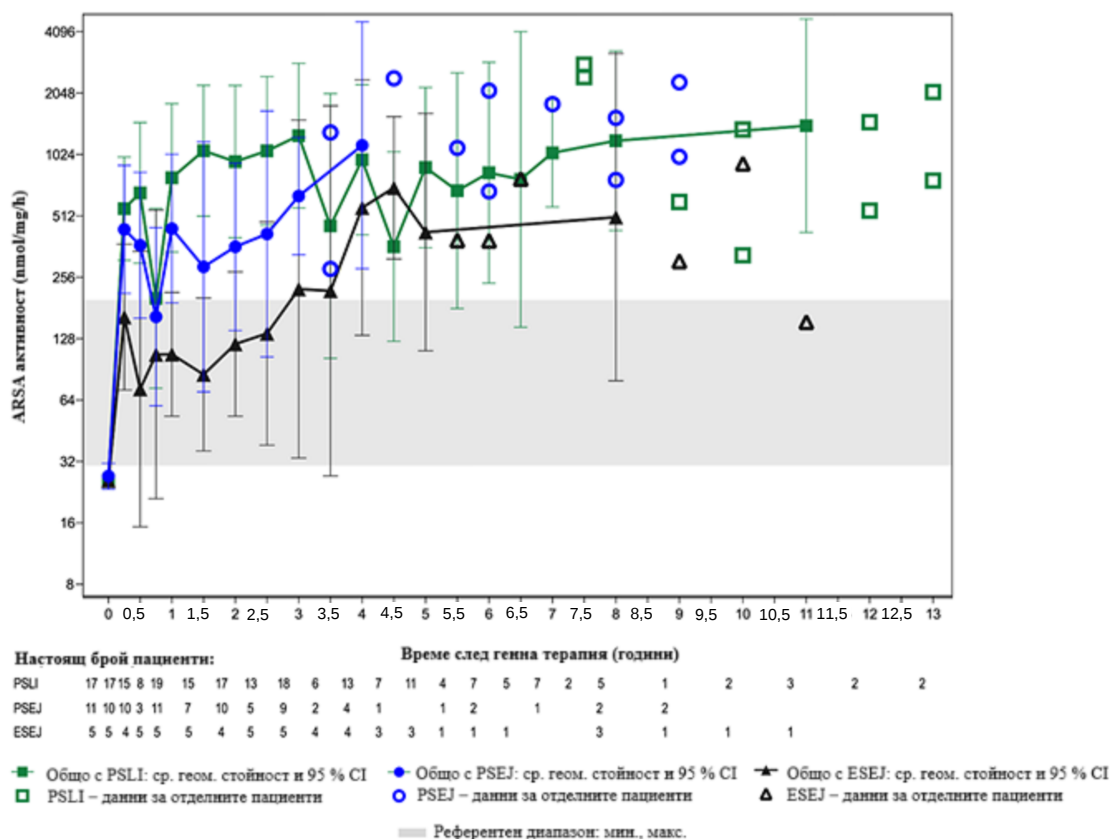
Фармакодинамични ефекти

При всички оценени пациенти се наблюдава трайно и стабилно периферно присаждане на генетично модифицирани клетки, т.е. брой копия на вектора (VCN) в общото количество мононуклеарни клетки от периферна кръв (PBMC), започващо от първия месец след прилагането на Libmeldy и продължаващо през целия период на проследяване. Освен това в CD34⁺ клетките, изолирани от костния мозък, се наблюдава устойчив VCC по време на периода на проследяване. Биологичните находки демонстрират трайно многолинейно присаждане на геннокоригирани клетки, което е от съществено значение за подпомагане на дългосрочната продукция на ARSA и произтичащата от това дългосрочна клинична полза.

На 1-вата година след лечението средният геометричен дял на колонии, получени от BM, с LVV геном (% LV⁺), при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ, лекувани в клиничните проучвания, е бил 56,9 % (95 % CI: 47,6 – 68,0 %, [n=33]). Средният геометричен дял на колонии, получени от BM, приютяващи генома на LVV (% LV⁺) през 5-та година е 59,8 % (95 % CI: 45,6 – 78,5 %, [n=15]), което показва стабилно присаждане с течение на времето в лекуваната популация.

При всички лекувани в клиничните проучвания пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ форми на МЛД е наблюдавано възстановяване на активността на ARSA в хемопоетичната система, с прогресивно възстановяване на нивата на ARSA в PBMC, които достигат средни геометрични стойности в рамките на нормалния референтен диапазон до 3 месеца след лечението и остават стабилни в рамките на или над нормалния диапазон през целия период на проследяване (вж. фигура 1).

Фигура 1 ARSA активност в PBMC във времето (средна геометрична стойност и 95 % CI) при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ (N=35)



Бележка: Стойности <LLQ се приписват на LLQ. LLQ е 25,79 nmol/mg/h. Представени са средните геометрични стойности и 95 % CI, когато има поне трима пациенти с налични данни.

ARSA: арилсулфатаза А; CI: доверителен интервал; LLQ: долна граница на количествено определяне; PBMC: мононуклеарни клетки в периферна кръв; PSLI: пресимптомни пациенти с МЛД с късна инфантилна форма; PSEJ: пресимптомни пациенти с МЛД с ранна ювенилна форма; ESEJ: пациенти с МЛД с ранни симптоми и ранна ювенилна форма.

Активността на ARSA е измерена също в гръбначномозъчната течност (CSF) като сурогатен компартимент на метаболитна корекция в мозъка. Средната геометрична стойност за ARSA активността в CSF се повишава от недоловими стойности на изходно ниво до стойности в референтния диапазон на шестия месец след лечението и се запазва в близост до или в рамките на референтния диапазон през целия период на проследяване.

Клинична ефикасност

Клиничната ефикасност е оценявана в интегрирания набор от данни относно ефикасността (N=45), включващ пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ форми на МЛД, лекувани с Libmeldy. Това включва пациенти, лекувани в проучването за разрешаване за употреба (Проучване 201222), пациенти, лекувани в проучване с търговската (криоконсервирана) лекарствена форма (Проучване 205756), пациенти, лекувани в рамките на 3 програми за разширен достъп, както и пациенти, включени в обсервационно дългосрочно проучване и лекувани или в рамките на номинална програма за състрадателна употреба, или при условията на разрешена търговска употреба.

Медианата на продължителността на проследяването след лечението е била 6,1 години при пациенти с PSLI (от 2,0 до 13,2 години), 3,3 години при пациенти с PSEJ (от 0,6 до 11,0 години) и 9,2 години при пациенти с ESEJ (от 0,5 до 10,9 години).

Спектърът на заболяването МЛД може да се прояви в различни клинични форми, главно въз основа на възрастта на поява на първите симптоми на заболяването. Пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ форми на МЛД с биалелни мутации в гена на ARSA, водещи до намаляване на ензимната активност на ARSA, са включени в клиничните проучвания на Libmeldy. „Биалелни мутации, водещи до намаляване на ензимната активност на ARSA“ се отнася до мутации, водещи до частично или пълно нарушаване на ензимната активност на ARSA и до натрупване на сулфатиди. Тези биалелни мутации изключват често срещани неутрални мутации, описани във връзка с алелите на ARSA псевдодефицит.

Пациенти и характеристики на заболяването

Подтиповете на МЛД са определени според наличието на следните критерии по време на клиничното разработване:

- Късна детска (LI): възраст при поява на симптоми при по-възрастния(те) брат(я) или сестра(и) ≤ 30 месеца и/или 2 нулеви (0) мутантни алела ARSA и/или периферна невропатия при проучване чрез електроневрография (ENG).
- Ранна ювенилна (EJ): възраст при поява на симптомите (при пациента или при по-възрастния брат или сестра) между 30 месеца и преди 7 години и/или 1 нулев (0) и 1 остатъчен (R) мутантни ARSA алел, и/или периферна невропатия при проучване чрез ENG.

В горната дефиниция нулевите (0) или остатъчните (R) алели се отнасят или до известни, или до нови мутации.

Симптомният статус на пациентите е определен, както следва:

- Пресимптомнен: към момента на включване в клиничните проучвания LI или EJ пациентите са без неврологично увреждане (симптоми, свързани със заболяването), със или без признаци на заболяването, разкрити чрез инструментални оценки, т.е. проучване чрез електроневрография (ENG) и образно изследване на мозъка с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Въз основа на анализ на изходните характеристики на пресимптомните LI и EJ пациенти, лекувани по време на програмата за клинично разработване, дефиницията на пресимптомния статус е допълнително усъвършенствана, за да се постигне максимална полза от лечението.

Като се вземат предвид резултатите от този анализ, трябва да се обмисли лечение с Libmeldy при пресимптомнен пациент:

- За пациент с LI форма на заболяването, при липса на забавяне в постигането на независимо стоене или забавяне в постигането на независимо ходене, свързано с абнормни признаци при неврологична оценка.

- За пациент с EJ форма на заболяването, при липса на неврологични симптоми или симптоми на заболяването, водещи до когнитивно, двигателно или поведенческо функционално нарушение или регресия (потвърдено чрез неврологично изследване, оценка на общата двигателна функция и/или подходящи за възрастта невропсихологични тестове).

- Ранен симптомнен: по време на включването в клиничните проучвания, EJ пациентите с ранни симптоми отговарят на следните 2 критерия: коефициент на интелигентност (IQ) ≥ 70 и способност за самостоятелно ходене за ≥ 10 стъпки.

Въз основа на анализа на клинично значимите ползи върху двигателните и когнитивните функции, ефикасността е доказана само при пациенти, лекувани преди поява на когнитивно влошаване към момента, когато все още са в състояние да ходят независимо. Като се вземат предвид тези резултати, трябва да се обмисли лечение с Libmeldy при пациент с ранна симптоматична EJ форма на заболяването:

- ако този пациент е в състояние да ходи самостоятелно, което означава, че скорът на GMFC- МЛД (класификация на грубата моторна функция при метахроматична левкодистрофия, Gross Motor Function Classification for Metachromatic Leukodystrophy) на пациента е ≤ 1 , и
- ако когнитивната функция на пациента не намалява бързо и IQ на пациента е ≥ 85 .

От 45 пациенти с МЛД в интегрирания набор от данни относно ефикасността, 24 са били с PSLI, 14 – с PSEJ и 7 – с ESEJ (вж. таблица 3). Всички пресимптомни пациенти са идентифицирани, след като по-възрастен брат или сестра са развили симптоми и са получили диагноза МЛД, което е станало причина за изследвания при други членове на семейството.

Таблица 3 Обобщение на демографските характеристики на пациентите с PSLI, PSEJ и ESEJ към момента на генната терапия (интегриран набор от данни относно ефикасността)

	PSLI (n=24)	PSEJ (n =14)	ESEJ (n=7)
Пол, n (%)			
Женски	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Мъжки	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Възраст към момента на генната терапия, в години			
Медиана	0,9	3,1	7,8
Мин.	0,6	0,8	3,2
Макс.	1,5	6,3	11,6

Мобилизация и афереза

По време на клиничните проучвания 17 пациенти с налични данни, за които е взето решение да се използва mPB като изходен материал и да не се събира костен мозък, е прилаган G-CSF (от 7,9 до 13,6 $\mu\text{g/kg/ден}$) за мобилизация на CD34^+ клетки преди процедурата на афереза. В ден 3 на приложението на G-CSF се започва приложение на допълнително мобилизиращо средство, плериксафор, веднъж дневно (от 0,22 до 0,37 mg/kg подкожно), ако е клинично показано в зависимост от белите кръвни клетки и броя CD34^+ клетки в периферната кръв на пациента. Аферезата е извършена веднага след достигането на подходящо ниво на броя на CD34^+ клетките съгласно стандартните процедури.

Ако таргетният брой на събраните CD34^+ клетки за производство на Libmeldy и за осигуряване на резервна трансплантация не са достигнати с една афереза, е извършена втора процедура. При всички пациенти минималният брой CD34^+ клетки за производство на Libmeldy ($8 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ клетки/kg) е събран с 1 цикъл на мобилизация и 1 или 2 дни афереза.

Кондициониране преди лечението

Излагането на кондициониране преди терапията е оценявано в интегрирания набор от данни относно безопасността (n=49).

Всички 49 пациенти са получили системно кондициониране с бусулфан преди лечението с Libmeldy. Медианата на кумулативната площ под кривата (AUC) е била 79 964 $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ в интегрирания набор от данни относно безопасността (от 63 420 до 88 310 $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ [N=49]). Медианата на кумулативната AUC е била 79 948 $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ при пациенти с PSLI (от 63 420 до

87 741 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ [$n=24$]), 79 995 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ при пациенти с PSEJ (от 72 000 до 84 995 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ [$n=14$]) и 79 299 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ при пациенти с ESEJ (от 70 843 до 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ [$n=7$]).

При пациентите от интегрирания набор от данни относно безопасността, лекувани в клиничните проучвания или в рамките на EAP ($n=39$), тринадесет пациенти (33,3 %) са лекувани с режим на субмиелоаблативно кондициониране (SMAC), определен като таргетна кумулативна AUC 67 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$. Двадесет и шест пациенти (66,7 %) са лекувани с миелоаблативен (MAC) режим на кондициониране, дефиниран като таргетна кумулативна AUC 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$.

За SMAC режима на кондициониране пациентите са получавали общо 14 дози бусулфан (според теглото на пациента), като 2-часова интравенозна инфузия, прилагана на всеки 6 часа от ден -4 до ден -1. Плазмените нива на бусулфан са фармакокинетично проследявани чрез серийно вземане на проби и са коригирани спрямо AUC 4 800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ на таргетната доза (диапазон: 4 200 до 5 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$), което отговаря на очаквана кумулативна AUC 67 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (диапазон 58 800 до 78 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). Средната кумулативна AUC при пациенти, които са получавали SMAC режим, е по-висока от очакваното, но остава в таргетния диапазон (с медиана 70 843 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$; диапазон: 63 420 до 84 305 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

За MAC режима на кондициониране пациентите получават дози бусулфан на база телесна повърхност според възрастта на пациентите (80 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{доза}$, ако е ≤ 1 година; 120 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{доза}$, ако е > 1 година) за общо 4 дози, прилагани като 3-часова интравенозна инфузия на всеки 20 до 24 часа от ден -4 до ден -1. Плазмените нива на бусулфан са фармакокинетично проследявани чрез серийно вземане на проби и са коригирани спрямо таргетна кумулативна AUC 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (диапазон: 76 500 до 93 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). Средната кумулативна AUC при пациентите, които са получавали MAC режим, е останала в рамките на таргетния диапазон (с медиана 80 036 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$; диапазон: 78 000 до 88 310 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

Анализите на подгрупите по режим на кондициониране, т.е. сравнение на подгрупите пациенти, получили режима MAC спрямо режима SMAC, не показват забележими разлики в нивото на трансдуцирано присаждане на клетки, нито в ензимната активност на ARSA (общо в PBMC и моноклеарните клетки, получени от BM). Освен това е доказано, че профилите на безопасност на двата режима са сравними.

Решението да се използва режим MAC или SMAC за кондициониране преди лечението е по преценка на лекуващия лекар, като се вземат предвид клиничните характеристики на пациента, например, но без да се ограничават до, възраст, чернодробна функция, недоносеност и тромбофилия. Препоръчва се пълен миелоаблативен режим с бусулфан (вж. точка 4.2).

По време на клиничното развитие се изисква профилактика на венооклузивна болест (VOD) и свързаните усложнения на ендотелното увреждане според институционалната практика с урсодезоксихолова киселина или дефибротид.

Приложение на Libmeldy

Всички пациенти ($N=49$) са получили лекарствения продукт с медиана (мин., макс.) на клетъчната доза от $14,3 \times 10^6$ (4,2, 37,2) CD34^+ клетки/kg като интравенозна инфузия.

Интегрирани резултати относно ефикасността при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ форми на МЛД ($N=45$)

Активност на GMFM и ARSA в PBMC

В проучването за разрешаване за употреба на Libmeldy (Проучване 201222) съвместните първични крайни точки за ефикасност са:

- Измерител на общата двигателна функция (GMFM): Подобрене с $> 10\%$ на общия скор за GMFM при лекувани пациенти в сравнение със скор за GMFM в съответстващата на възрастта, нелекувана МЛД популация исторически контроли (т.е. проучване на

естественния ход на заболяването TIGET [NHx]), оценено на година 2 след лечението (вж. таблица 4) и

- Активност на ARSA: Значително (≥ 2 SD) увеличение на остатъчната активност на ARSA в сравнение със стойностите преди лечението, измерено в мононуклеарните клетки от периферна кръв (PBMC) на година 2 след лечението (вж. Фармакодинамични ефекти, фигура 1 и таблица 5).

Представени са данните за тези крайни точки на 2-рата, 3-тата и 5-тата година след лечението за интегрираната популация за анализ на ефикасността ($n=45$) при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ. Пациентите с МЛД с ранно начало, лекувани преди появата на явни симптоми, показват нормално двигателно развитие, стабилизиране или забавяне на скоростта на прогресия на двигателната дисфункция, измерено чрез общия скор за GMFM (%) (вж. таблица 4).

При използване на модел ANCOVA, коригиран за възрастта, при оценката на GMFM и лечението, средната разлика между лекуваните PSLI пациенти и съответстващи по възраст нелекувани LI пациенти от проучването NHx е 70,5 % на година 2, 82,5 % на година 3 и 81,7 % на година 5. Средната разлика между лекуваните PSEJ пациенти и съответстващи по възраст нелекувани EJ пациенти е 45,4 % на година 2 и 49,9 % на година 3. При пациенти с PSEJ на година 5 са били налични ограничени данни. Средната разлика между лекуваните пациенти с ESEJ и нелекуваните пациенти с EJ, съпоставени по възраст, е била 41,3 % на година 2 и 43,8 % на година 3. Всички тези разлики в лечението в полза на Libmeldy са статистически значими. Макар и да не е статистически значима, се забелязва и ясна разлика в общия скор за GMFM между лекувани ESEJ пациенти и съответстващи по възраст нелекувани EJ пациенти на година 5 (31,4 %; $p=0,176$).

Таблица 4 **Общ скор за GMFM (%) на година 2, година 3 и година 5 след лечението при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ в сравнение с данни от естествения ход на заболяването, съпоставени по възраст и подтип на заболяването (интегриран набор от данни относно ефикасността).**

Години след лечението	Коригиран среден общ скор за GMFM		Средна разлика в лечението по отношение на общия скор за GMFM между лекуваните пациенти и съответстващи по възраст нелекувани пациенти с естествен ход на заболяването
	Лекувани пациенти	Нелекувани NHx пациенти	
PSLI			
Година 2 ^a	80,1 % (n=17)	9,6 % (n=12)	70,5 % (95 % CI: 62,7 – 78,2); p<0,001
Година 3	86,4 % (n=19)	4,0 % (n=9)	82,5 % (95 % CI: 75,1 – 89,8); p<0,001
Година 5	83,3 % (n=10)	1,6 % (n=9)	81,7 % (95 % CI: 62,9 – 100,0); p<0,001
PSEJ			
Година 2 ^a	95,2 % (n=10)	49,9 % (n=10)	45,4 % (95 % CI: 21,9 – 68,8); p=0,002
Година 3	95,4 % (n=10)	45,5 % (n=11)	49,9 % (95 % CI: 26,9 – 72,8); p<0,001
Година 5	NC (n=1)	NC (n=1)	NC
ESEJ			
Година 2 ^a	75,9 % (n=5)	34,6 % (n=11)	41,3 % (95 % CI: 2.0 – 80.6); p=0,041
Година 3	69,6 % (n=5)	25,8 % (n=10)	43,8 % (95 % CI: 4,1 – 83,5); p=0,034
Година 5	44,9 % (n=3)	13,6 % (n=7)	31,4 % (95 % CI: -23,6 – 86,3); p=0,176

^aИзмерването на общата двигателна функция две години след лечението е съвместна първична крайна точка на клинично проучване за разрешаване за употреба. Бележка: Анализ на корекцията на ковариацията за лечение и възраст. Р-стойностите са от двустранен тест за хипотеза 5 % с нулева хипотеза с 10 % разлика.

CI: доверителен интервал; GMFM: измерване на общата двигателна функция; NC: не е изчислено; NHx: естествен ход на заболяването.

Статистически значимо увеличение на активността на ARSA в PBMC е наблюдавано след лечението в сравнение с изходните нива преди лечението на година 2 (46,2-кратно увеличение; p<0,001), година 3 (54,7-кратно увеличение; p<0,001) и година 5 (43,1-кратно увеличение; p<0,001) при пациенти с PSLI. При пациенти с PSEJ е наблюдавано статистически значимо увеличение на активността на ARSA в PBMC на година 2 (13,4-кратно увеличение; p<0,001) и година 3 (26,5-кратно увеличение; p<0,001). На година 5 при пациенти с PSEJ са били налични ограничени данни. При пациенти с ESEJ е наблюдавано статистически значимо увеличение на активността на ARSA в PBMC на година 2 (4,7-кратно увеличение; p=0,033), година 3 (8,7-кратно увеличение; p=0,004) и година 5 (16,6-кратно увеличение; p=0,002) (вж. таблица 5).

Таблица 5 Активност на ARSA, измерена в PBMC (nmol/mg/h) на изходно ниво, година 2, година 3 и година 5 след лечението при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ (интегриран набор от данни относно ефикасността).

	Коригирана средна активност на ARSA в PBMC				Кратно увеличение от изходно ниво до година 2 ^a	Кратно увеличение от изходно ниво до година 3	Кратно увеличение от изходно ниво до година 5
	Изходно ниво	Година 2	Година 3	Година 5			
PSLI	25,9 (95 % CI: 15,1, 44,3) (n=21)	1195,7 (95 % CI: 652,9, 2189,7) (n=15)	1416,9 (95 % CI: 782,8, 2564,3) (n=17)	1116,5 (95 % CI: 543,8, 2292,5) (n=9)	46,2 (95 % CI: 18,0, 118,5) p<0,001	54,7 (95 % CI: 26,9, 111,1) p<0,001	43,1 (95 % CI: 21,4, 86,7) p<0,001
PSEJ	27,5 (95 % CI: 15,5, 48,9) (n=11)	368,0 (95 % CI: 200,7, 675,0) (n=10)	730,6 (95 % CI: 400,4, 1333,4) (n=9)	NC (n=0)	13,4 (95 % CI: 5,8, 30,8) p<0,001	26,5 (95 % CI: 15,3, 46,1) p<0,001	NC
ESEJ	26,2 (95 % CI: 10,9, 63,3) (n=5)	122,1 (95 % CI: 44,1, 338,0) (n= 4)	227,6 (95 % CI: 94,3, 549,5) (n=5)	435,1 (95 % CI: 129,4, 1463,3) (n=3)	4,7 (95 % CI: 1,2, 18,6) p=0,033	8,7 (95 % CI: 2,4, 31,6) p=0,004	16,6 (95 % CI: 3,6, 76,6) p=0,002

^a Съотношение в коригирани средни стойности от смесен модел с повтарящи се измервания на данни по логаритмичната скала, коригиране за посещение, изходно ниво, взаимодействие изходно ниво-посещение, подтип на заболяването и взаимодействие подтип на заболяването-посещение.
CI: доверителен интервал; NC: не е изчислено.

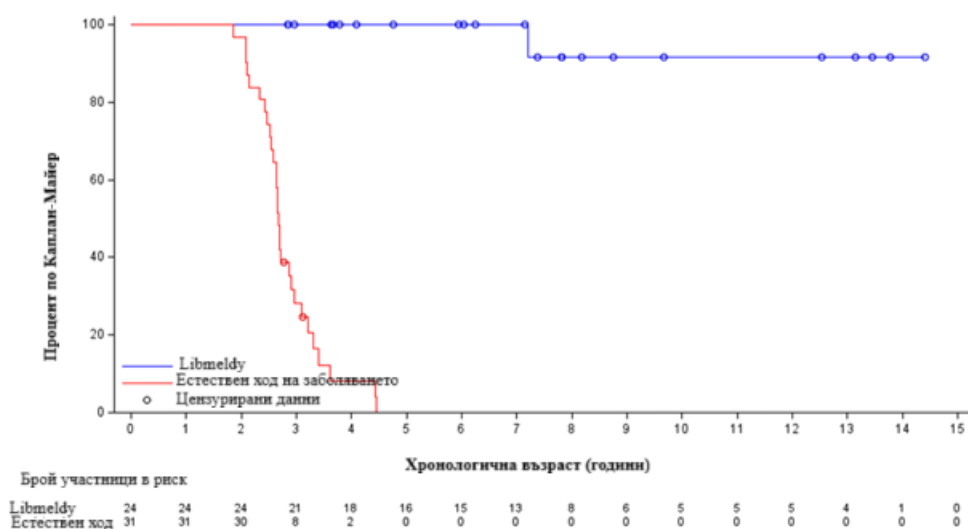
Преживяемост без тежко моторно увреждане

Влошаването на грубата моторна функция е оценявано също чрез крайната точка преживяемост без тежко моторно увреждане (интервал от раждането до най-ранното настъпване на ниво 5 или по-високо по GMFC-MLD или смърт) при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ в интегрирания набор от данни относно ефикасността (N=45).

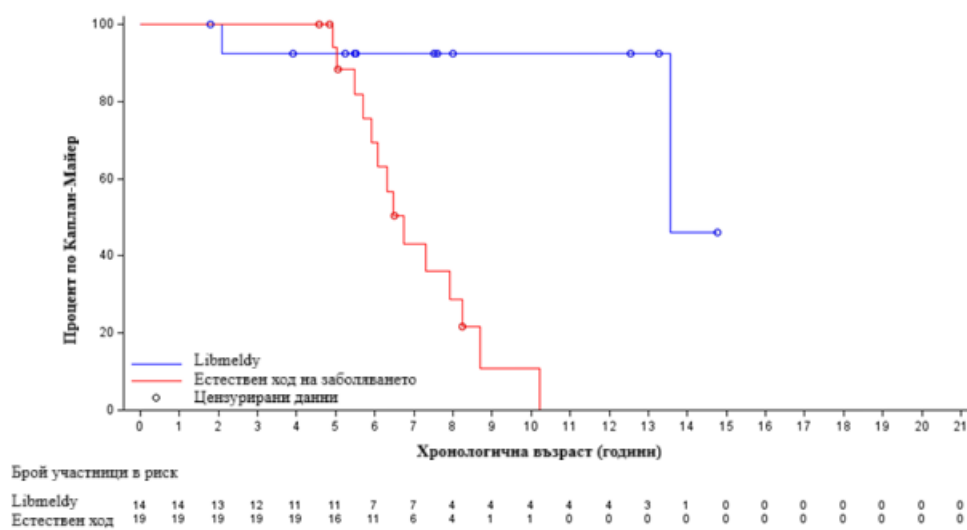
Рискът от развитие на тежко моторно увреждане (GMFC-MLD ниво ≥ 5) или смърт е значително намален при лекуваните пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ в сравнение с пациенти с NHx, съпоставени по подтип на МЛД (нестратифициран лог-ранг тест $p<0,001$ [PSLI], $p=0,001$ [PSEJ], $p<0,001$ [ESEJ]) (вж. фигура 2).

Фигура 2: Графика на Каплан-Майер за преживяемост без тежко моторно увреждане според лечението при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ

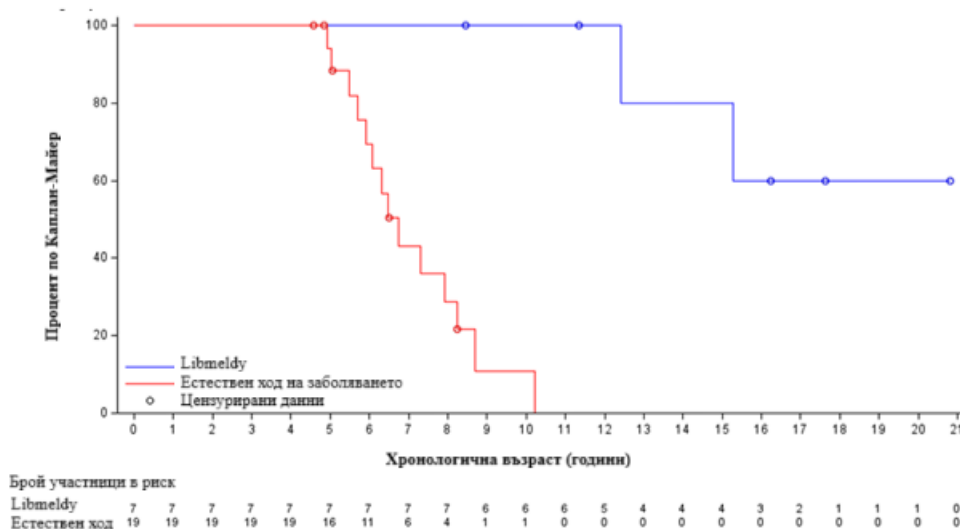
PSLI



PSEJ



ESEJ



Преживяемост без тежко моторно увреждане се дефинира като интервал от раждането до най-ранното настъпване на загуба на способността за придвижване и седене без опора (GMFC-MLD ниво 5 или по-високо) или смърт по каквато и да е причина; в противен случай данните за пациента се цензурират към датата на последната оценка по GMFC-MLD.

Когнитивна функция

Когнитивната функция е оценявана в интегрирания набор от данни относно ефикасността (N=45) при пациенти с PSLI, PSEJ и ESEJ.

Когнитивната функция е дефинирана, както следва: нормална когнитивна функция, $IQ \geq 85$; леко когнитивно увреждане, $IQ \geq 70$ и < 85 ; умерено когнитивно увреждане, $IQ > 55$ и < 70 ; тежко когнитивно увреждане, $IQ \leq 55$. Когнитивната функция е оценявана редовно както чрез практически IQ (PIQ), така и чрез вербален IQ (VIQ).

За групата с PSLI са налични данни от 24 пациенти за медиана на периода след лечението 4,3 години (диапазон: 0,9 до 13,2 години). При последното налично проследяване за PIQ общо 17/24 пациенти са имали скор ≥ 85 , 5/24 пациенти – ≥ 70 и < 85 , 1/24 – > 55 и < 70 и 1/24 – ≤ 55 . При последното налично проследяване за VIQ 14/24 пациенти са имали скор ≥ 85 , 7/24 – ≥ 70 и < 85 и 3/24 – > 55 и < 70 , което показва, че повечето лекувани пациенти с PSLI са имали нормална или леко увредена когнитивна функция. Нелекуваните пациенти с LI са показали тежко когнитивно увреждане, като повечето пациенти са били на най-ниските нива на когнитивната функция.

За групата с PSEJ са налични данни от 10 пациенти за медиана на периода след лечението 3,5 години (диапазон: 1,9 до 9,2 години). При последното налично проследяване за PIQ всички 10 пациенти са имали скор ≥ 85 . При последното налично проследяване за VIQ 9/10 пациенти са имали скор ≥ 85 и 1/10 – ≥ 70 и < 85 , което показва, че повечето лекувани пациенти с PSEJ са имали нормална или леко увредена когнитивна функция. За групата с ESEJ са налични данни от 5 пациенти за медиана на периода след лечението 3,5 години (диапазон: 1,9 до 9,2 години). При последното налично проследяване за PIQ 2/5 пациенти са имали скор ≥ 85 , а 3/5 – ≥ 70 и < 85 . При последното налично проследяване за VIQ 1/5 пациент е имал скор ≥ 85 , 2/5 – ≥ 70 и < 85 , и 2/5 – > 55 и < 70 , което показва, че повечето лекувани пациенти с ESEJ са имали нормална или леко увредена когнитивна функция. Нелекуваните пациенти с EJ са показали тежко когнитивно увреждане, като повечето пациенти са били на най-ниските нива на когнитивната функция.

Обща преживяемост

Рискът от смърт е бил значително намален при пациенти с PSLI в сравнение с NHx LI (нестратифициран лог-ранг тест $p < 0,001$). Нито един лекуван пациент с PSLI не е починал и 6 от 24 пациенти са достигнали 10-годишна възраст. За сравнение, 20 от 31 пациенти с NHx с LI (65%) са починали, като медианата на действителната възраст при смърт за пациентите с NHx с LI е била 5,9 години (диапазон: 3,5 до 13,4 години).

Рискът от смърт при лекуваните пациенти с EJ (PSEJ и ESEJ) е бил сходен с този при пациентите с NHx с EJ (нестратифициран лог-ранг тест $p = 0,976$ [PSEJ], $p = 0,153$ [ESEJ]). Нелекуваните пациенти с NHx с EJ са прогресирали до тежко инвалидизирано състояние (вж. фигура 2), докато пациентите с EJ, лекувани с Libmeldy, са запазили моторните и когнитивните си способности.

Един от 14 пациенти с PSEJ (7%) е починал поради мозъчен исхемичен инфаркт, който не се счита за свързан с Libmeldy.

Следва да се отбележи, че са настъпили още 2 смъртни случая поради прогресия на заболяването сред пациенти с EJ от проучването за разрешаване за употреба (Проучване 201222), които към момента на лечението са били навлезли в бързопрогресираща фаза на заболяването (вж. следващия раздел). И двата смъртни случая не са се считали за свързани с лечението с Libmeldy.

Пациенти с напреднали симптоми, лекувани с Libmeldy по време на клиничното разработване на продукта (n=4)

Един пациент с LI и трима пациенти с EJ, лекувани като част от клиничните проучвания, не са били включени в интегрираната популация за анализ на ефикасността, тъй като заболяването им е било твърде напреднало към момента на лечението.

- Пациентът с LI е имал поява на симптоми, свързани със заболяването, между скрининга и приложението на Libmeldy и се е считал за симптоматичен към момента на лечението. Прогресията при този пациент след лечението е сравнима с нелекувани пациенти с NHx както по отношение на когнитивните, така и по отношение на двигателните функции.
- Трима симптоматични пациенти с EJ, които към момента на лечението с Libmeldy вече са преминали ранния симптоматичен стадий и са навлезли в бързопрогресираща фаза на заболяването, са показали влошаване както на двигателната, така и на когнитивната функция, сравнено с наблюдаваното при нелекувани пациенти с NHx, и прогресията на заболяването е довела до смърт при двама от тях. При двама от тримата пациенти е наблюдавано влошаване между оценката при скрининга и оценката на изходно ниво (в началото на режима на кондициониране), като техният IQ е бил < 85 (82 и 58) на изходно ниво. Третият пациент е имал прогресиращо двигателно увреждане, увредена реч и множество неврологични аномалии към момента на лечението.

Педиатрична популация

Libmeldy е проучен при бебета и деца на възраст между 0,6 месеца и 11,6 години към момента на лечението.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Libmeldy в късната ювенилна подгрупа на педиатричната популация при метакроматична левкодистрофия (т.е. пациенти с МЛД на възраст между 7 и по-малко от 17 години към началото на заболяването) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Libmeldy е лекарствен продукт за генна терапия, състоящ се от автоложни клетки, които са генетично модифицирани *ex vivo*. Естеството на Libmeldy е такова, че конвенционалните

фармакокинетични проучвания за абсорбция, метаболизъм и елиминиране не са приложими. Въпреки това биоразпределението на Libmeldy и потомствените клетки е проучено и е доказано биоразпределение в хемопоеичните тъкани и таргетните органи при заболяването (включително мозъка).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради естеството на Libmeldy не е приложима стандартна токсикологична оценка и не са провеждани конвенционални проучвания за мутагенност, канцерогенност и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Фармакологията, токсикологията и генотоксичността на Libmeldy са оценени *in vitro* и *in vivo*. Анализ на мястото на интеграция (ISA) на Lin- клетки от костен мозък на мишки и човешки CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ARSA LVV, е проведен преди и след трансплантация при мишки и не показва натрупване при инсерция във или близо до гени, свързани с рака, или доминиране на клонове. Прототип на лентивирусен вектор, свързан с ARSA LVV, не индуцира *in vitro* трансформация и устойчив растеж на трансдуцирани Lin- клетки от костен мозък на мишки от див тип поради инсерционна трансформация. Lin- клетки от костен мозък от мишки Cdkn2a-/-, вид, предразположен към рак, предизвикан от гама-ретровирусна инсерционна мутагенеза, трансдуцирани със същия прототип на лентивирусен вектор, не показват генотоксичен потенциал при трансплантация при мишки от див тип.

Проучвания за токсичност и онкогенеза (туморогенност) са проведени в модела на МЛД при мишки. Не са наблюдавани доказателства за токсичност, дължаща се на свръхекспресия на ARSA, както и абнормен или злокачествен растеж на трансплантирани клетки или хемопоеични тумори, свързани с интегрирането на ARSA LVV. Свръхекспресията на ARSA при човешки HSPC и при ARSA Tg мишки не е нарушила активирането на други сулфатази, зависими от сулфатазния активатор SUMF-1, не е повлияла на капацитета за пролиферация и диференциация на трансдуцираните клетки и не е предизвикала токсичност или функционално нарушение при ARSA Tg мишки.

Допълнителни изследвания с човешки CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ARSA LVV, приложени на имунодефицитни, мишки с миелоаблация, не показват токсичност, мобилизация на вектори и странична трансдукция на мъжките полови жлези.

Молекулярно проследяване не открива репликационно-компетентен лентивирус (RCL).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диметилсулфоксид
Натриев хлорид
Човешки албумин

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

6 месеца

След размразяване: максимум 2 часа при стайна температура (20 °C—25 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте инфузионния(ите) сак(ове) в металната(ите) касета(и).

Libmeldy трябва да се съхранява в парната фаза на течен азот ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$) и трябва да остане замразен, докато пациентът бъде готов за лечението, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента. Размразен лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 ml инфузионен сак от етилен-винилацетат (EVA), снабден с два спайк порта, в опаковъчна торбичка от EVA, поставен в метална касета.

Libmeldy се изпраща от мястото на производство до мястото на съхранение в лечебния център в криоконтейнер, който може да съдържа няколко метални касети, предназначени за един пациент. Всяка метална касета съдържа един инфузионен сак Libmeldy.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

- Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Libmeldy, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (носене на ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни болести.
- Libmeldy трябва да остане на $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ през цялото време, докато съдържанието на сака не се размрази за инфузия.

Определяне на дозата, която ще се приложи

- Като се вземе предвид информацията относно дозировката, предоставена в точка 4.2, дозата, която трябва да се приложи, и броят инфузионни сакове, които трябва да се използват, трябва да се определят въз основа на общия брой доставени CD34^{+} клетки, указан в информационния лист за партидата (т.е. „доставената доза“, изчислена въз основа на теглото на пациента към момента на събирането на клетките). Дозата Libmeldy, която трябва да се приложи, трябва също да отчита теглото на пациента към момента на лечението и факта, че всеки използван сак трябва да се прилага изцяло.

Подготовка преди приложение

- За един пациент може да има няколко инфузионни сака. Всеки инфузионен сак се предоставя в опаковъчна торбичка, която е поставена в метална касета.
- Всеки опакован инфузионен сак трябва да се съхранява в металната касета в парната фаза на течен азот при $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, до момента на размразяване и инфузия.
- Проверете всички инфузионни сакове и потвърдете, че всеки инфузионен сак е в рамките на срока на годност, като използвате придружаващия информационен лист за партидата.
- Стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) трябва да бъде на разположение за обработване на системата преди инфузията и за промиване на инфузионния сак и системата след инфузията.

Проверка преди размразяване

- Не изваждайте металната касета от криоконтейнера и не размразявайте Libmeldy, докато пациентът не е готов за вливане. Трябва да се координира времето на размразяване на инфузионния(ите) сак(ове), съдържащ(и) Libmeldy и инфузията. Потвърдете предварително времето на инфузията и адаптирайте началото на размразяването, така че лекарственият продукт да е готов за инфузия, когато пациентът е готов.

- Отворете металната касета и проверете торбичката за опаковане и инфузионния сак за нарушаване на целостта преди размразяване. Ако даден инфузионен сак е повреден, следвайте местните указания за боравене с отпадъци от материал от човешки произход и незабавно се свържете с Orchard Therapeutics.
- Преди размразяването на Libmeldy трябва да се провери дали самоличността на пациента съвпада с уникалната информация за пациента, съобщена на етикетите на опаковката и в придружаващия информационен лист за партидата. Libmeldy е предназначен само за автоложна употреба. Не размразявайте и не вливайте Libmeldy, ако информацията за пациента на етикета върху инфузионния сак не съответства на желания пациент.

Размразяване

- След внимателно изваждане от металната касета, размразете инфузионния сак в неговата запечатана опаковъчна торбичка при 37 °C в контролиран уред за размразяване, докато в инфузионния сак не остане видим лед.
- След пълното размразяване сакът трябва да се извади веднага от размразяващото устройство.
- Торбичката за опаковане трябва да се отвори внимателно за да се извади инфузионният сак, който трябва да се съхранява на стайна температура (20 °C—25 °C) до инфузията.
- Внимателно размачкайте инфузионния сак, за да ресуспендирате разтвора. Съдържанието на инфузионния сак трябва да се провери за останали видими клетъчни агрегати. Малките бучки клетъчен материал трябва да се диспергират чрез леко ръчно смесване. Не разклащайте сака.
- Инфузионният сак не трябва да се мие, да се обръща обратно, да се вземат проби от него и/или да се ресуспендира в нова среда преди инфузия.
- Libmeldy не трябва да се облъчва с йонизираща радиация, тъй като облъчването може да доведе до инактивиране на продукта.
- Ако за дозата за лечение на пациента е предоставен повече от един инфузионен сак, следващият сак трябва да се размрази само след като съдържанието на предишния сак е влято напълно.

Приложение

- Libmeldy трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър, съгласно институционалните стандартни процедури за продукти за клетъчна терапия.
- Препоръчителният комплект за приложение се състои от комплект за кръвопреливане, снабден с филтър 200 µm.
- Всеки сак трябва да се влива гравитационно в рамките на 2 часа след размразяването, включително всяко прекъсване по време на инфузията, за да се поддържа максимална жизнеспособност на продукта.
- Максималната скорост на инфузията е 5 ml/kg/h, като съдържанието на всеки сак трябва да се влива приблизително 30 минути.
- Когато е необходим повече от един сак Libmeldy, само един сак от продукта трябва да се влива на час.
- Пациентите, които преди това не са имали експозиция на ДМСО, трябва да се наблюдават внимателно. Жизнените показатели (кръвно налягане, сърдечна честота и кислородна сатурация) и появата на какъвто и да е симптом трябва да се проследяват преди началото на инфузията, по време на инфузията и след инфузията на всеки сак Libmeldy, съгласно указанията на лечебното заведение.
- В края на инфузията промийте цялото количество Libmeldy, останало в инфузионния сак, и цялата система с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да сте сигурни, че възможно най-много клетки се влети на пациента. Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

- При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Libmeldy, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

- Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Libmeldy (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните изисквания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1493/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 21 ноември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

AGC Biologics S.p.A.
Zambon Scientific Park
Via Meucci 3
20091 Bresso (MI)
Италия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AGC Biologics S.p.A.
Zambon Scientific Park
Via Meucci 3
20091 Bresso (MI)
Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Libmeldy във всяка държава членка ПРУ ще съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на програма за обучение и контролирано разпространение.

Програмата за обучение и контролирано разпространение има за цел предоставяне на информация относно безопасната употреба на Libmeldy.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Libmeldy, на всички медицински специалисти и пациенти/полагащи грижи лица, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Libmeldy, е предоставен достъп или са им предоставени следните обучителни пакети:

- Обучителни материали за лекари
- Пакет с информацията за пациента.

Обучителните материали за лекари трябва да съдържат:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководството за медицински специалисти
- Ръководството за работа и начин на приложение.

- **Ръководството за медицински специалисти** трябва да съдържа следните основни елементи:

- Предупреждение, че съществува теоретична възможност лечението с Libmeldy да бъде свързано с риск от инсерционна онкогенеза, потенциално водеща до развитие на злокачествено заболяване. Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на онкогенна трансформация, левкемия или лимфом; те трябва да получат съвети относно симптомите и признаците на левкемия или лимфом и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият някой от симптомите.
- Предупреждение за забавяне на присаждането на тромбоцитите и насоки за действие
- Предупреждение за появата на анти-ARSA антитела и насоки за действие
- Предупреждение относно потенциалния риск от неуспешно присаждане и необходимостта да се наблюдават пациентите
- Информация, че лечението с Libmeldy трябва да се проведе преди заболяването да навлезе в бързопрогресираща фаза
- Информация за проучването LongTERM-MLD и какво ще включва то
- Препоръка относно важните съображения, които да се обсъдят с пациентите и/или полагащите грижи лица относно Libmeldy:
 - Потенциални рискове при лечение с Libmeldy
 - Признаци на злокачествено заболяване като левкемия/лимфом и какви мерки да се предприемат
 - Съдържание на ръководството за пациента и родителя/полагащото грижи лице
 - Необходимостта да се носи сигнална карта на пациента и да се показва на всеки медицински специалист
 - Значението на редовното наблюдение и дългосрочното проследяване.
- Предоставяне на данни за контакт, за да се съобщават всички подозирани нежелани реакции като се включва и индивидуалния партиден номер на лекарствения продукт, който може да се намери в сигналната карта на пациента.

- **Ръководството за работа и начин на приложение за медицински специалисти** трябва да съдържа следните основни елементи:

- Пояснение, че Libmeldy трябва да се прилага в специализиран лечебен център с опит в трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (HSCT)

- Инструкции относно предпазните мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на Libmeldy
- Указания за получаване и съхранение на Libmeldy
- Указания за проверка на Libmeldy преди приложение
- Указания за размразяване на Libmeldy
- Предоставяне на данни за контакт, за да се съобщават на всички подозирани нежелани реакции като се включва и индивидуалния партиден номер на лекарствения продукт, който може да се намери в сигналната карта на пациента.

Пакетът с информацията за пациента трябва да съдържа:

- Листовката
- Ръководството за пациента и родителя/полагащото грижи лице
- Сигналната карта на пациента.

• **Ръководството за пациента и родителя/полагащото грижи лице** трябва да съдържа следните основни послания:

- Предупреждение за наблюдение на пациента за симптоми на левкемия или лимфом и за незабавно свързване с лекаря специалист в случай на симптоми, тъй като съществува малък риск пациентът да развие левкемия или лимфом. По време на рутинните годишни прегледи лекарят ще изследва кръвта на пациента за наличие на признаци на левкемия или лимфом, които ще продължат след лечението.
- Да се обясни необходимостта пациентът или неговият родител/полагащото грижи лице да носят сигналната карта на пациента с цел да се информира всеки медицински специалист, че детето е лекувано с Libmeldy.
- Насоки за значението на редовното наблюдение и за съобщаването на лекаря, лекуващ детето за всички симптоми или опасения.
- Информация относно проучването LongTERM-MLD и целта на проучването.
- Предоставяне на данни за контакт за съобщаване на всяка нежелана реакция или симптом при пациента и какво означава това, че лекарството е обект на допълнително наблюдение (▼).

• **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните основни послания:

- Информация, че пациентът е лекуван с Libmeldy с партиден номер на лекарствения продукт и дата на проведеното лечение, за да се гарантира проследимост съгласно Ръководството относно проследяване на безопасността и ефикасността и управление на риска при лекарствени продукти за модерна терапия (ЕМЕА/149995/2008).
- Данни за контакт с лекуващия лекар.
- Информация за възможността за получаване на фалшиво положителни резултати при определени търговски марки тестове за HIV в резултат от лечението с Libmeldy.
- Информация, че пациентът е лекуван с генна терапия и не трябва да дарява кръв, органи, тъкани или клетки.
- Допълнителна информация относно съобщаването на нежелани реакции и че Libmeldy подлежи на допълнително наблюдение ▼.
- Данни за контакт, където медицински специалист може да получи допълнителна информация.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Libmeldy се предлага на пазара, има система за контрол на достъпа до продукта, която превишава нивото на контрол, гарантиран от рутинните мерки за свеждане на риска до минимум. Преди предписване, произвеждане, отпускане и използване на продукта трябва да бъдат изпълнени следните изисквания:

Libmeldy ще бъде наличен единствено в лечебни центрове, специализирани от ПРУ за гарантиране на проследимостта на клетките на пациента и произвеждания лекарствен продукт между болницата за лечение и мястото на производство. Подборът на лечебните центрове ще се извършва по целесъобразност в сътрудничество с националните здравни органи. На медицинските специалисти ще им бъде осигурена подготовка във връзка с обучителните материали за лекари като част от процеса на специализиране на центъра.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел допълнително охарактеризиране на дългосрочната ефикасност и безопасност на Libmeldy при деца с късна детска или ранна ювенилна форма на МЛД, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проспективно проучване въз основа на данни от регистър, съгласно одобрен протокол.	Междинните доклади трябва да се подават в съответствие с ПУР Окончателен доклад от проучването: март 2046 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И
МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА**

МЕТАЛНА КАСЕТА И ОПАКОВЪЧНА ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmeldy 2-10 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
атидаксаген аутоотемцел (CD34⁺ клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Автоложна популация, обогатена със CD34⁺ клетки, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, експресиращ гена на човешка арилсулфатаза А (ARSA). Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също диметилсулфоксид, човешки албумин и натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

10-20 ml на инфузионен сак

За този пациент вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните сакове и броя на CD34⁺ клетките в сак.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТНА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (20 °C–25 °C)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Съхранявайте инфузионния сак в металната касета, до момента на размразяване и приложение. Не разпечатвайте опаковъчната торбичка, докато продуктът не бъде размразен. След размразяване да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за боравене с отпадъци от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1493/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Собствено име:
Фамилно име:
DOB на пациента:
DIN:
COI ID:
Партида:
Идент. № на сака:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Libmeldy 2— 10×10^6 клетки/ml инфузионна дисперсия
атидарсаген аутоотемцел (CD34⁺ клетки)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Собствено име:
Фамилно име:
Дата на раждане на пациента:
DIN:
COI ID:
Партида:
Идент. № на сака:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10-20 ml клетъчна дисперсия в сак.

За този пациент вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните
сакове и броя на CD34⁺ клетките в сак.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯ ЛИСТ ЗА ПАРТИДАТА (LIS), ПРИЛОЖЕН КЪМ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmeldy 2-10 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Автоложна популация, обогатена със CD34⁺ клетки, която съдържа хемопоестични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, експресиращ гена на човешка арилсулфатаза А (ARSA).

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДОЗА ОТ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОСТАВЕНА(И) ПАРТИДА(И)

В пратката е(са) включена(и) следната(ите) партида(и):

Номер на партида	Идент. № на сака	Обем на инфузионната дисперсия (ml)	Концентрация (x 10 ⁶ клетки/ml)	Общо CD34 ⁺ клетки (x 10 ⁶)	Срок на годност (ДД-МММ-ГГГГ)

Общ брой сакове:

Общ брой на CD34⁺ клетките (x 10⁶):

Доза при доставяне (изчислена въз основа на теглото на пациента в момента на събиране на клетките) е:

_____ × 10⁶ CD34⁺ клетки/kg.

Минималната препоръчителна доза Libmeldy, която трябва да се приложи, е 3 × 10⁶ CD34⁺ клетки/kg.

При клинични проучвания са прилагани дози до 30 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg.

Дозата за вливане трябва да се определи от лекуващия лекар въз основа на общия брой доставени CD34⁺ клетки, теглото на пациента по време на лечението и фактът, че всеки използван сак трябва да се приложи изцяло.

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗАПАЗЕТЕ ТОЗИ ДОКУМЕНТ, ЗА ДА БЪДЕ НА РАЗПОЛОЖЕНИЕ ПРИ ПОДГОТОВКА ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА LIBMELDY

Само за автоложна употреба.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И УПОТРЕБА

Да се съхранява и транспортира замразен ($< -130^{\circ}\text{C}$). Съхранявайте инфузионния сак в металната касета до момента на размразяване и приложение. Не разпечатвайте опаковъчната торбичката, докато продуктът не бъде размразен. След размразяване да не се замразява повторно.

Срок на годност: 6 месеца при температура $< -130^{\circ}\text{C}$. Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (20°C - 25°C).

7. СРОК НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ЗА ПАРТИДАТА ИНФОРМАЦИЯ

Информацията е представена в таблицата в точка 3 по-горе.

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за боравене с отпадъци от човешки произход.

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

SEC:

Собствено име:

Фамилно име:

DOB на пациента:

Тегло при първо събиране на материал (kg):

DIN:

COI ID:

Информация за партидния номер и идентификационния номер на сака е представена в таблицата в точка 3 по-горе.

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Нидерландия

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1493/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента или полагащото грижи лице

Libmeldy 2-10 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия атидарсаген аутотемцел (CD34⁺ клетки)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която може да получи Вашето дете. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди на Вашето дете да се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
 - Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или медицинската сестра на Вашето дете.
 - Лекарят или медицинската сестра на Вашето дете ще Ви предоставят сигнална карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията в нея.
 - Винаги показвайте сигналната карта на пациента при посещение на детето при лекаря или медицинската сестра или ако Вашето дете бъде настанено в болница.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекуващия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Libmeldy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди на Вашето дете да се приложи Libmeldy
3. Как се прилага Libmeldy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Libmeldy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Libmeldy и за какво се използва

Какво представлява Libmeldy

Libmeldy (атидарсаген аутотемцел) е вид лекарство, наречено **генна терапия**. То е приготвено специално за Вашето дете от кръвните му клетки.

За какво се използва Libmeldy

Libmeldy се използва за лечение на сериозно заболяване, наречено метакроматична левкодистрофия (МЛД):

- при деца с „късна детска“ или „ранна ювенилна (младежка)“ форма на заболяването, които все още не са развили никакви признаци или симптоми,
- при деца с „ранна ювенилна (младежка)“ форма на заболяването, които са започнали да развиват симптоми, но чиито симптоми все още не се влошават бързо.

Хората с МЛД имат дефект в гена, който отговаря за получаването на ензим, наречен арилсулфатаза А (ARSA). Това води до натрупване на вещества, наречени *сулфатиди*, в мозъка и нервната система, които причиняват увреждане на нервната система и прогресираща загуба на физически умения, а по-късно и до загуба на умствени способности, и в крайна сметка водещи до смърт.

Как действа Libmeldy

Клетките, наречени *стволови клетки*, се събират от кръвта на Вашето дете. След това се модифицират в лаборатория, за да се вмъкне работещ ген за получаването на ARSA. Когато на Вашето дете се приложи Libmeldy, който се състои от тези модифицирани клетки, клетките ще започнат да произвеждат ARSA, за да разграждат сулфатидите в нервните клетки и други клетки в организма на Вашето дете. Очаква се това да забави напредването на заболяването и да подобри качеството на живот на Вашето дете.

Libmeldy се прилага чрез вливане (*инфузия*) във вена (*интравенозно*). За повече информация относно това, какво се случва преди и по време на лечението, вижте точка 3, *Как се прилага Libmeldy*.

Ако имате някакви въпроси относно действието на Libmeldy или защо това лекарство е предписано на Вашето дете, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди на Вашето дете да бъде приложен Libmeldy

На Вашето дете не трябва да се прилага Libmeldy

- Ако Вашето дете е алергично към атидарсаген аутоотемцел или някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6). Ако смятате, че Вашето дете може да е алергично, попитайте Вашия лекар за съвет.
- Ако преди това Вашето дете е получило генна терапия, съставена от неговите кръвни стволови клетки.
- Ако Вашето дете е алергично към — или ако Вашият лекар смята, че детето Ви ще получи неприемливи нежелани реакции от някоя от съставките на лекарствата, което Вашето дете ще получава преди лечение с Libmeldy (вижте точка 3).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди на детето Ви да бъде приложен Libmeldy.

- Информацията относно лекарствени продукти на основата на клетки, като например Libmeldy, трябва да се съхранява в болницата в продължение на 30 години. Информацията, която ще се съхранява за Вашето дете, ще бъде името и партидният номер на полученото от него лекарство Libmeldy.
- Libmeldy се приготвя от собствените стволови клетки на Вашето дете и трябва да се прилага само на Вашето дете.

Преди лечение с Libmeldy

- Лекарят ще направи оценка на състоянието на Вашето дете, за да се потвърди, че има МЛД, и ще направи оценка на симптомите и ефектите от заболяването преди да се вземе решение дали да се използва Libmeldy. Възможно е при Вашето дете да няма проява на физически признаци на заболяването по време на първоначалната оценка.
Ако МЛД при Вашето дете е прогресирала и се е влошила преди започване на лечението, лекарят може да определи, че заболяването е достигнало „бързо прогресираща фаза“. Ако това се случи, Вашето дете може да не получи полза от лечението и лекарят на Вашето дете може да реши да не прилага Libmeldy.
- Централните венозни катетри са тънки, гъвкави тръбички, които се поставят от лекар в голяма вена за достъп до кръвообращението на Вашето дете. Рисковете при тези системи са свързани с инфекции и образуване на кръвни съсиреци. Лекарят и медицинските сестри ще наблюдават Вашето дете за наличие на усложнения от централния венозен катетър.

- Libmeldy ще се изследва за наличие на микроби, които причиняват инфекции, преди да се приложи на Вашето дете. Рискът от инфекции е малък. Лекарите и медицинските сестри на Вашето дете ще го наблюдават по време на инфузията за признаци на инфекция и при необходимост ще осигурят лечение.
- Лекарят ще направи преглед на щитовидната жлеза на Вашето дете. Щитовидната жлеза е разположена в областта на шията и произвежда хормони, които са важни за подпомагане на нормалната функция на организма. Ако е необходимо, тя ще бъде наблюдавана и след лечението.

След лечение с Libmeldy

- След лечението може да Ви бъде предложено Вашето дете да бъде включено в **проучване за проследяване** за период до 15 години, за да бъдат разбрани по-добре дългосрочните ефекти на Libmeldy.
- Ако Вашето дете се нуждае от кръвопреливане в рамките на първите 3 месеца след получаването на Libmeldy, кръвните продукти трябва да се облъчат с йонизираща радиация преди това. Това означава, че броят на белите кръвни клетки, наречени лимфоцити, се намалява, за да се сведе до минимум рискът от реакция към кръвопреливането. Лекарят ще наблюдава Вашето дете за реакция към кръвопреливането.
- Броят на кръвните клетки при Вашето дете ще бъде нисък за определен период от време след лечението с Libmeldy. Това засяга и кръвните клетки, борещи се с инфекциите, наречени неутрофили, които могат да се измерят с обикновен кръвен тест. Ако броят на неутрофилите при Вашето дете все още е нисък след 60 дни, това може да се приеме за „неуспешно присаждане“. В такъв случай лекарят на Вашето дете може да реши да върне събраните преди това клетки за спасително лечение на Вашето дете (вижте точка 3). В клетките за спасително лечение не е добавен работещият ARSA ген и няма да се произвежда ензимът ARSA.
- След получаване на лекарството за кондициониране Вашето дете може да има намален брой тромбоцити в кръвта. Това означава, че кръвта на Вашето дете може да не се съсирва нормално и Вашето дете може да е предразположено към кръвене за известно време след лечението. Лекарят ще следи броя на тромбоцитите на Вашето дете чрез обикновени кръвни изследвания и ще му предпише лечение, ако е необходимо. Това може да включва трансфузия на тромбоцити, за да се увеличи броят на тромбоцитите.
- Възможно е да възникне метаболитна ацидоза. Това е заболяване, при което нивото на киселина в кръвта се повишава. За това може да има много различни причини, а заболяването се среща по-често при пациенти с МЛД. Симптомите на метаболитна ацидоза включват чувство на задых, учестено дишане, гадене (позиви за повръщане) и повръщане. Лекарят ще следи Вашето дете за признаци и симптоми на метаболитна ацидоза.
- Включването на нов ген в стволовите клетки теоретично може да причини рак на кръвта (левкемия и лимфом). След лечението Вашият лекар ще наблюдава Вашето дете за наличие на признаци на левкемия или лимфом.
- По време на клиничните проучвания някои пациенти образуват антитела към ензима ARSA, наречен анти-ARSA антитела (вижте нежеланите реакции на Libmeldy в точка 4). Това отзвучава самостоятелно или след лечение с подходящо лекарство. Лекарят на Вашето дете ще следи кръвта за наличие на анти-ARSA антитела и ще му назначи лечение, ако е необходимо.

- След като Вашето дете е получило Libmeldy, състоянието му ще бъде наблюдавано чрез редовни кръвни изследвания. Това ще включва измерване на антителата в кръвта, известни като имуноглобулини. Ако нивата им са ниски, Вашето дете може да се нуждае от заместителна терапия с имуноглобулини. Ако е необходимо, лекарят на Вашето дете ще обсъди това с Вас.
- Libmeldy се приготвя като се използват части от човешкия имунодефицитен вирус (HIV), които са изменени така, че да не могат да причинят инфекция. Измененият вирус се използва, за да въведе гена ARSA в стволовите клетки на Вашето дете. Въпреки че това лекарство няма да предаде HIV инфекция на Вашето дете, наличието на Libmeldy в кръвта може да доведе до фалшиво положителен резултат при изследване за HIV при някои търговски марки тестове (т. нар. „изследвания, базирани на PCR“), които разпознават частта от HIV, използвана за производство на Libmeldy. Ако Вашето дете след лечение с Libmeldy при изследване за HIV има положителен резултат, свържете се с лекаря или медицинската сестра на Вашето дете.
- След лечение с Libmeldy Вашето дете няма да може да дарява кръв, органи, тъкани или клетки. Причината е, че Libmeldy е продукт за генна терапия.

Преди на Вашето дете да бъде приложен Libmeldy, лекарят ще

- Провери състоянието на белите дробове, сърцето, бъбреците, черния дроб, както и кръвното налягане на Вашето дете.
- Следи за признаци на инфекция; всяка инфекция ще бъде лекувана преди на Вашето дете да се приложи Libmeldy.
- Прегледа за хепатит В, хепатит С, човешки Т-клетъчен лимфотропен вирус (HTLV), HIV или микоплазмена инфекция.
- Провери дали Вашето дете е ваксинирано през предходните 6 седмици и дали през следващите няколко месеца е планирана друга ваксинация.

Когато лечението с Libmeldy не може да бъде завършено

Преди лечението с Libmeldy, на Вашето дете ще бъде приложено лекарство за кондициониране – т.е. което осигурява отстраняването на клетките от костния му мозък.

Ако Libmeldy не може да се приложи след като Вашето дете е получило лекарство за кондициониране или ако модифицираните стволови клетки не се задържат (*присадят*) в организма на Вашето дете, лекарят може да реши да върне събраните преди това клетки за спасителна терапия обратно на Вашето дете чрез инфузия (вижте също точка 3, *Как се прилага Libmeldy*). В спасителните клетки не е добавен работният ARSA ген и няма да се произвежда ензимът ARSA. За повече подробности, моля, свържете се с лекаря на детето си.

Други лекарства и Libmeldy

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

- Вашето дете не трябва да приема **лекарства за лечение на HIV инфекция** поне един месец преди да му се приложат лекарства за мобилизация, до минимум 7 дни след инфузията на Libmeldy (вижте също точка 3, *Как се създава и прилага Libmeldy*).
- На Вашето дете не трябва да се прилагат ваксини, наречени **живи ваксини**, в продължение на 6 седмици, преди да му се приложи кондициониращото лекарство, за да се подготви за лечение с Libmeldy, нито след лечението, докато имунната система на Вашето дете (защитната система на организма) се възстановява.

Libmeldy съдържа натрий и диметилсулфоксид (ДМСО)

Това лекарство съдържа 35-560 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това количество е еквивалентно на 2-28 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Ако Вашето дете преди това не е имало контакт с ДМСО (вещество, използвано за запазване на замразени клетки), лекарят или медицинската сестра трябва внимателно да наблюдават Вашето дете за поява на реакции по време на и след инфузията и на всеки сак.

3. Как се прилага Libmeldy

Libmeldy трябва да се прилага на Вашето дете от лекар в специализиран лечебен център и се прилага само веднъж.

Кога	Какво се случва	Защо
Около 2 месеца преди инфузията на Libmeldy	Прилага се лекарство за мобилизация	За преминаване на кръвни стволови клетки от костния мозък на Вашето дете в кръвообращението.
Около 2 месеца преди инфузията на Libmeldy	Събира се кръв	За получаване на Libmeldy и за да послужи за заместване на клетки, ако е необходимо.
5 дни преди инфузия на Libmeldy	Прилага се лекарство за кондициониране за 3-4 дни в болница	За да се подготви костният мозък на Вашето дете за лечението като се унищожат клетките в костния мозък, така че те да могат да бъдат заменени с модифицираните клетки в Libmeldy.
15-30 минути преди инфузия на Libmeldy	Може да се даде лекарство, наречено антихистаминово средство	За да се предотврати алергична реакция към инфузията.
Начало на лечението с Libmeldy	Libmeldy се прилага чрез вливане (инфузия) във вена. Това ще се случи в болница и ще продължи около 30 минути за всеки инфузионен сак. Броят на саковете ще се различава при всеки пациент.	За да добавят стволови клетки, съдържащи гена ARSA, в костния мозък на Вашето дете.
След лечение с Libmeldy	Вашето дете ще остане в болницата за около 4-12 седмици,	За да се възстанови и проследява състоянието му, да се провери дали лечението е успешно и да се предостави помощ, ако има нежелани реакции, докато лекарят не се увери, че е безопасно детето Ви да напусне болницата.

Други лекарства, които трябва да се приложат на Вашето дете преди Libmeldy

На Вашето дете могат да се прилагат лекарства, известни като **лекарство за мобилизация** и **лекарство за кондициониране** (вижте. точка 4 за повече информация относно възможните нежелани реакции на тези лекарства).

Тъй като Libmeldy се получава от собствените стволови клетки на Вашето дете, кръвта на Вашето дете ще бъде взета от вена и събрана за приготвяне на лекарството около 2 месеца преди лечението.

- Вашето дете първо ще получи лекарство за мобилизация, което осигурява преминаването на кръвните стволови клетки от костния мозък в кръвния ток.
- След това кръвните стволови клетки могат да бъдат събрани от машина, която разделя кръвните компоненти (*машина за афереза*). Това може да отнеме повече от 1 ден, за да се съберат достатъчно кръвни стволови клетки за получаването на Libmeldy.

Стволовите клетки, събрани от кръвта ще бъдат разделени на:

- **Проба за лечение**, която ще бъде изпратена, за да се получи Libmeldy, чрез въвеждане на работещо копие на гена ARSA в стволовите клетки в пробата.
- **Резервна проба**, която ще бъде замразена и съхранявана, за да бъдат приложени на Вашето дете заместващи стволови клетки, ако Libmeldy не може да се приложи или не дава резултат (вж. „Когато лечението с Libmeldy не може да бъде завършено“ в точка 2). Трябва да се отбележи, че резервните клетки алтернативно могат да бъдат събрани от костния мозък на детето Ви. В такъв случай на Вашето дете ще бъде дадено лекарство, за да го отпусне и предотврати болката или за да го упои преди процедурата. Лекарят ще вземе костен мозък от детето Ви с помощта на специална спринцовка.

Как се прилага Libmeldy на Вашето дете

- Libmeldy ще се прилага на Вашето дете в специализиран лечебен център, от лекари, обучени да използват този вид лекарство.
- Лекарите ще се уверят, че всички инфузионни сакове с Libmeldy са идентифицирани като произведени от собствената проба на Вашето дете.
- Лечението с Libmeldy е еднократно. То няма да бъде прилагано на Вашето дете отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции са свързани с лекарството за кондициониране, използвано за подготовка на костния мозък на Вашето дете за лечение с Libmeldy.

Консултирайте се с лекаря на Вашето дете относно нежеланите реакции на лекарството за кондициониране. Можете да прочетете също листовката на това лекарство.

Нежелани реакции при кондициониращото лекарство

➔ **Незабавно уведомете лекаря или медицинската сестра**, ако Вашето дете получи някоя от следните нежелани реакции след приложението на лекарството за кондициониране. Обикновено те се проявяват между първите няколко дни и няколко седмици след приложението на лекарството за кондициониране, но могат да се развият и много по-късно.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кръвни изследвания, които показват ниско ниво на белите кръвни клетки със или без повишена температура
- рани на устата, възпаление на устната кухина
- гадене (*повръщане*)
- увеличен черен дроб
- загуба на функция или намалена функция на яйчниците

Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- вирусни и бактериални инфекции
- белодробна инфекция (*пневмония*)
- хрема
- тежък имунен отговор при инфекция
- малък брой червени кръвни клетки (*анемия*) или бели кръвни клетки
- необичайно кървене или кръвонасядане – може да се дължи на ниско ниво на тромбоцитите, намаляващо способността на кръвта да се съсирва
- метаболитна ацидоза, състояние, при което нивата на киселина в кръвта са високи
- излишък на течност в тялото
- проблеми със съня
- главоболие
- инфекция на органите, участващи в отделянето на урината (напр. пикочния мехур и пикочните пътища)
- кръвотечение от носа
- болки в устата и гърлото
- събиране на течност в корема
- диария
- кървене в стомашно-чревния тракт
- позиви за повръщане (*гадене*)
- запек
- лошо храносмилане
- повишаване на чернодробните ензими (трансаминази и аминотрансферази), наблюдавани в кръвните изследвания
- понижаване на стойностите на чернодробен ензим (албумин), наблюдавано в кръвните изследвания
- болка в дясната горна част на корема под ребрата, пожълтяване на очите или кожата, бързо наддаване на тегло, подуване на ръцете, краката и корема и затруднено дишане. Това може да са признаци на сериозно чернодробно заболяване, наречено *венооклузивна болест*
- лющене на кожата
- дерматит от пелени
- сърбеж по кожата
- кожно възпаление
- болки в гърба
- болка в костите
- болки в ставите
- намалено образуване на урина
- треска
- възпаление на храносмилателния тракт
- положителен тест за *Aspergillus* (белодробно заболяване, причинено от гъбички)

Нежелани реакции от страна на Libmeldy

Следните нежелани реакции са наблюдавани при Libmeldy.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- положителен тест за антитела срещу ARSA. Антителата са естествената защита на организма срещу всичко, което тялото смята за чуждо.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекуващия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Libmeldy

Следната информация е предназначена само за лекари.

Тъй като това лекарство се прилага в болница, болницата е отговорна за правилното съхранение на лекарството преди и по време на неговата употреба, както и за правилното му изхвърляне.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху вторичната опаковка и етикетите на инфузионните сакове.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че инфузионният сак е повреден или от него изтича течност.

Да се съхранява при температура $< -130^{\circ}\text{C}$ за период до 6 месеца. Не размразявайте продукта, докато не дойде време да го използвате. След размразяване да се съхранява на стайна температура (20°C - 25°C) и да се използва в рамките на 2 часа. Да не се замразява повторно.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки клетки. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с материали от човешки произход.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Libmeldy

- Активното вещество на Libmeldy се състои от собствените стволови клетки на Вашето дете, които съдържат работни копия от ARSA гена. Концентрацията на едни сак е $2 \cdot 10^6$ клетки на милилитър.
- Другите съставки са разтвор, използван за запазване на замразените клетки и натриев хлорид (вижте. точка 2; *Libmeldy съдържа натрий*).

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки.

Как изглежда Libmeldy и какво съдържа опаковката

Libmeldy е бистра до леко мътна, безцветна до жълта или розова дисперсия от клетки, която се доставя в един или повече прозрачни инфузионни сакове, всеки от които е опакован в торбичка, поставена в затворен метален контейнер.

Името и датата на раждане на детето Ви, както и кодираната информация, идентифицираща детето Ви като пациент, се отпечатват върху всеки инфузионен сак и всеки метален контейнер.

Притежател на разрешението за употреба

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Нидерландия

Производител

AGC Biologics S.p.A.
Zambon Scientific Park
Via Meucci 3
20091 Bresso (MI)
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура, преди да приложите Libmeldy.

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

- Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Libmeldy, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (носене на ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни болести.
- Libmeldy трябва да се съхранява при $< -130^{\circ}\text{C}$ през цялото време, докато съдържанието на сака не се размрази за инфузия.

Определяне на дозата, която ще се приложи

- Дозата, която трябва да се приложи, и броят инфузионни сакове с Libmeldy, които трябва да се използват, трябва да се определят въз основа на общия брой доставени CD34^{+} клетки, указан в информационния лист за партидата (т.е. „доставената доза“, изчислена въз основа на теглото на пациента в момента на събирането на клетките). Дозата Libmeldy, която трябва да се приложи, трябва също да отчита теглото на пациента по време на лечението и факта, че използваният сак трябва да се прилага изцяло.

Подготовка преди приложение

- За един пациент може да има няколко инфузионни сака. Всеки инфузионен сак се предоставя в опаковъчна торбичка, която е поставена в метална касета.
- Всеки опакован инфузионен сак трябва да се съхранява в металната касета в парната фаза на течен азот при $< -130^{\circ}\text{C}$, до момента на размразяване и инфузия.
- Проверете всички инфузионни сакове и потвърдете, че всеки инфузионен сак е в рамките на срока на годност, като използвате придружаващия информационен лист за партидата.
- Стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) трябва да бъде на разположение за обработване на системата преди инфузията и за промиване на инфузионния сак и системата след инфузията.

Проверка преди размразяване

- Не изваждайте металната касета от криоконтейнера и не размразявайте Libmeldy, докато пациентът не е готов за вливане. Трябва да се координира времето на размразяване на инфузионния(ите) сак(ове), съдържащ(и) Libmeldy и инфузията. Потвърдете предварително времето на инфузията и адаптирайте началото на размразяването, така че лекарственият продукт да е готов за инфузия, когато пациентът е готов.
- Отворете металната касета и проверете торбичката за опаковане и инфузионния сак за нарушаване на целостта преди размразяване. Ако даден инфузионен сак е повреден, следвайте местните указания за боравене с отпадъци от материал от човешки произход и незабавно се свържете с Orchard Therapeutics.
- Преди размразяването на Libmeldy трябва да се провери дали самоличността на пациента съвпада с уникалната информация за пациента, съобщена на етикетите на опаковката и в придружаващия информационен лист за партидата. Libmeldy е предназначен само за автоложна употреба. Не размразявайте и не вливайте Libmeldy, ако информацията за пациента на етикета върху инфузионния сак не съответства на желания пациент.

Размразяване

- След внимателно изваждане от металната касета, размразете инфузионния сак в неговата запечатана опаковъчна торбичка при 37°C в контролиран уред за размразяване, докато в инфузионния сак не остане видим лед.
- След пълното размразяване сакът трябва да се извади веднага от размразяващото устройство.
- Торбичката за опаковане трябва да се отвори внимателно за да се извади инфузионният сак, който трябва да се съхранява на стайна температура (20°C — 25°C) до инфузията.
- Внимателно размачкайте инфузионния сак, за да ресуспендирате разтвора. Съдържанието на инфузионния сак трябва да се провери за останали видими клетъчни агрегати. Малките бучки клетъчен материал трябва да се диспергират чрез леко ръчно смесване. Не разклащайте сака.
- Инфузионният сак не трябва да се мие, да се обръща обратно, да се вземат проби от него и/или да се ресуспендира в нова среда преди инфузия.
- Libmeldy не трябва да се облъчва с йонизираща радиация, тъй като облъчването може да доведе до инактивиране на продукта.
- Ако за дозата за лечение на пациента е предоставен повече от един инфузионен сак, следващият сак трябва да се размрази само след като съдържанието на предишния сак е влято напълно.

Приложение

- Libmeldy трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър, съгласно институционалните стандартни процедури за продукти за клетъчна терапия.
- Препоръчителният комплект за приложение се състои от комплект за кръвопреливане, снабден с филтър $200\ \mu\text{m}$.

- Всеки сак трябва да се влива гравитационно в рамките на 2 часа след размразяването, включително всяко прекъсване по време на инфузията, за да се поддържа максимална жизнеспособност на продукта.
- Максималната скорост на инфузията е 5 ml/kg/h, като съдържанието на всеки сак трябва да се влива приблизително 30 минути.
- Когато е необходим повече от един сак Libmeldy, само един сак от продукта трябва да се влива на час.
- Пациентите, които преди това не са имали експозиция на ДМСО, трябва да се наблюдават внимателно. Жизнените показатели (кръвно налягане, сърдечна честота и кислородна сатурация) и появата на какъвто и да е симптом трябва да се проследяват преди началото на инфузията, по време на инфузията и след инфузията на всеки сак Libmeldy, съгласно указанията на лечебното заведение.
- В края на инфузията промийте цялото количество Libmeldy, останало в инфузионния сак, и цялата система с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да сте сигурни, че възможно най-много клетки са влети на пациента. Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента. ДМСО

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

- При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Libmeldy, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

- Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Libmeldy (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните насоки за работа с материали от човешки произход.