

**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— $10 \times 10^6$  клетки/ml инфузионна дисперсия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### 2.1 Общо описание

Libmeldy (атидарсаген аутоотемцел) е генна терапия, съдържаща автоложна, обогатена със  $CD34^+$  клетки популация, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, кодиращ гена на човешка арилсулфатаза А (ARSA).

### 2.2 Качествен и количествен състав

Лекарственият продукт се състои от един или повече инфузионни сакове, съдържащи дисперсия с  $2-10 \times 10^6$  клетки/ml, суспендирани в разтвор за криоконсервиране. Всеки инфузионен сак съдържа 10 до 20 ml Libmeldy.

Тъй като общият брой на клетките и концентрацията на  $CD34^+$  клетки се различават при индивидуалните партии на пациентите, количествената информация относно количеството на активното вещество в дозова единица (концентрация на всички жизнеспособни клетки), обема на дисперсията и общия брой  $CD34^+$  клетки в сак, както и доставената доза от лекарствения продукт са предоставени в информационния лист за партидата. Информационният лист за партидата е включен с криоконтейнера, използван за транспортиране на Libmeldy.

### 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 метахроматична левкодистрофия (metachromatic leukodystrophy, МЛД), характеризираща се с биалелни мутации в гена за арилсулфатаза А (ARSA), които водят до понижаване на ензимната активност на ARSA:

- при деца с късна детска или ранна ювенилна форми без клинични прояви на заболяването;

- при деца с ранна ювенилна форма с ранни клинични прояви на заболяването, 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 с опит в трансплантацията на хемопоетични стволови клетки (HSCT).

Очаква се от пациентите да се включат и да бъдат проследявани в дългосрочно проследяващо проучване за по-добро разбиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на Libmeldy.

### Дозировка

Дозата Libmeldy, която трябва да се приложи, се определя въз основа на теглото на пациента към момента на инфузията.

Минималната препоръчителна доза Libmeldy е  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg. При клинични проучвания са прилагани дози до  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg.

Максималният обем Libmeldy, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента (вж. точка 4.4 и точка 6.6).

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

### *Събиране на костен мозък или мобилизация на периферна кръв и афереза*

Автоложните CD34<sup>+</sup> клетки се изолират от събрания костен мозък (bone marrow, BM) или от мобилизирана периферна кръв (mobilised peripheral blood, mPB). В случай че CD34<sup>+</sup> клетките се изолират от mPB, процедурата(ите) по афереза ще се извърши(ат) след мобилизацията на периферна кръв.

Решението да се използват BM или mPB като изходен материал за изолиране на CD34<sup>+</sup> клетките е по преценка на лекуващия лекар, като се вземат предвид възрастта и теглото на пациента, клиничното състояние и пригодността на венозния достъп.

Като цяло mPB е предпочитаният източник на клетки за производството на Libmeldy, тъй като е по-малко инвазивен за пациента.

BM обаче ще бъде избраният клетъчен източник при бебета и деца с телесно тегло под 7 kg, при противопоказание за използване на фактори на растежа/мобилизираци агенти и когато венозният достъп се счита за неподходящ за поставяне на катетър за афереза.

В зависимост от изходния клетъчен материал пациентът трябва да може да даде минимум  $8-10 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg, необходими за производството на Libmeldy (вж. таблица 1).

Ако CD34<sup>+</sup> клетките се изолират от BM, по възможност минималното количество CD34<sup>+</sup> клетки трябва да се събере в една процедура за събиране на BM. Преди тази процедура обикновено се използва първоначален костномозъчен аспират, за да се направи пробно преброяване на клетки, което позволява да се изчисли общият обем BM, който ще е необходим за получаване на достатъчен брой клетки за производството на лекарствения продукт (вж. точка 5.1).

Ако CD34<sup>+</sup> клетките се изолират от mPB, минималното количество на CD34<sup>+</sup> клетките може да се постигне чрез един или повече цикъла на афереза.

**Таблица 1**      **Количество на CD34<sup>+</sup> клетките, необходими за производството на Libmeldy, в зависимост от клетъчния източник (броят на клетките, изразен като  $10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg)**

Клетъчен източник	Минимален брой	Оптимален диапазон
BM	10	20—40
mPB	8	20—30

Ако след производството на лекарствения продукт не се постигне минималната доза Libmeldy от  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg, пациентът може да бъде подложен на допълнително събиране на костен мозък или на нов 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 хемопоеетични стволови и прогениторни клетки (HSPC), съдържащи най-малко  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> 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 по време на събирането на ВМ или mPB аферезата и трябва да бъдат криоконсервирани в съответствие с институционална процедура преди миелоаблативно кондициониране.

#### *Мобилизация на периферна кръв*

Когато се взема решение за използване на mPB като изходен материал, се изисква от пациентите да преминат на HSPC мобилизация със гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) с или без плериксафор, последвана от афереза, за получаване на CD34<sup>+</sup> стволови клетки за производството на лекарствения продукт (вж. точка 5.1 за описание на схемата на мобилизация, използвана в клинични проучвания).

#### *Препоръчано кондициониране преди лечението*

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<sup>+</sup> 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 алергична реакция към 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 > 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 (вж. точка 6.6 за пълна информация относно процеса на приложение).

#### *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.

За указания относно подготовката, случайната експозиция и изхвърляне на Libmeldy вижте точка 6.6.

#### *Подготовка за инфузията*

Преди инфузията на Libmeldy трябва да се потвърди, че самоличността на пациента отговаря на важната уникална информация за пациента на етикетите на инфузионния(те) сак(ове) и придружаващия информационен лист за партидата.

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*

Приложете продукта 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).

### **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.

##### Автоложна употреба

Libmeldy е предназначен единствено за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Не вливайте Libmeldy, ако информацията върху етикетите на продукта и информационния лист за партидата не отговарят 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 пациентите.

Преди започването на събирането на клетки лекуващият лекар трябва да се увери, че пациентът не се е влошил клинично. След това, 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 миелоаблативното 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.

##### Свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

Известно е, че диметилсулфоксид (ДМСО), едно от помощните вещества на Libmeldy, може да причини анафилактични реакции след парентерално приложение. 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, приблизително веднъж на десет минути по време на инфузията и на всеки час в продължение на 3 часа след инфузията.

Когато е необходим повече от един сак Libmeldy, трябва да се гарантира преди инфузията, че обеят на лекарствения продукт, който трябва да се влива, съответства на препоръчителния лимит за ДМСО, т.е. общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане < 1 % от изчисления плазмен обем на пациента. Поради това максималният обем Libmeldy, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента (вж. точка 6.6). Също така, когато е необходим повече от един сак Libmeldy, само един сак от лекарствения продукт трябва да се влива на час.

### 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ l] и продължителна тромбоцитопения за период от няколко седмици след миелоаблативно кондициониране и инфузия на Libmeldy. В клинични проучвания обикновено се наблюдава хематологично възстановяване след кондициониране с бусулфан от четири до пет седмици от деня на инфузията на Libmeldy. В клиничното проучване с криоконсервираната (търговска) лекарствена форма присаждането на неутрофили настъпва след средно (минимално, максимално) 36,5 (31—40) дни след генна терапия. Поради това пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на цитопения в продължение на най-малко 6 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 шест до седем 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  $\geq 20 \times 10^9/l$ , получени в различни дни 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).

По време на клиничното разработване 4/35 пациенти (11,4 %) съобщават за забавено присаждане на тромбоцити (средно: 73,5 дни, диапазон 65—109 дни), което не е свързано с повишена честота на кръвене. Като част от стандартната грижа/профилактика всички пациенти в интегрирания набор за безопасност (N=29) 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.

#### Предаване на инфекциозен агент

Въпреки че Libmeldy се изследва за стерилност и микоплазма при освобождаване, съществува малък риск от предаване на инфекциозни агенти. Затова 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.

#### 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

По време на клиничното разработване при 5 пациенти са докладвани анти-ARSA антитела (anti-ARSA antibodies, AAA). Титрите като цяло са ниски и отзвучават спонтанно или след лечение с ритуксимаб (вж. точка 4.8). Не са наблюдавани ефекти върху клиничната ефикасност или резултатите за безопасност.

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 или събиране на костен мозък, 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 и/или събирането на костен мозък 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 уестърн блот тест и изследване на вирусния товар 6 месеца след експозицията.



## Повлияване на изследването за HIV

Съществува вероятност пациентите, които са приемали Libmeldy, да бъдат положителни за HIV чрез изследване с полимеразно-верижна реакция (PCR), което се дължи на въвеждане на LVV провирус, което води до фалшиво положителен тест за HIV. Поради това пациентите, които са получили Libmeldy, не трябва да бъдат скринирани за HIV инфекция чрез използване на анализ, базиран на PCR.

## Даряване на кръв, орган, тъкани и клетки

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

## 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/събирането на костен мозък и кондиционирането. Всички кръвни продукти, които се изискват през първите 3 месеца след инфузията на Libmeldy, трябва да бъдат облъчени.

## 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**

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

Пациентите не трябва да приемат антиретровирусни лекарствени продукти, като се започне най-малко един месец преди мобилизацията и/или събирането на костен мозък 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. Ваксинирането с живи вирусни ваксини не се препоръчва по време на 6 седмици преди началото на миелоаблативното кондициониране 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 направете 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**

Libmeldy не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Трябва да се вземе предвид ефектът от средствата за мобилизация и средствата за миелоаблативно кондициониране върху способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Libmeldy е оценена при 35 пациенти с МЛД.

Медианата на продължителността на проследяването в интегрирания набор от данни за безопасност, включващ 29 пациенти, лекувани с прясно приготвената (проучваната) лекарствена форма, е 4,51 години (диапазон: 0,64 до 8,85 години). При трима пациенти е настъпила смърт и общо 26 пациента остават във фазата на проследяване.

Медианата на продължителността на проследяването при 6-те пациента, лекувани с криоконсервираната (търговска) лекарствена форма, е 0,87 години (диапазон: 0,0 до 1,47 години). Всички те остават във фазата на проследяване (вж. точка 5.1).

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 събиране на костен мозък или 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 системно-органен клас на MedDRA и по честота. Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

**Таблица 2**                      **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 3**                      **Нежелани реакции, потенциално свързани с миелоаблативното кондициониране\***

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации		Цитомегаловирусна виремия, пневмония, стафилококова инфекция, инфекция на пикочните пътища, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения, неутропения	Анемия, тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Метаболитна ацидоза	Претоварване с течности
Психични нарушения		Безсъние

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система		Главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис, орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит, повръщане	Асцит, диария, гастроинтестинална хеморагия, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Хепатомегалия, венооклузивна чернодробна болест	Хипертрансаминаземия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Лющене на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		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
Изследвания		Повишени стойности на аланинаминотрансфераза, повишени стойности на аспартат аминотрансфераза, положителен тест за <i>Aspergillus</i>

\* Въз основа на 29 пациенти, които са претърпели миелоаблативно кондициониране от бусулфан в интегрирания набор от данни.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Наличие на анти-ARSA антитела*

При пет от 35 пациенти резултатите от изследвания за анти-ARSA антитела (AAA) в различни времеви точки след лечението са положителни и са имали събитието „Положителен тест за антитела / Наличие на антитела срещу арилсулфатаза А“, докладвано от изследователя. Титрите на антителата като цяло са ниски и са отзвучали спонтанно или след кратък курс с ритуксимаб.

При всички пациенти с положителни резултати от теста за AAA не са наблюдавани отрицателни ефекти в активността на ARSA на клетъчни субпопулации на периферна кръв или костен мозък след лечението, нито в активността на ARSA в цереброспиналната течност. Пациентите, лекувани с Libmeldy, трябва да се наблюдават редовно за AAA (вж. точка 4.4).

##### *Събиране на костен мозък и мобилизация на периферна кръв и афереза*

По време на клиничните проучвания профилът на безопасност на събиране на ВМ и мобилизация/афереза е съответствал на известната безопасност и поносимост към двете процедури и към КХП на мобилизиращите агенти (G-CSF и плериксафор).

Не са докладвани сериозни нежелани събития като потенциално свързани със събирането на ВМ в диапазона на събираните обеми ВМ (средният обем е бил 35,5 ml/kg; диапазон: 15,1—56,4 ml/kg). При интегрирания набор за безопасност (N=29) един пациент е изпитал болка в костите, която е определена като нежелано събитие степен 2 и се счита за свързана с процедурата за събиране на ВМ, но не е свързана със събирания обем.

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<sup>+</sup> хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC). Автоложните CD34<sup>+</sup> HSPC се събират от материал от костния мозък на пациента (BM) или 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 хемопоеичния 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, както и 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

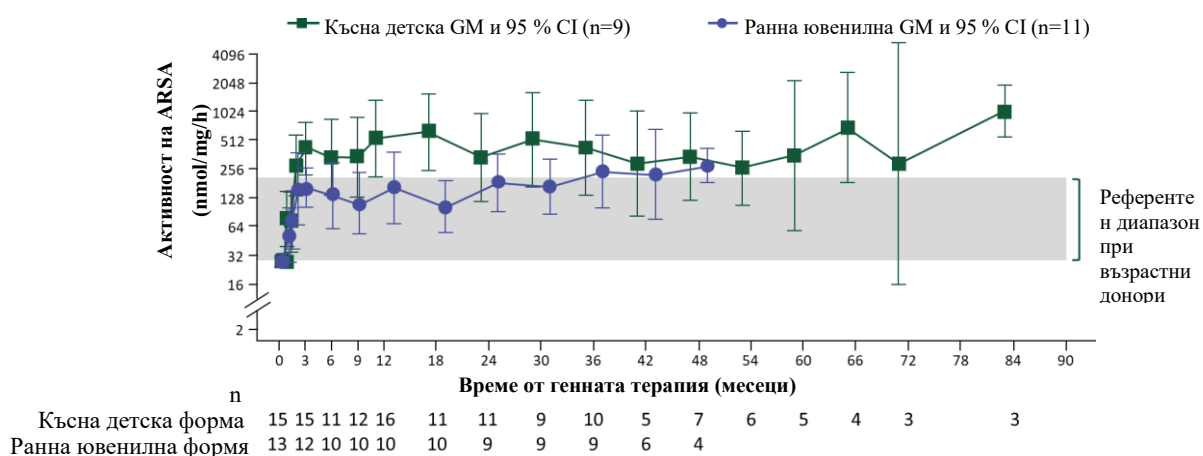
При всички оценени пациенти се наблюдава трайно и стабилно периферно присаждане на генетично модифицирани клетки от първия месец след прилагането на Libmeldy. Освен това в CD34<sup>+</sup> клетките, изолирани от костния мозък, се наблюдава устойчив брой на векторните копия (VCC) по време на периода на проследяване. Тези биологични 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 делът на колониите, получени от BM, с LVV геном (% LV<sup>+</sup>) в общата лекувана популация е 54,8% (диапазон: от 20,0 % до 100 %, [N=23]). Делът на

колониите, получени от ВМ, приютяващи генома на LVV (% LV+) през 5-та година е 45,0 % (диапазон: от 18,8 % до 90,6 % [n= 6, 4 пациенти с късна детска форма (LI) и 2 с ранна ювенилна форма (EJ)]), което показва стабилно присаждане с течение на времето в лекуваната популация.

При всички лекувани пациенти с МЛД е наблюдавано възстановяване на активността на ARSA в хемопоеичната система, с прогресивно възстановяване на нивата на ARSA в мононуклеарните клетки от периферна кръв (PBMC), които достигат 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), по подвид заболяване (интегриран набор от данни за ефикасност; N=29)**



Бележка: Стойности <LLQ се приписват на LLQ. LLQ е 25,79 nmol/mg/h. Представени са GM и 95 % CI, когато има поне трима пациенти с налични данни. ARSA: арилсулфатаза А; CI: доверителен интервал; GM: средна геометрична стойност; LLQ: долна граница на количествено определяне; PBMC: мононуклеарни клетки в периферна кръв.

Активността на ARSA е измерена също в гръбначномозъчната течност (CSF) като сурогатен компартимент на метаболитна корекция в мозъка. Активността на ARSA в CSF преминава от неоткриваема на изходно ниво до откриваема при всички оценени пациенти до 6-ия месец след лечението и достига референтния диапазон на година 1 след лечението. След това централното възстановяване на ензимната активност на ARSA остава стабилно в референтния диапазон.

### Клинична ефикасност

Клиничната ефикасност се основава на интегриран анализ на резултатите от 29 пациенти с МЛД с ранно начало, лекувани с Libmeldy, приготвен като пряко приготвена (некриоконсервирана) лекарствена форма. Тези резултати са получени при двадесет (20) пациенти, лекувани в проучването за разрешаване за употреба (Проучване 201222 — открито, нерандомизирано еднорамно клинично изпитване за безопасност и ефикасност) със средна продължителност на проследяване след лечението 4,0 години (диапазон: 0,6 до 7,5 години) и девет (9) пациенти, лекувани в рамките на 3 програми за разширен достъп с медиана на проследяване 1,5 години (диапазон: 0,99 години до 2,72 години). В допълнение по-долу са обобщени първоначалните резултати при 9 пациенти, лекувани в по-нататъшно проучване с търговската (криоконсервирана) лекарствена форма на Libmeldy (проучване 205756).

Спектърът на заболяването МЛД може да се прояви в различни клинични форми, главно въз основа на възрастта на поява на първите симптоми на заболяването. Пресимптомни пациенти с МЛД с късна детска (LI) или ранна ювенилна (EJ) форма и EJ пациенти с МЛД с ранни

симптоми, с биалелни мутации в гена на ARSA, водещи до намаляване на ензимната активност на ARSA, са включени в клиничното разработване 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*

Формите на МЛД (варианти) 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)  $\leq 30$  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)  $\geq 70$  и способност за самостоятелно ходене за  $\geq 10$  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 оценката на GMFC-МЛД на пациента е  $\leq 1$ , и
- ако когнитивната функция на пациента не е започнала да намалява, което означава, че IQ на пациента е  $\geq 85$ .

Към момента на включване в клиничните проучвания от 29-те пациенти с МЛД с ранно начало, 20 са били пресимптомни и 9 са били с ранни симптоми, 16 са имали диагноза LI МЛД и 13 са имали диагноза EJ МЛД. Всички LI пациенти, включени в проучването, и някои EJ 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 4**    **Обобщение на демографските характеристики по симптоматичен статус към момента на генната терапия и по подтип на заболяването (интегриран набор от данни за ефикасност)**

	Пресимптомни пациенти		Пациенти с ранни симптоми	
	Подгрупа с късна детска форма (N=15)	Подгрупа с ранна ювенилна форма (N=5)	Подгрупа с късна детска форма (N=1)	Подгрупа с ранна ювенилна форма (N=8)
<b>Пол, n (%)</b>				
Женски	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Мъжки	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Възраст към момента на генната терапия, в месеци</b>				
Медиана	13,1	48,9	23,3	77,9
Мин.	7,6	11,4	23,3	38,8
Макс.	17,8	66,8	23,3	139,9

#### *Вземане на материал от костен мозък*

По време на клиничното разработване обемът на взетия материал от ВМ е коригиран за всеки пациент. Средният обем на взетия материал от ВМ е 35 ml/kg (диапазон 15—56 ml/kg), без свързани събития по отношение на безопасността.

#### *Мобилизация и афереза*

По време на клиничното развитие при всички (десет) пациенти, за които е взето решение да се използва mPB като изходен материал, е прилаган G-CSF (10—12,5 µg/kg/ден) за мобилизация на CD34<sup>+</sup> клетки преди процедурата на афереза. В ден 3 на приложението на G-CSF се започва приложение на допълнително мобилизиращо средство, плериксафор, веднъж дневно (0,24 mg/kg подкожно), ако е клинично показано в зависимост от белите кръвни клетки и броя CD34<sup>+</sup> клетки в периферната кръв на пациента. Аферезата е извършена веднага след достигането на подходящо ниво на броя на CD34<sup>+</sup> клетките съгласно стандартните процедури.

Ако таргетният брой на събраните CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> клетки за производство на Libmeldy (8 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клетки/kg) е събран с 1 цикъл на мобилизация и 1 или 2 аферези.

#### *Кондициониране преди лечението*

Всички пациенти са получавали кондициониране с бусульфид за системно приложение преди лечението с Libmeldy.

Тринадесет пациенти (45 %) са лекувани с режим на субмиелоаблативно кондициониране (SMAC), определен като таргетна кумулативна AUC 67,200  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ . Шестнадесет пациенти (55 %) са лекувани с миелоаблативен (MAC) режим на кондициониране, дефиниран като таргетна кумулативна AUC 85,000  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ .

За SMAC режима на кондициониране пациентите са получавали общо 14 дози бусулфан (според теглото на пациента), като 2-часова i.v. 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 4800  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$  на таргетната доза (диапазон: 4200 до 5600  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ), което отговаря на очаквана обща кумулативна AUC 67 200  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$  (диапазон 58 800 до 78 400  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ). Средната кумулативна AUC при пациенти, които са получавали SMAC режим, е по-висока от очакваното, но остава в таргетния диапазон (средна геометрична 71 923,53 [95 % CI: 68 751,04, 75 242,41]).

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  $\leq 1$  година; 120  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{доза}$ , ако е  $> 1$  година) за общо 4 дози, прилагани като 3-часова i.v. 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 обща кумулативна AUC 85 000  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$  (диапазон: 76 500 до 93 500  $\mu\text{g}^*\text{h/l}$ ).

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 РВМС и мононуклеарните клетки, получени от ВМ). Освен това е доказано, че профилите на безопасност на двата режима са сравними.

Следователно 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.

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.

#### *Прилагане на Libmeldy*

Всички пациенти (N=29) са получили лекарствения продукт със средна (мин., макс.) клетъчна доза 10,81 x 10<sup>6</sup> (4,2, 25,9) CD34<sup>+</sup> клетки/kg като интравенозна инфузия.

#### *Интегрирани резултати за ефикасност (N=29)*

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 естествения ход на заболяването TIGET [NHx]), оценено на година 2 след лечението (вж. таблица 5) и
- Активност на ARSA: Значително ( $\geq 2$  SD) увеличение на остатъчната активност на ARSA в сравнение със стойностите преди лечението, измерено в мононуклеарните клетки от периферна кръв (РВМС) на година 2 след лечението (вж. Фармакодинамични ефекти, фигура 1 и таблица 6).



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 5). При използване на модел ANCOVA, коригиран за възрастта, при оценката на GMFM и лечението, средната разлика между лекуваните пресимптомни LI пациенти и съответстващи по възраст нелекувани LI пациенти от проучването NHx е 71,0 % на година 2 и 79,8 % на година 3. По същия начин средната разлика между лекуваните пресимптомни EJ пациенти и съответстващи по възраст нелекувани EJ пациенти е 52,4 % на година 2 и 74,9 % на година 3. Тези разлики в лечението са статистически значими ( $p < 0,008$ ) в полза на Libmeldy. Макар и да не е статистически значима, се забелязва и ясна разлика в общия скор за GMFM между лекувани EJ пациенти с ранни симптоми и съответстващи по възраст нелекувани EJ пациенти (28,7 % на година 2;  $p = 0,350$  и 43,9 % на година 3;  $p = 0,054$ ).

**Таблица 5**    **Общ скор за GMFM (%) на година 2 и година 3 при пресимптомни пациенти и пациенти с ранни симптоми (късна детска и ранна ювенилна подгрупа) в сравнение със съответстващи на възрастта данни за естествения ход на заболяването, (интегриран набор от данни за ефикасност)**

	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 пациенти с естествен ход на заболяването		
<b>Пресимптомни пациенти</b>	<b>Късна детска форма</b>			
	<b>Година 2*</b>	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 % CI: 60,4 — 81,7); $p < 0,001$
	<b>Година 3</b>	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 % CI: 66,2 — 93,3); $p < 0,001$
	<b>Ранна ювенилна форма</b>			
	<b>Година 2*</b>	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4% (95 % CI: 25,1 — 79,6); $p = 0,008$
	<b>Година 3</b>	93,2 % (n=4)	18,2 % (n=9)	74,9 % (95 % CI: 50,8 — 99,1); $p < 0,001$
<b>Пациенти с ранни симптоми</b>	<b>Ранна ювенилна форма</b>			
	<b>Година 2*</b>	60,7 % (n=6)	31,9 % (n=10)	28,7 % (95 % CI: -14,1 — 71,5); $p = 0,350$
	<b>Година 3</b>	59,8 % (n=6)	15,9 % (n=10)	43,9 % (95 % CI: 9,2 — 78,5); $p = 0,054$

\* Измерването 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; EJ: ранна ювенилна; GMFM: измерване на общата двигателна функция; LI: късна детска; МЛД: метахроматична левкодистрофия

Влошаването на общата двигателна функция е оценено от началото на заболяването при EJ пациенти, които са имали ранна симптоматика към момента на генната терапия. До четири години след началото на заболяването прогнозният дял от пациентите, които са преживели и поддържат движение и способност да седят без опора (GMFC- МЛД ниво 5 или по-високо), е 62,5 % в лекуваната група в сравнение с 26,3 % в нелекуваната група, което представлява забавяне на прогресията на заболяването след лечение с Libmeldy.

Статистически значимо увеличение на активността на ARSA в PBMCs също е наблюдавано на година 2 след лечението в сравнение с изходното ниво преди лечението както при

пресимптомните пациенти (20,0-кратно увеличение;  $p < 0,001$ ), така и при пациентите с ранни симптоми (4,2-кратно увеличение;  $p = 0,004$ ) (вж. таблица 6).

**Таблица 6 Активност на ARSA, измерена в RBMC (средна геометрична стойност) на изходно ниво и година 2 след лечение при пресимптомни пациенти и пациенти с ранни симптоми (интегриран набор за ефикасност).**

	Средна геометрична стойност (% CVb) ARSA активност в RBMC		Кратно увеличение от изходно ниво до година 2 *
	Изходно ниво	Година 2	
<b>Пресимптомни</b>	26,923 (6,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95% CI: 9,0, 44,0) $p < 0,001$
<b>С ранни симптоми</b>	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95 % CI: 1,6, 11,2) $p = 0,004$

\* Съотношение в коригирани средни стойности от смесен модел с повтарящи се измервания на данни по логаритмичната скала, коригирани за посещение, изходно ниво, посещение на изходно ниво\*, подтип на заболяването и посещение за подтип на заболяването\*

Вторична крайна точка за ефикасност на интегрирания анализ на ефикасността е измерване на IQ над 55 след лечение с Libmeldy, прагът за умерена умствена изостаналост (DSM-IV), с помощта на невропсихологични тестове. Коефициентът на интелигентност/коефициентът на развитие (IQ/DQ) измерва напр. когнитивните и езиковите способности, допълва скората за GMFM и предоставя допълнителни доказателства, че високите нива на присаждане и ензимно възстановяване се превръщат в съответни ефекти от лечението върху ключови симптоматични области (домейни) при пациенти с МЛД.

В подгрупата LI (всички пресимптомни към момента на лечението, с изключение на един), 12 от 15 оценени пациенти са имали доста постоянен IQ/DQ в границите на нормата (резултат за IQ/DQ 100+/- SD 15) през цялото време на проследяването. Всички с изключение на двама от тези пациенти (един предсимптоматичен, един с ранни симптоми) остават над прага на тежка умствена изостаналост (IQ/DQ >55) на хронологична възраст, при която всички 14 нелекувани NHx пациенти с невропсихологични оценки показват доказателства за тежко когнитивно нарушение (т.е. IQ/DQ под 55 и близо до 0).

От 10-те преживели EJ пациенти, всички 4 предсимптоматични пациенти и 4 от 6-те пациенти с ранни симптоми са показали нормален IQ/DQ през цялото време на проследяването. За разлика от това 11 от 12-те пациенти с NHx с невропсихологични оценки са показали доказателства за тежко когнитивно нарушение по време на проследяването.

По време на интегрирания анализ на данните, т.е. при медиана на времето на проследяване 3,035 години след лечението (диапазон от 0,99 до 7,51), нито един от 16-те пациенти в лекуваната подгрупа LI, всички предсимптоматични към момента на лечението, с изключение на един, не е починал (100% обща преживяемост). Четирима LI предсимптоматични пациенти са били живи 6 или повече години след лечението и 2-ма предсимптоматични LI пациенти са били живи 7 или повече години след лечението. За сравнение 12 от 19 (63,2%) нелекувани LI пациенти в проучването NHx са починали по време на анализа.

Съпоставима обща преживяемост е наблюдавана при лекуваните и нелекуваните групи EJ с медиана на времето на проследяване 3,49 години след лечението (диапазон от 0,64 до 6,55). Един от 5 (20 %) EJ пациенти, лекувани в предсимптоматичния стадий, е починал поради исхемичен мозъчен инфаркт, който не се счита за свързан с Libmeldy. Има 2 смъртни случая сред 8-те (25,0 %) EJ пациенти, лекувани в ранния симптоматичен стадий, и в двата случая поради прогресия на заболяването, които също не се считат за свързани с лечението с Libmeldy. Също така 3 от 12 (25 %) нелекувани EJ пациенти в проучването NHx са починали по време на анализа.

Анализ на чувствителността, проведен за идентифициране на клинични фактори, които биха могли да окажат влияние върху нивото на полза от лечението с Libmeldy и да оптимизират препоръчителната му употреба, установява 4 случая на неуспех на лечението:

- Един LI пациент 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 когнитивната функция, така и по отношение на двигателното развитие.

- Три от ранно-симптоматичните EJ пациенти, лекувани с Libmeldy, са показали влошаване както на двигателната, така и на когнитивната функция, сравнимо с наблюдаваното при нелекувани пациенти с NHx, и прогресията на заболяването е довела до смърт при двама от тях. Двама от тримата пациенти са показали IQ <85 (82 и 58) по време на лечението. При двама от тримата пациенти е имало влошаване между оценките при скрининга и на изходно ниво (начало на режим на кондициониране).

### *Проучване 205756 (криоконсервирана търговска лекарствена форма)*

Проучване 205756 е открито еднораменно проучване за оценка на криоконсервираната (търговска) лекарствена форма на Libmeldy при лечението на предсимптоматични LI и предсимптоматични и EJ пациенти с ранни симптоми, с МЛД. Диапазонът на клетъчните дози, използван при първите 9 пациента в проучване 205756 ( $10,45\text{—}30,0 \times 10^6 \text{ CD34}^+$  клетки/kg), е близо до диапазона, използван при пациентите, лекувани с прясно приготвената (проучваната) форма на лекарствения продукт ( $4,2\text{—}25,9 \times 10^6 \text{ CD34}^+$  клетки/kg).

Към дата на заключване на данните са лекувани 6 пациенти (3LI, 3EJ), всички предсимптоматични към момента на лечението, с медиана на проследяване след лечението 0,87 години (диапазон: 0,0 до 1,47 години). Предварителните данни за ефикасност показват нива на присаждане, брой на векторните копия, ARSA активност в РВМС и CSF в различни времеви точки след генната терапия в диапазона, наблюдаван при интегрирания анализ на данните от пациентите, лекувани с прясно приготвената лекарствена форма на Libmeldy.

Предварителните данни за безопасност показват, че Libmeldy се понася добре. Профилът на безопасност, наблюдаван в това проучване с криоконсервираната лекарствена форма, е в съответствие с профила, установен при пациентите, лекувани с прясно приготвената лекарствена форма, по отношение на естеството, времето на поява и честотата на съобщените нежелани събития.

### *Педиатрична популация*

Libmeldy е проучен при бебета и деца на възраст между 7,6 месеца и 11,6 години. 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 е проучено и е доказано разпределение 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<sup>+</sup> 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<sup>-/-</sup>, 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 хемопоетични 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<sup>+</sup> 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 —25°C).

### 6.4 Специални условия на съхранение

Инфузионните сакове Libmeldy трябва да се съхраняват в парната фаза на течен азот (< -130°C), докато бъдат готови за размразяване и приложение.

Съхранявайте инфузионния(ите) сак(ове) в металната(ите) касета(и). Да не се замразява отново след размразяване.

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 катета.

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

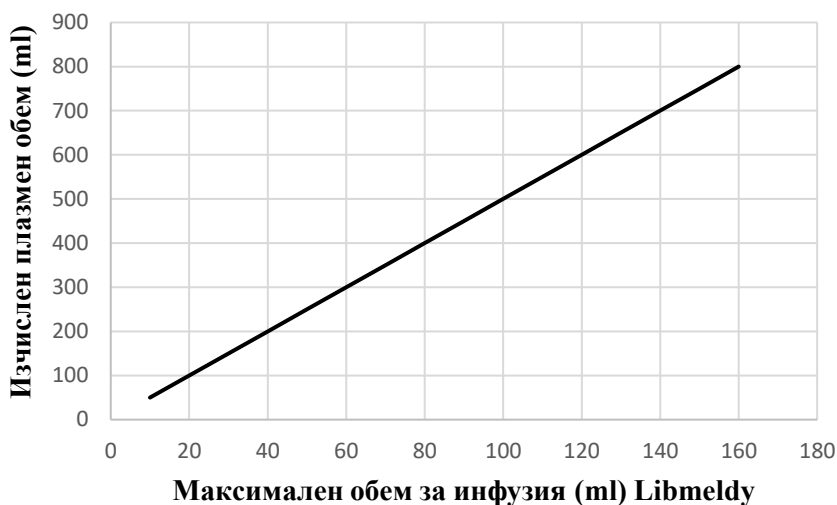
### Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

- Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани 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  $<-130^{\circ}\text{C}$  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<sup>+</sup> 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.
- Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента. Когато дозата Libmeldy, която трябва да се приложи, представлява повече от един сак, преди инфузията трябва да бъде сигурно, че обемът на лекарствения продукт, който трябва да се влее, съответства на препоръчителния лимит за ДМСО, т.е. общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане  $<1\%$  от изчисления плазмен обем на пациента. Следователно максималният обем Libmeldy, който трябва да се приложи, трябва да остане  $<20\%$  от изчисления плазмен обем на пациента.
- За да се определи максималният обем Libmeldy, който може да се влее на пациент въз основа на изчисления плазмен обем, е предоставена като справка следващата графика.

**Фигура 2**      **Указания за границата на безопасност на ДМСО: максималният обем Libmeldy, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента.**



#### Подготовка за инфузията

- 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 <math>-130\text{ }^{\circ}\text{C}</math>, 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. Пациентите, които преди това не са били изложени 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 до 3 часа след инфузията.
- 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.

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

- Libmeldy съдържа генетично модифицирани човешки клетки. Трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход за неизползваните лекарствени продукти или отпадъчните материали.
- 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.

### Случайна експозиция

- Трябва да се избягва случайна експозиция на Libmeldy. При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход, които могат да включват почистване на контаминираната кожа и отстраняване на замърсените дрехи. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Libmeldy, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
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.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕННИ 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**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРЕННИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
Италия

### Име и адрес на производителите, отговоренни за освобождаване на партиди

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
Италия

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

## **B. 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).

## **B. 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.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **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 мутагенеза, 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 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
<p>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.</p>	<p>Междинните доклади трябва да се подават в съответствие с ПУР</p> <p>Окончателен доклад от проучването: март 2046 г.</p>
<p>ПРУ трябва да вземе мерки, за да се намали общото време от скрининга на пациента до започване на лечението в рамките на интервалите, наблюдавани по време на клиничното разработване (средно 8,2 седмици; диапазон 6—12,4 седмици). Намалването на времето, необходимо за тестване и освобождаване на продукта, трябва да бъде част от тези мерки.</p>	<p>Доклади за напредъка: юни 2021 г., юни 2022 г.</p> <p>Доклад за изпълнението на мерките: декември 2022 г.</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕТАЛНА КАСЕТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Libmeldy 2-10x 10<sup>6</sup> клетки/ml инфузионна дисперсия  
атидарсаген аутоотемцел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Автоложна популация, обогатена със CD34<sup>+</sup> клетки, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, кодиращ гена на човешка арилсулфатаза А (ARSA).

**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

За този пациент вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните сакове и броя на CD34<sup>+</sup> 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°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 генетично модифицирани 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.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1493/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Фамилно име:  
Собствено име:  
Дата на раждане:  
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****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА**  
**ОПАКОВЪЧНА ТОРБИЧКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Libmeldy 2—10x 10<sup>6</sup> клетки/ml инфузионна дисперсия  
атидарсаген аутоотемцел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Автоложна популация, обогатена със CD34<sup>+</sup> клетки, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, кодиращ гена на човешка арилсулфатаза А (ARSA).

**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

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА 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°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 генетично модифицирани 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.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Нидерландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1493/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Фамилно име:  
Собствено име:  
Дата на раждане:  
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****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

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

**ИНФУЗИОНЕН САК**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Libmeldy 2— $10 \times 10^6$  клетки/ml инфузионна дисперсия  
атидаксаген аутогенен  
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**

Фамилно име:  
Собствено име:  
Дата на раждане:  
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<sup>+</sup> клетките в сак.

**6. ДРУГО**

Само за автоложна употреба.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯ ЛИСТ ЗА ПАРТИДАТА, ПРИЛОЖЕН КЪМ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> клетки/ml инфузионна дисперсия  
атидарсаген аутоотемцел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Автоложна популация, обогатена със CD34<sup>+</sup> клетки, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* чрез лентивирусен вектор, кодиращ гена на човешка арилсулфатаза А (ARSA).

**3. КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Име (фамилно, собствено):  
Дата на раждане (ДД-МММ-ГГГГ):  
Тегло при първо събиране (kg):  
DIN:  
COI ID:

**4. НОМЕР НА ПАРТИДА, СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОСТАВЕНА(И) ПАРТИДА(И)

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

Номер на партида	Клетъчен източник (BM или mPB)	Идент. № на сака	Обем на инфузионната дисперсия (ml)	Концентрация (x10 <sup>6</sup> клетки/ml)	Общо CD34 <sup>+</sup> клетки (x10 <sup>6</sup> )	Срок на годност (ДД-МММ-ГГГГ)

Общ брой сакове:

Общ брой на CD34<sup>+</sup> клетките (x10<sup>6</sup>):

BM: костен мозък; mPB: мобилизирана периферна кръв

## 5. ДОЗА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

$$\text{_____} \times 10^6 \text{ CD34}^+ \text{ клетки/kg.}$$

Минималната препоръчителна доза Libmeldy, която трябва да се приложи, е  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg.

При клинични проучвания са прилагани дози до  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клетки/kg.

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

Когато е необходим повече от един сак Libmeldy, преди инфузията трябва да се гарантира, че обемът на лекарствения продукт, който трябва да се влива, съответства на препоръчителния **лимит за ДМСО**, т.е. общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане <1 % от изчисления плазмен обем на пациента.

Следователно максималният обем Libmeldy, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента.

## 6. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

**ЗАПАЗЕТЕ ТОЗИ ДОКУМЕНТ И ГО ПОДГОТВЕТЕ ДА БЪДЕ НАЛИЧЕН ПО ВРЕМЕ НА ВЛИВАНЕТО НА LIBMELDY**

Преди употреба прочетете листовката.

Само за автоложна употреба.

## 7. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И УПОТРЕБА**

Да се съхранява и транспортира замразен (< -130 °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°C. Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (20°C-25°C).

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

Това лекарство съдържа генетично модифицирани 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. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Нидерландия

**10. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1493/001

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента или полагащото грижи лице

### Libmeldy 2-10× 10<sup>6</sup> клетки/ml инфузионна дисперсия атидарсаген аутоотемцел

▼ 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.
- 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.
- Лекарят или медицинската сестра на Вашето дете ще Ви предоставят сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация, касаеща безопасността при лечението на Вашето дете с Libmeldy. Прочетете я внимателно и следвайте инструкциите, описани в нея.
- Носете сигналната карта на пациента по всяко време и винаги я показвайте при посещение на детето при лекаря или медицинската сестра или ако Вашето дете бъде настанено в болница.

#### 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 приготвя и прилага Libmeldy
4. Възможни нежелани реакции
  - Нежелани реакции от страна на лекарството за кондициониране
  - Нежелани реакции от страна на Libmeldy
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 е вид лекарство, наречено **гена терапия**. То е приготвено специално за Вашето дете от неговия собствен костен мозък или 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 които 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 *сулфати*, 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 костния мозък на Вашето дете или от неговата кръв. 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 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

- 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.
- На Вашето дете могат да се прилагат лекарства, известни като **лекарство за мобилизация** и **лекарство за кондициониране** (вижте. точка 3 и 4 за повече информация относно тези лекарства, включително възможните нежелани реакции).

- 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 задух, 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 със съответни лекарства. 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 (*присаждат*) 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, включително лекарства, отпускани без рецепта.

- Вашето дете не трябва да приема **лекарства за лечение на HIV инфекция** поне един месец преди да му се приложат лекарства за мобилизация или да му се взима проба от костен мозък, 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.

### **Шофиране и работа с машини**

Libmeldy не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Лекарствени продукти за мобилизация и кондициониране обаче могат да причинят замаяност и умора.

### **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 инфузията и на всеки час, в продължение на 3 часа след инфузията.

### **3. Как се получава и прилага Libmeldy**

Тъй като Libmeldy се получава от собствените стволови клетки на Вашето дете, костният мозък или кръвта на Вашето дете ще бъдат събрани за приготвяне на лекарството около 2 месеца преди лечението. Костният мозък може да бъде събран от бедрените кости на Вашето дете, а кръвта може да се изтегли от вена на Вашето дете. За повече подробности попитайте Вашия лекар.

#### **Ако стволовите клетки се събират от костния мозък на Вашето дете**

- На Вашето дете ще бъдат дадени лекарства за отпускане и предотвратяване на болка или ще бъде приведено в безсъзнание преди процедурата. Лекарят ще събере костния мозък на Вашето дете с помощта на специална спринцовка.

#### **Ако стволовите клетки се събират от кръвта на Вашето дете**

- 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.

#### **Събраните стволови клетки от костния мозък или кръвта ще бъдат разделени на**

- **Резервна проба**, която ще бъде замразена и съхранявана, за да бъде приложена 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 раздел 2).
- **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.

#### **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.

Кога	Какво се случва	Защо
Около 2 месеца преди инфузията на Libmeldy	Прилага се лекарство за мобилизация, ако Libmeldy е направен от кръвни стволови клетки	За преминаване на кръвни стволови клетки от костния мозък на Вашето дете в кръвообращението.
Около 2 месеца преди инфузията на Libmeldy	Събира се кръв или костен мозък	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 инфузията на 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 саките ще се различава при всеки пациент.	За да добавят стволови клетки, съдържащи гена ARSA, в костния мозък на Вашето дете.
След инфузия на 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.

#### 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 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
- метаболитна ацидоза — състояние, при което нивата на киселина в кръвта се повишават
- възпаление и рани на устата и устните
- гадене (*повръщане*)
- увеличен черен дроб
- 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*
- загуба на функция или намалена функция на яйчниците

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

- необичайно кървене или кръвонасядане — може да се дължи на ниско ниво на тромбоцитите, намаляващо способността на кръвта да се съсирва
- инфекции, от които Вашето дете може да почувства, че му е горещо (повишаване на температурата), втрисане или изпотяване
- белодробна инфекция (*пневмония*)
- инфекция на органите, участващи в отделянето на урината (напр. пикочния мехур и пикочните пътища)
- малък брой червени кръвни клетки (*анемия*)
- излишък на течност в тялото
- събиране на течност в корема
- проблеми със съня
- главоболие
- кръвотечение от носа
- болки в устата и гърлото
- диария
- кървене в стомашно-чревния тракт
- позиви за повръщане (*гадене*)
- повишаване на чернодробните ензими (трансаминази и аминотрансферази), наблюдавани в кръвните изследвания
- сърбеж по кожата
- болки в гърба
- болка в костите
- намалено образуване на урина
- треска
- 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**

Тази 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 инфузионният сак е повреден или от него изтича течност.

Да се съхранява при температура < -130 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 2-10 x 10<sup>6</sup> клетки на милилитър.

Другите съставки са разтвор, използван за запазване на замразените клетки и натриев хлорид (вижте. точка 2; *Libmeldy съдържа натрий*).

### **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.  
Basisweg 10,  
1043AP Amsterdam,  
Нидерландия



## Производител

AGC Biologics S.p.A.  
Zambon Scientific Park  
Via Meucci 3  
200091 Bresso (MI)  
Италия

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milan  
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: <http://www.ema.europa.eu>.

---

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

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

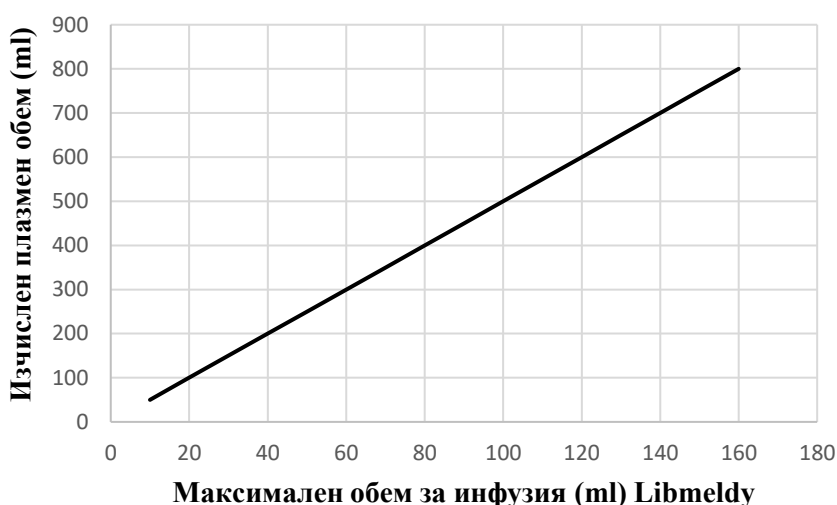
### Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

- Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани 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  $\text{CD34}^{+}$  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.
- Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента. Когато дозата Libmeldy, която трябва да се приложи, представлява повече от един сак, преди инфузията трябва да бъде сигурно, че обемът на лекарствения продукт, който трябва да се влее, съответства на препоръчителния лимит за ДМСО, т.е. общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане  $< 1\%$  от изчисления плазмен обем на пациента. Следователно максималният обем Libmeldy, който трябва да се приложи, трябва да остане  $< 20\%$  от изчисления плазмен обем на пациента.
- За да се определи максималният обем Libmeldy, който може да се влее на пациент въз основа на изчисления плазмен обем, е предоставена като справка следващата графика.

**Указания за границата на безопасност на ДМСО: максималният обем Libmeldy, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20% от изчисления плазмен обем на пациента.**



#### Подготовка за инфузията

- 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 <math>-130\text{ }^{\circ}\text{C}</math>, 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  $37^{\circ}\text{C}$  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. Пациентите, които преди това не са били изложени 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 до 3 часа след инфузията.
- 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 обемот на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента. ДМСО

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

- Libmeldy съдържа генетично модифицирани човешки клетки. Трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход за неизползваните лекарствени продукти или отпадъчни материали.
- 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.

### Случайна експозиция

- Трябва да се избягва случайна експозиция на Libmeldy. При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход, които могат да включват почистване на контаминираната кожа и отстраняване на замърсените дрехи. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Libmeldy, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.