

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) je léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího gen lidské arylsulfatázy A (ARSA).

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Léčivý přípravek je složen z jednoho nebo více infuzních vaků obsahujících disperzi 2-10 x 10⁶ buněk/ml suspendovaných v kryokonzervačním roztoku. Jeden infuzní vak obsahuje 10 až 20 ml přípravku Libmeldy.

Jelikož celkový počet buněk a koncentrace buněk CD34⁺ se liší u šarží jednotlivých pacientů, jsou v informačním listu šarže uvedeny kvantitativní informace týkající se síly (celková koncentrace životaschopných buněk), objemu disperze a celkového počtu buněk CD34⁺ ve vaku, jakož i dodávané dávky léčivého přípravku. Informační list šarže je součástí kryopřepravy používané k přepravě přípravku Libmeldy.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku na ml a 55 mg dimethylsulfoxidu na ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Čirá až mírně zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Libmeldy je indikován k léčbě metachromatické leukodystrofie (MLD) charakterizované bíalelickými mutacemi v genu pro arylsulfatázu A (ARSA) vedoucími ke snížení enzymatické aktivity ARSA:

- u dětí s pozdně infantilní nebo časně juvenilní formou bez klinických projevů onemocnění,
- u dětí s časně juvenilní formou, s časnými klinickými projevy onemocnění, které jsou stále schopny samostatné chůze a nedošlo u nich dosud k poklesu kognitivních funkcí (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Libmeldy musí být podán ve specializovaném léčebném centru se zkušenostmi s transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

Od pacientů se očekává, že se zaregistrují a budou sledováni v dlouhodobé následné studii, jejímž cílem je lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Libmeldy.

Dávkování

Dávka přípravku Libmeldy, která má být podána, je definována na základě tělesné hmotnosti pacienta v době infuze.

Minimální doporučená dávka přípravku Libmeldy je 3×10^6 CD34⁺ buněk/kg. V klinických studiích byly podávány dávky až 30×10^6 CD34⁺ buněk/kg.

Maximální objem přípravku Libmeldy, který má být podán, má zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta (viz body 4.4 a 6.6).

Přípravek Libmeldy je určen k autolognímu použití (viz bod 4.4) a má být podán pouze jednou.

Odběr kostní dřeně nebo mobilizace periferní krve a aferéza

Autologní buňky CD34⁺ se izolují z odběru kostní dřeně (BM) nebo z mobilizované periferní krve (mPB). V případě, že jsou buňky CD34⁺ izolovány cestou mPB, budou po mobilizaci periferní krve provedeny postupy aferézy.

Rozhodnutí, zda použít jako zdrojový materiál pro izolaci buněk CD34⁺ kostní dřeň či mobilizovanou periferní krev, je na zvážení ošetřujícího lékaře, s přihlédnutím k věku a tělesné hmotnosti pacienta, klinickému stavu a vhodnosti žilního přístupu.

Obecně je preferovaným buněčným zdrojem pro výrobu přípravku Libmeldy mPB, protože tento přístup je pro pacienta méně invazivní.

Kostní dřeň přesto zůstává buněčným zdrojem volby u kojenců a dětí s tělesnou hmotností nižší než 7 kg, v případě kontraindikace použití růstových faktorů / mobilizujících látek a pokud je žilní přístup považován za nevhodný pro umístění katétru pro aferézu.

V závislosti na buněčném zdrojovém materiálu musí být pacient schopen darovat minimálně $8-10 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg, které jsou potřebné pro výrobu přípravku Libmeldy (viz tabulka 1).

Pokud jsou buňky CD34⁺ izolovány z kostní dřeně, má se odebrat minimální množství buněk CD34⁺ v jediném postupu odběru kostní dřeně, je-li to možné. Před tímto postupem se obvykle používá počáteční aspirát kostní dřeně k provedení testu počtu buněk, což umožňuje odhadnout celkový objem kostní dřeně, který bude potřebný k získání dostatečného počtu buněk pro výrobu léčivého přípravku (viz bod 5.1).

Pokud jsou buňky CD34⁺ izolovány cestou mPB, lze dosáhnout minimálního množství buněk CD34⁺ použitím jednoho nebo více cyklů aferézy.

Tabulka 1 Množství buněk CD34⁺ potřebné k výrobě přípravku Libmeldy v závislosti na buněčném zdroji (počet buněk vyjádřený jako 10^6 CD34⁺ buněk/kg)

Buněčný zdroj	Minimální počet	Optimální rozmezí
BM	10	20–40
mPB	8	20–30

Pokud po výrobě léčivého přípravku není dosaženo minimální dávky přípravku Libmeldy 3×10^6 CD34⁺ buněk/kg, může pacient podstoupit další odběr kostní dřeně nebo další mobilizační protokol s jedním nebo více cykly aferézy s cílem získat více buněk pro další zpracování (viz *Mobilizace a aferéza* v bodě 5.1).

Je také nutný záložní odběr HSPC pro použití jako záchranná léčba, obsahující alespoň 2×10^6 CD34⁺ buněk/kg, pokud by byla snížena kvalita přípravku Libmeldy po zahájení myeloablativního

přípravného režimu a před infuzí přípravku Libmeldy, v případě selhání primárního štěpu nebo při prodloužené aplazii kostní dřeně po léčbě přípravkem Libmeldy (viz bod 4.4). Tyto buňky musí být odebrány pacientovi v době odběru kostní dřeně nebo mPB aferézy a musí být kryokonzervovány podle institucionálních postupů před myeloablativním přípravným režimem.

Mobilizace periferní krve

Pokud je rozhodnuto jako zdrojový materiál použít postup mPB, musí pacienti podstoupit za účelem získání buněk CD34⁺ na výrobu léčivého přípravku mobilizaci HSPC pomocí faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) s plerixaforem nebo bez něj a následnou aferézou (viz bod 5.1 pro popis mobilizačního režimu používaného v klinických studiích).

Doporučený přípravný režim před léčbou

Před zahájením myeloablativního přípravného režimu má ošetřující lékař potvrdit, že podávání autologní genové terapie s použitím HSPC je pro pacienta klinicky vhodné (viz bod 4.4).

Před infuzí přípravku Libmeldy je vyžadován myeloablativní přípravný režim s cílem podpořit účinné přihojení štěpu geneticky modifikovaných autologních buněk CD34⁺ (popis myeloablativního režimu použitého v klinických studiích viz bod 5.1).

Doporučeným léčivým přípravkem pro přípravný režim je busulfan.

Myeloablativní přípravný režim nemá být zahajován, dokud specializované léčebné centrum neobdrží a neuloží kompletní sadu infuzních vaků tvořících dávku přípravku Libmeldy a dokud není potvrzeno, že je k dispozici záložní odběr.

Souběžně s přípravným režimem a před léčbou přípravkem Libmeldy se doporučuje, aby pacienti v souladu s místními pokyny dostávali profylaxi pro venookluzivní onemocnění (VOD) a související komplikace poškození endotelu, tj. trombotickou mikroangiopatii spojenou s transplantací (TA-TMA) nebo atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS).

V závislosti na podávaném myeloablativním přípravném režimu je třeba zvážit profylaxi křečových stavů. Nedoporučuje se fenytoin, protože může zvýšit clearance busulfanu.

Pro prevenci a zvládnutí infekcí je třeba zvážit profylaktické a empirické použití protiinfekčních přípravků (antibakteriálních, antifungálních, antivirových). Podle místních pokynů se doporučuje rutinní sledování nejběžnějších virů podléhajících opětovné aktivaci. Během hospitalizace mají být používána opatření ke kontrole infekce a izolační postupy podle místních standardů.

Premedikace

Doporučuje se podat premedikaci intravenózním chlorfeniraminem (0,25 mg/kg, maximální dávka 10 mg) nebo ekvivalentním léčivým přípravkem 15–30 minut před infuzí přípravku Libmeldy, aby se snížila možnost alergické reakce na infuzi.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Přípravek Libmeldy nebyl studován u pacientů > 65 let.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Libmeldy nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti mají být vyšetřeni z hlediska poškození ledvin, aby bylo zajištěno, že je podávání autologní genové terapie s HSPC vhodné. Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl přípravek Libmeldy zkoumán. Pacienti mají být vyšetřeni z hlediska poškození jater, aby bylo zajištěno, že je podávání autologní genové terapie s HSPC vhodné. Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Libmeldy dosud nebyly stanoveny u pacientů s pozdně juvenilní formou onemocnění (tj. s typickým nástupem po 7. roce věku). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Libmeldy je určen pouze k intravenózní infuzi (další informace o jeho podávání viz bod 6.6).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské buňky. Zdravotničtí pracovníci proto mají dodržovat příslušná preventivní opatření (používání rukavic a brýlí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních chorob při zacházení s přípravkem.

Pokyny k přípravě, při náhodné expozici a pokyny pro likvidaci přípravku Libmeldy naleznete v bodě 6.6.

Infuzní disperze

Před infuzí přípravku Libmeldy je třeba potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá zásadním jedinečným informacím o pacientovi na štítcích infuzního vaku/infuzních vaků a přiloženém listu s informacemi o šarži.

Načasování rozmrazení a podání infuze přípravku Libmeldy je nutné koordinovat. Čas zahájení infuze má být předem potvrzen a rozmrazení má být načasováno tak, aby byl přípravek Libmeldy k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven. Aby byla zachována životaschopnost přípravku Libmeldy, doporučuje se, aby byl podán okamžitě po ukončení rozmrazování. Podání musí být dokončeno do 2 hodin od rozmrazení.

Podání

Přípravek se podává formou intravenózní infuze centrálním žilním katétrem. Pokud je zapotřebí více než jeden vak s přípravkem Libmeldy, má se za hodinu infuzně podat pouze jeden vak léčivého přípravku. Každý vak má být infuzně podán rychlostí, která nepřesahuje 5 ml/kg/h, přibližně do 30 minut. Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200 μ m filtrem (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí léčba genovou terapií hematopoetických kmenových buněk.

Je třeba vzít v úvahu kontraindikace pro mobilizaci a myeloablativní léčivé přípravky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let.

Autologní použití

Přípravek Libmeldy je určen pouze k autolognímu použití a za žádných okolností nemá být podáván jiným pacientům. Nepodávejte infuzi přípravku Libmeldy, pokud informace na štítcích a na informačním listu šarže neodpovídají totožnosti pacienta.

Rychle progresivní fáze onemocnění

Léčba přípravkem Libmeldy má být provedena dříve, než onemocnění vstoupí do své rychle progresivní fáze.

Způsobilost k léčbě přípravkem Libmeldy má zpočátku posoudit ošetřující lékař pomocí úplného neurologického vyšetření, zhodnocení motorických funkcí a neurokognitivního hodnocení, adekvátně věku pacienta.

Před zahájením odběru buněk se musí ošetřující lékař ujistit, že nedošlo ke klinickému zhoršení pacienta. Poté se musí před zahájením přípravného režimu ošetřující lékař ujistit, že podávání autologní HSPC genové terapie je i nadále pro pacienta klinicky vhodné a léčba přípravkem Libmeldy je stále indikována.

Přípravky pro mobilizační a myeloablativní přípravný režim

Je třeba vzít v úvahu upozornění a opatření pro použití přípravků pro mobilizační a myeloablativní přípravný režim.

Komplikace v místě centrálního žilního katétru včetně infekcí a trombóz

V klinických studiích byly hlášeny infekce spojené s použitím centrálního žilního katétru a je s ním spojeno riziko trombózy. Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli možným infekcím a příhodám spojeným s katétrem.

Hypersenzitivita a reakce související s infuzí

Je známo, že dimethylsulfoxid, jedna z pomocných látek přípravku Libmeldy, může po parenterálním podání způsobit anafylaktické reakce. Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni působení dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Před zahájením infuze, přibližně každých deset minut během infuze a každou hodinu po dobu 3 hodin po infuzi je třeba sledovat vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvenci a saturaci kyslíkem) a výskyt jakýchkoli příznaků.

Pokud je potřeba více než jeden vak přípravku Libmeldy, je třeba před infuzí zajistit, aby byl objem léčivého přípravku, který má být infuzně podán, kompatibilní s doporučeným limitem dimethylsulfoxidu, tj. celkový podaný objem dimethylsulfoxidu má zůstat < 1 % odhadovaného objemu plazmy. Maximální objem přípravku Libmeldy, který má být podán, má zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta (viz bod 6.6).

Je-li zapotřebí více než jeden vak s přípravkem Libmeldy, je třeba infuzně podat pouze jeden vak s léčivým přípravkem za hodinu.

Selhání štěpu

V klinických studiích u žádného pacienta nedošlo k selhání štěpu, měřeno dle počtu neutrofilů v periferní krvi. Selhání přihojení štěpu neutrofilů je krátkodobé, ale potenciálně důležité riziko, definované jako nedosažení absolutního počtu neutrofilů (ANC) > 500 buněk/ μ l spojené s absencí důkazů o zotavení kostní dřeně (tj. hypocelulární dřeně) do 60. dne po infuzi přípravku Libmeldy. V případě selhání štěpu mají být netransdukované záložní kmenové buňky infuzně podány podle místních standardů (viz bod 4.2).

Prodloužená cytopenie

Pacienti mohou vykazovat známky závažné cytopenie, včetně těžké neutropenie [definované jako absolutní počet neutrofilů (ANC) < 500/ μ l] a prodloužené trombocytopenie, po dobu několika týdnů po myeloablativním přípravném režimu a po infuzi přípravku Libmeldy. V klinických studiích bylo hematologické zotavení po přípravném režimu s busulfanem obvykle pozorováno za čtyři až pět týdnů ode dne infuze přípravku Libmeldy. V klinické studii s kryokonzervovanou (komerční) lékovou formou došlo k uchycení neutrofilů po mediánu (min, max) 36,5 (31–40) dnů po genové terapii. U pacientů mají proto být nejméně 6 týdnů po infuzi sledovány známky a příznaky cytopenie. Červené krvinky mají být sledovány dle zvážení lékaře, dokud nebude dosaženo přihojení štěpu těchto buněk a zotavení. Podle zvážení lékaře a institucionální praxe má být podána podpůrná transfuze červených krvinek a krevních destiček. Kdykoli se objeví klinické příznaky naznačující anémii, má být neprodleně zváženo stanovení počtu krevních buněk a další vhodná vyšetření.

Pokud cytopenie přetrvává déle než šest až sedm týdnů navzdory použití léčivých přípravků mobilizujících granulocyty, je třeba podat infuzi netransdukovaných záložních kmenových buněk. Pokud cytopenie přetrvává i přes infuzi netransdukovaných záložních kmenových buněk, má být zvážena alternativní léčba.

Opožděné přihojení štěpu krevních destiček

Přihojení štěpu krevních destiček je definováno jako první ze tří po sobě jdoucích dnů s hodnotami krevních destiček $\geq 20 \times 10^9/l$ získanými v různých dnech po infuzi přípravku Libmeldy, bez podání transfuze krevních destiček po dobu 7 dnů bezprostředně před a během hodnotícího období (až 60 dnů po genové terapii).

Během klinického vývoje bylo hlášeno u 4/35 pacientů (11,4 %) opožděné přihojení štěpu krevních destiček (medián: 73,5 dne, rozmezí 65–109 dnů), což nekorelovalo se zvýšeným výskytem krvácení. V rámci standardu péče / profylaxe dostali všichni pacienti v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti (n = 29) podpurnou transfuzi s krevními destičkami. Počet krevních destiček má být sledován dle zvážení lékaře, dokud nebude dosaženo přihojení štěpu těchto buněk a zotavení. Podle zvážení lékaře a institucionální praxe má být podána podpurná transfuze krevních destiček.

Metabolická acidóza

Před léčbou přípravkem Libmeldy je třeba vyhodnotit přítomnost renální tubulární acidózy spolu s riziky léčivého přípravku pro přípravný režim a riziky postupu genové terapie, která mohou přispět k rozvoji metabolické acidózy. Během přípravného režimu a po dobu, kdy je pacient v metabolickém stresu, má být sledován stav acidobazické rovnováhy. Ošetřující lékař má vedle jakékoli další požadované léčby zvážit náhradu hydrogenuhličitanu sodného a má se zaměřit na nápravu jakýchkoli souběžných nežádoucích účinků, které by mohly přispět k metabolické acidóze.

Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Libmeldy testován při uvolnění z hlediska sterility a přítomnosti mykoplazmy, existuje malé riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Libmeldy, proto mají po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekce a v případě potřeby je vhodně léčit.

Monitorování štítné žlázy

U některých pacientů bylo během klinických studií pozorováno přechodné zvýšení hormonu stimulačního štítnou žlázu (TSH), volného T4 (FT4; tyroxin) a volného T3 (FT3; trijodtyronin). Vzhledem k tomu, že poruchy štítné žlázy mohou být potenciálně maskovány kritickým onemocněním nebo vyvolány souběžnou léčbou, má být u pacientů před léčbou přípravkem Libmeldy vyšetřena funkce a struktura štítné žlázy. Funkce a struktura štítné žlázy mají být také sledovány v krátkodobém horizontu po léčbě a podle potřeby i po ní.

Riziko inzerční onkogeneze

Po léčbě přípravkem Libmeldy existuje teoretické riziko leukémie nebo lymfomu. V případě, že je u jakéhokoli pacienta, který dostává přípravek Libmeldy, zjištěna leukémie nebo lymfom, je třeba odebrat vzorky krve pro analýzu místa integrace.

Protilátky anti-ARSA

Během klinického vývoje byly protilátky proti ARSA (AAA) hlášeny u 5 pacientů. Titry byly obecně nízké a odezněly spontánně nebo po léčbě rituximabem (viz bod 4.8). Nebyly pozorovány žádné dopady na výsledky klinické účinnosti ani bezpečnosti.

Monitorování AAA se doporučuje před léčbou, 1 až 2 měsíce po genové terapii a poté za 6 měsíců, 1 rok, 3 roky, 5 let, 7 let, 9 let, 12 let a 15 let po léčbě.

V případě nástupu onemocnění nebo významné progresse onemocnění se doporučuje další monitorování AAA.

Serologické testování

Přípravek Libmeldy nebyl studován u pacientů s infekcí HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV nebo mykoplazmou.

U všech pacientů má být před mobilizací nebo odběrem kostní dřeně vyšetřena přítomnost HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV a mykoplazmy s cílem zajistit přijetí buněčného zdrojového materiálu pro výrobu přípravku Libmeldy.

Použití antiretrovirových přípravků

Pacienti nemají užívat antiretrovirové léčivé přípravky nejméně jeden měsíc před mobilizací a/nebo odběrem kostní dřeně a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Libmeldy (viz bod 4.5). Pokud pacient po expozici HIV/HTLV vyžaduje antiretrovirovika, zahájení léčby přípravkem Libmeldy má být odloženo, dokud nebude 6 měsíců po expozici proveden test HIV/HTLV testováním western blot a testem virovém nálože.

Vliv na výsledky testování infekce HIV

U pacientů, kteří dostávali přípravek Libmeldy, je pravděpodobné, že budou mít pozitivní test pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) na infekci HIV kvůli inzerci LVV proviru, což povede k falešně pozitivnímu testu na infekci HIV. U pacientů, kteří dostávali přípravek Libmeldy, proto nemá být infekce HIV testována pomocí testu založeného na PCR.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Libmeldy nikdy v budoucnu nesmějí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny na kartě pacienta, která má být pacientovi poskytnuta po léčbě.

Po podání přípravku Libmeldy

Po infuzi je třeba dodržovat standardní postupy léčby pacientů po transplantaci HSPEC.

Imunoglobulin G má být udržován nad 5 g/l, aby se zabránilo možným pozdním infekcím (vyskytujícím se později než 100 dní po léčbě) spojeným s těžkou hypogamaglobinemií, která je výsledkem aferézy/odběru kostní dřeně a přípravného režimu.

Jakékoli krevní přípravky potřebné během prvních 3 měsíců po infuzi přípravku Libmeldy mají být ozářeny.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 – 560 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 2 až 28 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Charakter přípravku Libmeldy je takový, že se neočekávají žádné farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky.

Pacienti nemají užívat antiretrovirové léčivé přípravky nejméně jeden měsíc před mobilizací a/nebo odběrem kostní dřeně a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Libmeldy (viz bod 4.4).

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Libmeldy nebo po ní nebyla studována. Očkování živými virovými vakcínami se nedoporučuje během 6 týdnů před zahájením myeloablativního přípravného režimu a do hematologického zotavení po léčbě přípravkem Libmeldy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Jelikož přípravek Libmeldy není určen k použití u dospělých, nejsou k dispozici údaje o použití během těhotenství nebo kojení a reprodukční studie na zvířatech.

Pokud jde o fertilitu, prostudujte si souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek pro myeloablativní přípravný režim. Je třeba poznamenat, že ošetřující lékař má informovat rodiče pacienta / pečující osoby o možnostech kryokonzervace spermatogonických kmenových buněk nebo tkáně vaječníků.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Libmeldy nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Je třeba vzít v úvahu účinek mobilizačních látek a látky pro myeloablativní přípravný režim na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Libmeldy byla hodnocena u 35 pacientů s MLD.

Medián doby sledování v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti, který zahrnoval 29 pacientů léčených čerstvou (vyšetřovanou) formulací, byl 4,51 roku (rozmezí: 0,64 až 8,85 let). Tři pacienti zemřeli a celkem 26 pacientů zůstalo ve fázi sledování.

Medián doby sledování v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti, který zahrnoval 6 pacientů léčených čerstvou (vyšetřovanou) formulací, byl 0,87 roku (rozmezí: 0,0 až 1,47 let). Všichni z nich zůstali ve fázi sledování (viz bod 5.1).

Vzhledem k malé populaci pacientů neposkytují nežádoucí účinky v tabulce níže úplný pohled na povahu a frekvenci těchto příhod.

Léčba přípravkem Libmeldy předchází lékařské intervenci, a to odběr hematopoetických kmenových buněk prostřednictvím odběru kostní dřeně nebo mobilizace periferní krve pomocí G-CSF s plerixaforem nebo bez něj, následovaná aferézou a myeloablativním přípravným režimem (nejlépe s použitím busulfanu), které s sebou nesou vlastní rizika. Při hodnocení bezpečnosti léčby přípravkem Libmeldy má být kromě rizik souvisejících s genovou terapií zvážen bezpečnostní profil a informace o léčivých přípravcích používaných k mobilizaci periferní krve a v rámci myeloablativního přípravného režimu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí příhody jsou uvedeny níže v klasifikaci podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ a $<1/10$).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky připisované přípravku Libmeldy

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy imunitního systému	Pozitivní test na protilátky (anti-ARSA protilátky)	

Tabulka3 Nežádoucí účinky potenciálně připisované myeloablativnímu přípravku režimu*

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Cytomegalovirová viremie, pneumonie, stafylokoková infekce, infekce močových cest, virová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie, neutropenie	Anémie, trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Metabolická acidóza	Přetížení tekutinami
Psychiatrické poruchy		Insomnie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe, orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida, zvracení	Ascites, průjem, gastrointestinální krvácení, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatomegalie, venookluzní nemoc jater	Zvýšení krevních hladin aminotransferáz
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Olupování kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest		Oligurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Ovariální selhání	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie
Vyšetření		Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, pozitivní test na <i>Aspergillus</i>

* Na základě 29 pacientů, kteří podstoupili myeloablativní přípravný režim s busulfanem v integrovaném souboru údajů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přítomnost protilátek anti-ARSA

Pět z 35 pacientů mělo pozitivní test na protilátky anti-ARSA (AAA) v různých časových úsecích po léčbě a zkoumající hlásil událost „Test na protilátky pozitivní / přítomnost protilátek proti arylsulfatáze A“.

Titry protilátek byly obecně nízké a odezněly buď spontánně, nebo po krátké léčbě rituximabem.

U všech pacientů s pozitivními výsledky testu AAA nebyly pozorovány žádné negativní účinky na aktivitu ARSA po léčbě periferní krve nebo buněčných subpopulací kostní dřeně ani na aktivitu ARSA v mozkomíšním moku.

U pacientů léčených přípravkem Libmeldy má být pravidelně sledována přítomnost AAA (viz bod 4.4).

Odběr kostní dřeně nebo mobilizace periferní krve a aferéza

Během klinických studií byl bezpečnostní profil odběru kostní dřeně a mobilizace/aferézy konzistentní se známou bezpečností a snášenlivostí obou postupů a souhrny údajů o přípravku pro mobilizační látky (G-CSF a plerixafor).

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by mohly být způsobeny odběrem kostní dřeně v rozmezí odebraných objemů BM (střední objem byl 35,5 ml / kg; rozmezí: 15,1 – 56,4 ml/kg).

V integrovaném souboru údajů (n = 29) došlo u jednoho pacienta k bolesti kostí, která byla posuzována jako nežádoucí účinek stupně 2 a byla považována za související s postupem odběru kostní dřeně, ale nesouvisí s odebraným objemem.

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by mohly být přičítány mobilizaci a aferéze, a žádný z pacientů, kteří podstoupili mobilizaci, neměl ve fázi před léčbou žádné nežádoucí účinky, které by mohly být přičítány mobilizujícím látkám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

O předávkování přípravkem Libmeldy nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatní hematologické přípravky, ATC kód: A16AB21.

Mechanismus účinku

Přípravek Libmeldy je *ex vivo* geneticky modifikovaná autologní hematopoetická kmenová a progenitorová genová terapie s použitím buněk CD34⁺ (HSPC). Autologní CD34⁺ HSPC se získávají odběrem kostní dřeně (BM) nebo z mobilizované periferní krve (mPB) a transdukuje se lentivirovým vektorem (ARSA LVV), pomocí kterého je zavedena jedna nebo více kopií lidské ARSA komplementární deoxyribonukleové kyseliny (cDNA) do genomu buňky, takže geneticky modifikované buňky jsou schopné exprimovat funkční enzym ARSA. Při podávání pacientovi v návaznosti na myeloablativní přípravný režim se geneticky modifikované buňky přichytí a jsou schopny znovu osídlit hematopoetický kompartment. Subpopulace infuzně podaných HSPC a/nebo jejich myeloidních potomků je schopna migrovat přes hematoencefalickou bariéru do mozku a přilhojit se jako mikroglie a perivaskulární makrofágy CNS rezidentní v centrálním nervovém systému (CNS) i jako endoneurální makrofágy v periferním nervovém systému (PNS). Tyto geneticky modifikované buňky mohou produkovat a vylučovat funkční enzym ARSA, který může být absorbován okolními buňkami, což je proces známý jako křížová korekce, a může být použit k rozkladu nebo prevenci hromadění škodlivých sulfatidů.

Po úspěšném a stabilním přilhojení štěpu u pacienta se očekává, že účinky přípravku budou trvalé.

Farmakodynamické účinky

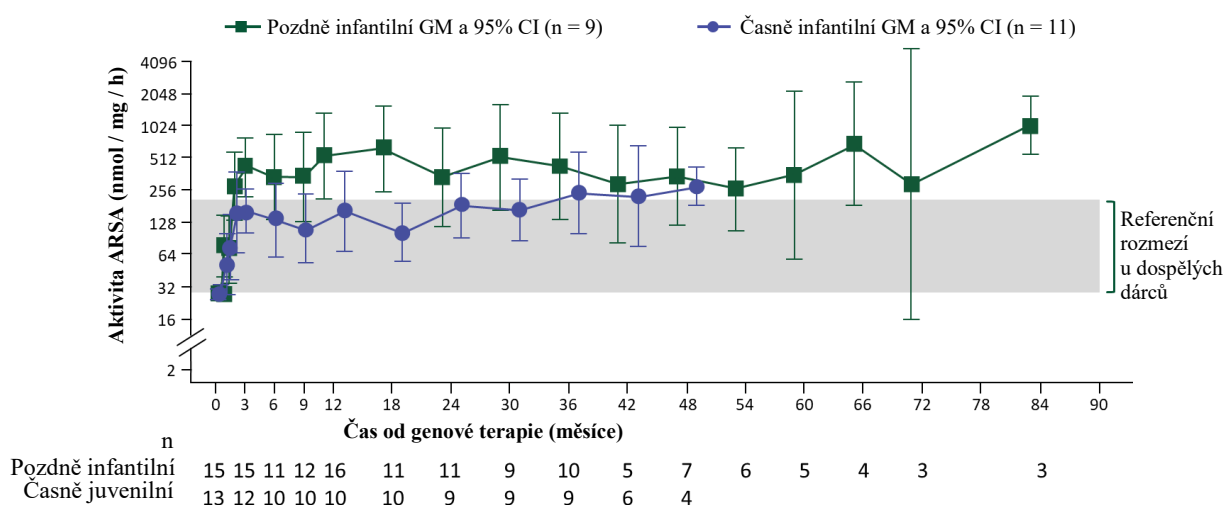
U všech hodnotitelných pacientů bylo jeden měsíc po podání přípravku Libmeldy pozorováno trvalé a stabilní periferní přilhojení štěpu geneticky modifikovaných buněk. Počet perzistentních vektorových kopií (VCN) byl také pozorován v buňkách CD34⁺ izolovaných z kostní dřeně během období sledování. Tyto biologické nálezy ukazují trvalé multilineární přilhojení štěpu genově korigovaných

buněk, což je nezbytné pro podporu dlouhodobé produkce ARSA a výsledný dlouhodobý klinický přínos.

V 1. roce po léčbě byl podíl kolonií odvozených z kostní dřeně, které nesou genom LVV (% LV⁺), na celkové léčené populaci 54,8 % (rozmezí: 20,0 % až 100 %, [N = 23]). Podíl kolonií odvozených z kostní dřeně, nesoucích genom LVV (% LV⁺) v 5. roce, byl 45,0 % (rozmezí: 18,8 % až 90,6 % [n = 6,4 pozdně infantilní forma (LI) a 2 časně juvenilní forma (EJ)]), což svědčí o stabilním přihojení štěpu v průběhu času u léčené populace.

Rekonstituce aktivity ARSA v hematopoetickém systému byla pozorována u všech léčených pacientů s MLD s postupnou rekonstitucí hladin ARSA v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC), které do 3 měsíců po léčbě dosáhly normálního referenčního rozmezí a zůstaly stabilně po celou dobu sledování v normálním rozmezí či nad ním (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Aktivita ARSA v PBMC v čase (geometrický průměr a 95% CI) podle podtypu onemocnění (integrováný soubor údajů o účinnosti; N = 29)



Pozn.: Hodnoty <LLQ jsou při LLQ imputovány. LLQ je 25,79 nmol/mg/h. GM a 95% CI jsou uvedeny tam, kde jsou alespoň 3 pacienti s nechybějícími údaji. ARSA: arylsulfatáza A; CI: interval spolehlivosti; GM: geometrický průměr; LLQ: dolní mez kvantifikace; PBMC: mononukleární buňky periferní krve.

Aktivita ARSA byla také měřena v mozkomíšním moku (CSF) jako náhradní složka metabolické korekce v mozku. Aktivita ARSA v mozkomíšním moku se změnila z nedetekovatelné na počátku léčby na detekovatelnou u všech hodnotitelných pacientů do 6. měsíce po léčbě a dosáhla referenčních úrovní v 1. roce po léčbě. Poté centrální rekonstituce enzymatické aktivity ARSA zůstala stabilní v referenčním rozmezí.

Klinická účinnost

Klinická účinnost byla založena na integrované analýze výsledků 29 pacientů s časným nástupem MLD léčených přípravkem Libmeldy připraveným ve formě čerstvého přípravku (bez kryokonzervace). Tyto výsledky byly získány u dvaceti (20) pacientů léčených v registrační studii (studie 201222 - otevřená, nerandomizovaná jednoramenná klinická hodnocení bezpečnosti a účinnosti) se střední dobou následného sledování po léčbě 4,0 let (rozsah: 0,6 až 7,5 roku) a devět (9) pacientů léčených v rámci 3 programů rozšířeného přístupu se střední dobou sledování 1,5 roku (rozmezí: 0,99 až 2,72 let).

Dále jsou shrnuty počáteční výsledky od 9 pacientů léčených v další studii s komerční (kryokonzervovanou) lékovou formou přípravku Libmeldy (studie 205756).

Spektrum onemocnění MLD se může projevovat v různých klinických formách, primárně na základě věku nástupu prvních příznaků onemocnění. Do klinického vývoje přípravku Libmeldy byli zahrnuti

presymptomatictí pacienti s pozdně infantilní (LI) nebo časně juvenilní (EJ) formou onemocnění a časně symptomatictí pacienti s EJ MLD s bíalelickými mutacemi v genu ARSA vedoucími ke snížení enzymatické aktivity ARSA. „Bíalelické mutace vedoucí ke snížení enzymatické aktivity ARSA“ označují mutace vedoucí k částečnému nebo úplnému narušení enzymatické aktivity ARSA a vedoucí k akumulaci sulfatidů. Tyto bíalelické mutace vylučují běžné neutrální mutace popsané ve spojení s alelami ARSA s pseudodeficitem.

Charakteristiky pacientů a onemocnění

Formy MLD (varianty) byly definovány přítomností následujících kritérií během klinického vývoje:

- Pozdně infantilní forma (LI): věk při nástupu příznaků u starších sourozenců ≤ 30 měsíců a/nebo 2 nulové (0) mutantní alely ARSA a/nebo periferní neuropatie ve studii elektroneurografie (ENG).
- Časně juvenilní forma (EJ): věk při nástupu příznaků (u pacienta nebo u staršího sourozence) mezi 30 měsíci a před 7 lety a/nebo 1 nulová (0) a 1 reziduální (R) mutovaná alela ARSA a/nebo periferní neuropatie ve studii ENG.

Ve výše uvedené definici se nulové (0) nebo zbytkové (R) alely vztahují ke známým či novým mutacím.

Symptomatický stav pacientů byl definován následovně:

- Presymptomatický: v době zařazení do klinických studií byli pacienti s LI nebo EJ bez neurologického poškození (příznaky související s onemocněním), se známkami onemocnění nebo bez nich odhalenými pomocí instrumentálních hodnocení, tj. elektroneurografická studie (ENG) a zobrazování magnetickou rezonancí mozku (MRI).

Na základě analýzy výchozích charakteristik presymptomatických pacientů s LI a EJ léčených během programu klinického vývoje byla dále upřesněna definice presymptomatického stavu, aby se maximalizoval přínos léčby.

S přihlédnutím k výsledkům této analýzy je třeba zvážit léčbu přípravkem Libmeldy u presymptomatického pacienta:

- U pacienta s LI formou onemocnění, při absenci zpoždění v dosažení samostatného stoje nebo zpoždění při dosažení nezávislé chůze, spojené s abnormálními známkami při neurologickém hodnocení.
- U pacienta s EJ formou onemocnění, při absenci neurologických známek nebo příznaků onemocnění, které vedou ke kognitivnímu, motorickému nebo behaviorálnímu funkčnímu zhoršení nebo regresi (doloženo neurologickým vyšetřením, hodnocením celkové motorické funkce a/nebo neuropsychologickými testy).
- Včasné symptomatické: v době zařazení do klinických studií časní symptomatictí pacienti s EJ splňovali následující 2 kritéria: inteligenční kvocient (IQ) ≥ 70 a schopnost samostatně ujít ≥ 10 kroků.

Na základě analýzy klinicky relevantních přínosů pro motorické a kognitivní funkce byla účinnost prokázána pouze u pacientů léčených před nástupem kognitivního zhoršení v době, kdy ještě byli schopni samostatné chůze.

S ohledem na tyto výsledky je třeba zvážit léčbu přípravkem Libmeldy u pacienta s časně symptomatickou formou EJ onemocnění:

- pokud je tento pacient schopen samostatně chodit, znamená to, že pacientovo skóre GMFC-MLD je ≤ 1 , a
- pokud kognitivní funkce pacienta nezačaly klesat, což znamená, že IQ pacienta je ≥ 85 .

V době zařazení do klinických studií bylo z 29 pacientů s časným nástupem MLD 20 presymptomatických a 9 bylo časně symptomatických, 16 mělo diagnózu LI MLD a 13 mělo diagnózu EJ MLD. Všichni pacienti ve studii LI a někteří pacienti s EJ byli identifikováni poté, co se u staršího

sourozence vyvinuly příznaky a byla jim diagnostikována MLD, což vedlo k testování u dalších členů rodiny.

Tabulka4 Souhrn demografických charakteristik podle symptomatického stavu v době genové terapie a podle podtypu nemoci (integrováný soubor údajů o účinnosti)

	Presymptomatictí pacienti		Časně symptomatictí pacienti	
	Podskupina s pozdně infantilní formou (n = 15)	Podskupina s časně juvenilní formou (n = 5)	Podskupina s pozdně infantilní formou (n = 1)	Podskupina s časně juvenilní formou (n = 8)
Pohlaví, n (%)				
Žena	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Muž	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Věk při GT, v měsících				
Medián	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Max.	17,8	66,8	23,3	139,9

Odběr kostní dřeně

Během klinického vývoje byl u každého pacienta upraven objem odebrané kostní dřeně. Medián odebraného objemu kostní dřeně byl 35 ml/kg (rozmezí 15–56 ml / kg) bez jakýchkoli souvisejících událostí týkajících se bezpečnosti.

Mobilizace a aferéza

V průběhu klinického vývoje byl všem (deseti) pacientům, u nichž bylo rozhodnuto použít jako zdrojový materiál mPB, podán G-CSF (10–12,5 µg/kg/den) k mobilizaci buněk CD34⁺ před postupem aferézy. Počínaje dnem 3 po podání G-CSF byl jednou denně (0,24 mg/kg, subkutánně) podáván další mobilizační prostředek, plerixafor, pokud to bylo klinicky indikováno v závislosti na počtu bílých krvinek a počtu buněk CD34⁺ v periferní krvi pacienta. Aferéza byla provedena, jakmile počet buněk CD34⁺ dosáhl odpovídající úrovně podle standardních postupů.

Pokud nebylo dosaženo cílového počtu shromážděných buněk CD34⁺ k výrobě přípravku Libmeldy a k poskytnutí záložní transplantace jedinou aferézou, byl proveden druhý postup. U všech pacientů byl odebrán minimální počet buněk CD34⁺ pro výrobu přípravku Libmeldy (8 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg) s 1 cyklem mobilizace a 1 aferézou nebo 2 aferézami.

Přípravný režim před léčbou

Všichni pacienti absolvovali před léčbou přípravkem Libmeldy systémový přípravný režim s busulfanem.

Třináct pacientů (45 %) podstoupilo submyeloablativní přípravný režim (SMAC), definovaný jako cílová kumulativní AUC 67 200 µg * h/l. Šestnáct pacientů (55 %) podstoupilo myeloablativní přípravný režim (MAC), definovaný jako cílová kumulativní AUC 85 000 µg * h/l.

V submyeloablativním přípravném režimu dostávali pacienti celkem 14 dávek busulfanu (podle tělesné hmotnosti pacienta) ve formě 2hodinové i.v. infuze podávané každých 6 hodin od -4. do -1. dne. Plazmatické hladiny busulfanu byly sledovány sériovým farmakokinetickým vzorkem a upraveny

pomocí cílové dávky AUC 4800 $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (rozmezí: 4200 až 5600 $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$), což odpovídá očekávané celkové kumulativní AUC 67 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (rozmezí 58 800 až 78 400 $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$). Průměrná kumulativní AUC u pacientů, kteří podstoupili submyeloablativní přípravný režim, byla vyšší, než se očekávalo, ale zůstala v cílovém rozmezí (geometrický průměr 71 923,53 [95% CI: 68 751,04, 75 242,41]).

V myeloablativním přípravném režimu dostávali pacienti dávku busulfanu na základě plochy povrchu těla v závislosti na věku (80 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dávka}$, pokud ≤ 1 rok; 120 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dávka}$, pokud > 1 rok), celkem 4 dávky podané formou 3hodinové i.v. infuze každých 20 až 24 hodin od dne -4 do dne -1. Plazmatické hladiny busulfanu byly monitorovány sériovým odběrem vzorku pro farmakokinetické testování a upraveny pomocí cílové celkové kumulativní AUC 85 000 $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (rozmezí: 76 500 až 93 500 $\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$).

Analýzy podskupin podle přípravného režimu, tj. porovnání podskupin pacientů, kteří dostávali myeloablativní přípravný režim vs. submyeloablativní přípravný režim, neprokázaly znatelné rozdíly v úrovni přihojení transdukovaného buněčného štěpu ani v aktivitě enzymu ARSA (v celkových PBMC a mononukleárních buňkách odvozených z kostní dřene). Navíc se ukázalo, že bezpečnostní profily obou režimů jsou srovnatelné.

Rozhodnutí použít myeloablativní přípravný režim vs. submyeloablativní přípravný režim v rámci přípravy před léčbou je tedy na uvážení ošetřujícího lékaře, s přihlédnutím ke klinickým charakteristikám pacienta, jako jsou mimo jiné věk, funkce jater, nedonošenost a trombofilie.

Během klinického vývoje byla podle institucionální praxe s kyselinou ursodeoxycholovou nebo defibrotidem vyžadována profylaxe pro venookluzivní onemocnění (VOD) a související komplikace poškození endotelu.

Podání přípravku Libmeldy

Všem pacientům ($n = 29$) byl podáván léčivý přípravek s průměrnou (min, max) dávkou buněk 10,81 $\times 10^6$ (4,2; 25,9) CD34 + buněk/kg jako intravenózní infuze.

Integrované výsledky týkající se účinnosti ($n = 29$)

Koprimárnými cílovými body účinnosti byly:

- Měřítka hrubé motoriky (GMFM) Zlepšení o $> 10\%$ celkového skóre GMFM u léčených pacientů ve srovnání se skóre GMFM ve věkově odpovídající neléčené historické kontrolní populaci MLD (tj. Studie TIGET: studie přirozeného průběhu [NHx]), hodnocené ve 2. roce po léčbě (viz tabulka 5) a
- Aktivita ARSA: Významné (≥ 2 SD) zvýšení reziduální aktivity ARSA ve srovnání s hodnotami před léčbou, měřeno v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC) ve 2. roce po léčbě (viz Farmakodynamické účinky, obrázek 1 a tabulka 6).

Pacienti s časným nástupem MLD léčení před nástupem zjevných symptomů vykazovali normální motorický vývoj, stabilizaci nebo zpoždění v rychlosti progresu motorické dysfunkce, měřeno celkovým skóre GMFM (%) (viz tabulka 5).

Při použití modelu ANCOVA upraveného podle věku při hodnocení a léčbě GMFM byl průměrný rozdíl mezi léčenými presymptomatickými pacienty s LI a věkově odpovídajícími neléčenými pacienty s LI ze studie NHx 71,0 % ve 2. roce a 79,8 % ve 3. roce. Podobně byl průměrný rozdíl mezi léčenými presymptomatickými pacienty s EJ a neléčenými pacienty s EJ ve věku 52,4 % ve 2. roce a 74,9 % ve 3. roce. Tyto rozdíly v léčbě byly statisticky významné ($p \leq 0,008$) ve prospěch přípravku Libmeldy.

I když to není statisticky významné, byl také zaznamenán jasný rozdíl v celkovém skóre GMFM mezi léčenými časnými symptomatickými pacienty s EJ a staršími neléčenými pacienty s EJ (28,7 % ve 2. roce; $p = 0,350$ a 43,9 % ve 3. roce; $p = 0,054$).

Tabulka 5 Celkové skóre GMFM (%) ve 2. a 3. roce u presymptomatických a časně symptomatických pacientů (podskupiny s pozdně infantilní formou a časně juvenilní formou) ve srovnání s údaji o přirozené anamnéze podle věku (integrováný soubor údajů o účinnosti).

	Adjustované průměrné celkové skóre GMFM		Průměrný rozdíl v léčbě v celkovém skóre GMFM mezi léčenými pacienty a pacienty s neléčenou přirozenou anamnézou podle věku	
	Léčení pacienti	Neléčení pacienti s přirozeným průběhem		
Presymptomatictí pacienti	Pozdně infantilní forma			
	Rok 2 *	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 % (95% CI: 60,4–81,7); p<0,001
	Rok 3	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 % (95% CI: 66,2–93,3); p<0,001
	Časně juvenilní forma			
	Rok 2 *	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 % (95% CI: 25,1–79,6); p = 0,008
	Rok 3	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 % (95% CI: 50,08–99,1); p<0,001
Časně symptomatictí pacienti	Časně juvenilní forma			
	Rok 2 *	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 % (95% CI: -14,1–71,5); p = 0,350
	Rok 3	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 % (95% CI: 9,2–78,5); p = 0,054

* Měření hrubé motoriky dva roky po léčbě bylo koprimárním cílovým bodem registrační klinické studie. Pozn.: Analýza adjustace kovariance na léčbu a věk. Hodnoty p jsou z dvoustranného 5% testu hypotéz s nulovou hypotézou 10% rozdílu. CI: interval spolehlivosti; EJ: časně juvenilní forma; GMFM: měření hrubé motoriky; LI: pozdně infantilní forma, MLD: metachromatická leukodystrofie.

U pacientů s EJ, kteří byli v době genové terapie časně symptomatictí, bylo zhoršení hrubé motoriky hodnoceno od nástupu onemocnění. Do čtyř let po nástupu onemocnění byl odhadovaný podíl pacientů, kteří přežili a udrželi si schopnost chůze a schopnost sedět bez podpory (úroveň GMFC-MLD 5 nebo vyšší), 62,5 % v léčené skupině oproti 26,3 % v neléčené skupině, což představuje zpoždění v progresi onemocnění po léčbě přípravkem Libmeldy.

Statisticky významné zvýšení aktivity ARSA v PBMC bylo také pozorováno v roce 2 po léčbě ve srovnání s výchozí hodnotou před léčbou jak u presymptomatických pacientů (20,0násobné zvýšení; p < 0,001), tak u časných symptomatických pacientů (4,2násobné zvýšení; p = 0,004) (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Aktivita ARSA měřená v PBMC (geometrický průměr) na počátku a 2. rok po léčbě u presymptomatických a časně symptomatických pacientů (integrováný soubor údajů o účinnosti).

	Geometrický průměr (% CVb) Aktivita ARSA v PBMC		Násobný vzestup od výchozí hodnoty do roku 2 *
	Při vstupu do studie	Rok 2	
Presymptomatictí	26,923(6,72) (n = 19)	339,736(270,85) (n = 14)	20,0 (95% CI: 9,0, 44,0) p < 0,001
Časně symptomatictí	26,025(2,72) (n = 9)	134,056(55,94) (n = 6)	4,2 (95% CI: 1,6, 11,2) p = 0,004

* Poměr adjustovaných průměrů z opakovaných měření v rámci smíšeného modelu na logaritmické stupnici, adjustováno dle návštěvy, výchozí hodnoty, výchozí* návštěvy, podtypu nemoci a návštěvy* pro podtyp nemoci.

Sekundárním cílovým bodem účinnosti integrované analýzy účinnosti byla naměřená hodnota IQ dle neuropsychologických testů nad 55 po léčbě přípravkem Libmeldy, což je prahová hodnota pro střední mentální retardaci (DSM-IV). Měření inteligenčního kvocientu / vývojového kvocientu (IQ/DQ), tj. kognitivní a jazykové schopnosti, doplňují výsledky GMFM a poskytují další důkazy o tom, že vysoká úroveň přihojení štěpu a enzymatické rekonstituce se promítají do příslušných účinků léčby na klíčové symptomatické domény u pacientů s MLD.

V podskupině LI (všichni presymptomatictí v době léčby kromě jednoho) mělo 12 z 15 hodnocených pacientů celkem konstantní hodnotu IQ/DQ v normálním rozmezí (skóre IQ/DQ 100 +/- SD 15) po celou dobu sledování. Všichni až na 2 z těchto pacientů (jeden presymptomatický, jeden časně symptomatický) zůstali nad prahem těžkého mentálního postižení (IQ/DQ > 55) v chronologickém věku, kdy u všech 14 neléčených pacientů s NHx s neuropsychologickým hodnocením se objevily důkazy o závažném kognitivním poškození (tj. IQ/DQ pod 55 a blízko 0).

Z 10 přežívajících pacientů s EJ vykazovali během sledování všichni 4 presymptomatictí pacienti a 4 ze 6 časně symptomatických pacientů normální IQ/DQ. Naproti tomu 11 z 12 pacientů s NHx při neuropsychologickém hodnocení vykazovalo během následného sledování známky závažného kognitivního poškození.

V době analýzy integrovaných údajů, tj. při mediánu doby sledování 3,035 let po léčbě (rozmezí 0,99 až 7,51), nezemřel žádný ze 16 pacientů v léčené podskupině LI, z nichž všichni kromě jednoho byli v době léčby presymptomatictí (100% celkové přežití). Čtyři presymptomatictí pacienti s LI žili 6 nebo více let po léčbě a 2 presymptomatictí pacienti s LI byli naživu 7 nebo více let po léčbě. Pro srovnání, 12 z 19 (63,2 %) neléčených pacientů s LI ve studii NHx již v době analýzy nebylo naživu. Srovnatelné celkové přežití bylo pozorováno u léčených a neléčených skupin EJ se střední dobou sledování 3,49 roku po léčbě (rozmezí 0,64 až 6,55). Jeden z 5 (20 %) pacientů s EJ léčených v presymptomatickém stadiu zemřel kvůli mozkovému ischemickému infarktu, což se nepovažuje za související s přípravkem Libmeldy. Mezi 8 (25,0 %) pacienty s EJ léčenými v časném symptomatickém stadiu došlo ke 2 úmrtím, a to jak v důsledku progresu onemocnění, tak také v souvislosti s léčbou přípravkem Libmeldy. Podobně v době analýzy zemřeli 3 z 12 (25 %) neléčených pacientů s EJ ve studii NHx.

Analýza citlivosti provedená za účelem identifikace klinických faktorů, které mohly ovlivnit úroveň přínosu léčby přípravkem Libmeldy a optimalizovat doporučené použití léčby, identifikovala 4 selhání léčby:

- U jednoho pacienta s LI došlo mezi screeningem a podáním přípravku Libmeldy k nástupu symptomů souvisejících s onemocněním a v době léčby byl považován za symptomatického. Progrese tohoto pacienta po léčbě byla srovnatelná s neléčenými pacienty s NHx jak v kognitivních funkcích, tak v motorickém vývoji.

- Tři časně symptomatictí pacienti s EJ léčení přípravkem Libmeldy vykazovali zhoršení motorických i kognitivních funkcí srovnatelné se zhoršením pozorovaným u neléčených pacientů s NHx a progresu onemocnění vedla u dvou z nich k úmrtí. U dvou ze tří pacientů byl v době léčby IQ < 85 (82 a 58). U dvou ze tří pacientů došlo ke zhoršení mezi screeningem a výchozím hodnocením (nasazením přípravného režimu).

Studie 205756 (kryokonzervovaná komerční léková forma)

Studie 205756 je otevřená jednoramenná studie hodnotící kryokonzervovanou (komerční) lékovou formu přípravku Libmeldy v rámci léčby presymptomatických LI a presymptomatických a časně symptomatických pacientů s EJ MLD. Rozsah dávky buněk použitých u prvních 9 pacientů ve studii 205756 (10,45–30,0 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg) se blíží rozmezí použitému u pacientů léčených čerstvou (hodnocenou) formulací léčivého přípravku (4,2–25,9 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg).

V době sběru dat bylo léčeno 6 pacientů (3LIs, 3EJs), všichni presymptomatictí v době léčby, s mediánem následného sledování po léčbě 0,87 roku (rozmezí: 0,0 až 1,47 let). Předběžné údaje o účinnosti ukazují úroveň přihojení štěpu, počet kopií vektoru, aktivitu ARSA v PBMC a CSF v různých časových bodech po genové terapii v rozsahu pozorovaném při analýze integrovaných údajů od pacientů léčených čerstvou lékovou formou přípravku Libmeldy.

Předběžné údaje o bezpečnosti naznačují, že přípravek Libmeldy je dobře snášen. Bezpečnostní profil pozorovaný v této studii s kryokonzervovanou lékovou formou je shodný s profilem stanoveným u pacientů léčených čerstvou formulací z hlediska povahy, doby nástupu a frekvence hlášených nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Přípravek Libmeldy byl zkoumán u kojenců a dětí ve věkovém rozmezí od 7,6 měsíce do 11,6 roku. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Libmeldy u pozdní juvenilní podskupiny pediatrické populace s metachromatickou leukodystrofií (tj. pacienti s MLD ve věku od 7 do méně než 17 let v době nástupu onemocnění) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Libmeldy je léčivý přípravek pro genovou terapii sestávající z autologních buněk, které byly geneticky modifikovány *ex vivo*. Charakter přípravku Libmeldy je takový, že konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, metabolismu a eliminace nejsou použitelné. Biodistribuce přípravku Libmeldy byla nicméně studována a byla prokázána distribuce do krvevorných tkání a cílových orgánů onemocnění (včetně mozku).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k povaze přípravku Libmeldy nelze použít standardní toxikologické hodnocení a konvenční studie mutagenity, karcinogenity a reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny.

Farmakologie, toxikologie a genotoxicita přípravku Libmeldy byly hodnoceny *in vitro* a *in vivo*.

Analýza místa integrace (ISA) myších buněk kostní dřeně Lin- a lidských buněk CD34⁺ transdukovaných ARSA LVV byla provedena před a po transplantaci myším a nevykazovala zvýšenou inzerci do genů souvisejících s nádorovým bujením nebo v jejich blízkosti nebo klonální dominanci. Prototyp lentivirového vektoru souvisejícího s ARSA LVV neindukoval *in vitro* transformaci a trvalý růst transdukovaných Lin- buněk kostní dřeně divokého typu myši v důsledku inzerční transformace. Buňky kostní dřeně Lin- od Cdkn2a -/- myši, což je kmen náchylný k nádorovému bujení vyvolanému gama-retrovirovou inzerční mutagenézí, transdukované stejným prototypem lentivirového vektoru, nevykazovaly genotoxický potenciál při transplantaci do myši divokých typů.

Studie toxicity a onkogeneze (tumorigenicity) byly provedeny na myším modelu MLD. Nebyly pozorovány žádné známky toxicity v důsledku nadměrné exprese ARSA a žádný abnormální nebo maligní růst transplantovaných buněk nebo hematopoetických nádorů související s integrací ARSA LVV. Nadměrná exprese ARSA u lidských HSPC a u myši ARSA Tg nezhoršila aktivaci jiných sulfatáz závislých na aktivátoru sulfatázy SUMF-1, neovlivnila proliferační a diferenciací schopnosti transdukovaných buněk a nevyvolala toxicitu ani funkční poškození u ARSA Tg myši.

Další studie s lidskými buňkami CD34⁺ transdukovanými ARSA LVV podávanými imunodeficitním myeloabulovaným myším neprokázaly žádnou toxicitu, žádnou mobilizaci vektorů ani přítomnost transdukce mužských gonád.

Molekulární monitorování nezjistilo replikačně kompetentní lentivirus (RCL).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylsulfoxid

Chlorid sodný

Lidský albumin

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

6 měsíců.

Po rozmrazení: maximálně 2 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Infuzní vaky přípravku Libmeldy musí být uchovávány v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -130 °C), dokud nejsou připraveny k rozmrazení a podání.

Infuzní vak(y) uchovávejte v kovové kazetě (kazetách). Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 ml infuzní vak(y) z ethylenvinylacetátu (EVA) se dvěma dostupnými hroty, zabaleny/é v přebalovacím vaku z EVA, umístěny/é uvnitř kovové kazety.

Přípravek Libmeldy je dodáván z místa výroby do skladu léčebného centra v kryopřevravně, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak přípravku Libmeldy.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

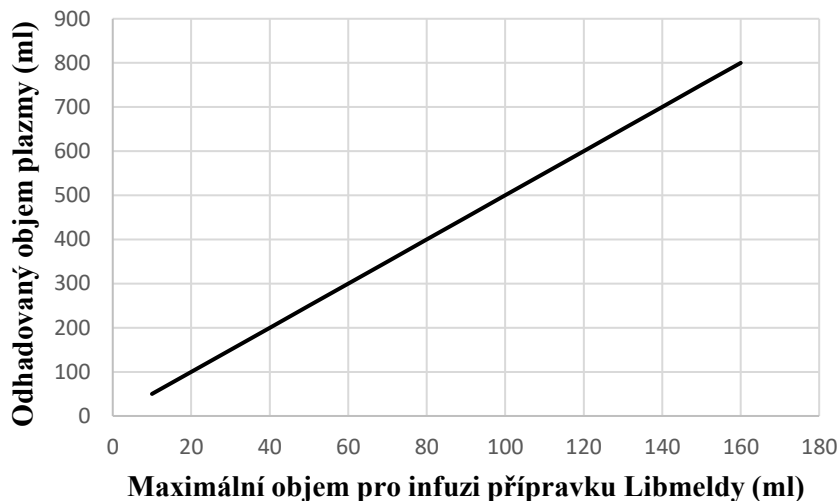
- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Libmeldy, musejí přijmout příslušná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních chorob.
- Přípravek Libmeldy musí vždy zůstat při teplotě ≤ -130 °C, dokud se obsah vaku nerozpustí pro infuzi.

Určení dávky, která má být podána

- Vzhledem k informacím o dávkování poskytnutým v bodě 4.2 mají být dávka, která má být podána, a počet použitých infuzních vaků definovány na základě celkového počtu dodaných buněk CD34⁺ uvedeného na informačním listu šarže (tj. „podaná dávka“, vypočítaná na základě na tělesné hmotnosti pacienta v době odběru buněk). Dávka přípravku Libmeldy, která má být podána, má také zohledňovat tělesnou hmotnost pacienta v době léčby a skutečnost, že jakýkoli použitý vak má být podáván jako celek.
- Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta. Pokud dávka infuze přípravku Libmeldy představuje více než jeden vak, je třeba před infuzí zajistit, aby byl objem léčivého přípravku, který má být infuzně podán, kompatibilní s doporučeným limitem dimethylsulfoxidu, tj. celkový podaný objem dimethylsulfoxidu má zůstat < 1 % odhadovaného objemu plazmy pacienta. Maximální objem přípravku Libmeldy, který má být podán, má proto zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.

- Následující graf slouží jako reference k určení maximálního objemu přípravku Libmeldy, který může být pacientovi podán na základě jeho odhadovaného objemu plazmy.

Obrázek 2 Pokyny k bezpečnostnímu limitu dimethylsulfoxidu: maximální objem přípravku Libmeldy, který má být podán, by měl zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.



Příprava infuze

- Pro každého pacienta může být určeno několik infuzních vaků. Každý infuzní vak je umístěn uvnitř přebalovacího vaku, který je uložen v kovové kazetě.
- Přebalený infuzní vak/y musí být uchováván/y uvnitř kovové kazety (kazet) v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $\leq -130^\circ \text{C}$, dokud není připraven k rozmrazení a infuznímu podání.
- Započítejte všechny infuzní vaky a pomocí přiloženého informačního listu šarže potvrďte, že žádný infuzní vak není exspirován.
- K naplnění hadiček před infuzí a k propláchnutí infuzního vaku a hadiček po infuzi má být k dispozici sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Kontrola před rozmrazením

- Nevyjímejte kovovou kazetu z kryogenního úložiště a nerozmrazujte přípravek Libmeldy, dokud není pacient připraven k podání infuze. Načasování rozmrazení infuzního vaku obsahujícího / infuzních vaků obsahujících přípravek Libmeldy a infuze musí být koordinováno. Předem potvrďte čas infuze a upravte čas začátku rozmrazení tak, aby léčba byla k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven.
- Otevřete kovovou kazetu a před rozmrazením zkontrolujte přebalovací vak a infuzní vak, zda nevykazují známky narušení integrity. Pokud dojde k narušení infuzního vaku, řiďte se místními pokyny pro nakládání s odpadem z lidského biologického materiálu a neprodleně kontaktujte společnost Orchard Therapeutics.
- Před rozmrazením přípravku Libmeldy je třeba ověřit, že se totožnost pacienta shoduje s jedinečnými informacemi o pacientovi uvedenými na etiketách obalů a na přiloženém informačním listu šarže. Přípravek Libmeldy je určen výhradně pro autologní použití. Nerozmrazujte ani nepodávejte infuzi přípravku Libmeldy, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta na infuzním vaku neodpovídají danému pacientovi.

Rozmrazení

- Po opatrném vyjmutí z kovové kazety rozmrazte infuzní vak v uzavřeném přebalovacím vaku při teplotě 37 °C v zařízení pro řízené rozmrazování, dokud z infuzního vaku nezmizí viditelný led.
- Po dokončení rozmrazování je nutno vak okamžitě vyjmout z rozmrazovacího zařízení.
- Přebalovací vak je nutno opatrně otevřít s cílem vyjmout infuzní vak, který má být až do infuze uchováván při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).
- Vak jemně promněte, aby se disperze promísila. Obsah infuzního vaku je nutno zkontrolovat, zda neobsahuje zbývající viditelný shluk buněk. Malé shluky buněčného materiálu by se měly rozptýlit jemným ručním mícháním. Vak neprotřepávejte.
- Infuzní vak se nemá před infuzí umývat, odstřeďovat, nemají se z něj odebírat vzorky a/nebo nemá být resuspendován v novém médiu.
- Přípravek Libmeldy nesmí být ozařován, protože ozáření by mohlo vést k jeho deaktivaci.
- Pokud je pro léčebnou dávku pro pacienta k dispozici více než jeden infuzní vak, další vak má být rozmrazen až po úplném ukončení infuzního podání obsahu předchozího vaku.

Podání

- Přípravek Libmeldy má být podán cestou intravenózní infuze centrálním žilním katétreem podle standardních postupů uplatňovaných pro přípravky buněčné terapie v místě jeho podání.
- Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200µm filtrem.
- Každý vak má být infuzně podán s pomocí gravitace do 2 hodin po rozmrazení, včetně jakéhokoli přerušování během infuze, aby byla zachována maximální životaschopnost přípravku.
- Maximální rychlost infuze je 5 ml/kg/h a obsah každého vaku má být infuzně podán do přibližně 30 minut.
- Pokud je zapotřebí více než jeden vak přípravku Libmeldy, má se infuzně podávat pouze jeden vak za hodinu.
- Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni působení dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a nasycení kyslíkem) a výskyt jakéhokoli příznaku je třeba sledovat po dobu až 3 hodin po infuzi.
- Na konci infuze propláchněte veškerý přípravek Libmeldy zbývající v infuzním vaku a veškeré související hadičky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno co nejvíce buněk. Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Opatření, která je nutno učinit před likvidací léčivého přípravku

- Přípravek Libmeldy obsahuje geneticky modifikované lidské buňky. U nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadního materiálu je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem.
- S veškerým materiálem, který byl ve styku s přípravkem Libmeldy (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem a takto má být i tento materiál zlikvidován.

Náhodná expozice

- Je třeba zabránit náhodné expozici přípravku Libmeldy. V případě náhodné expozice je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidskými biologickými materiály, což může zahrnovat omytí kontaminované kůže a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které by mohly být v kontaktu s přípravkem Libmeldy, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Libmeldy v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout na obsahu a formátu edukačního a kontrolovaného distribučního programu s příslušným národním orgánem.

Edukační a kontrolovaný distribuční program je zaměřen na poskytování informací o bezpečném používání přípravku Libmeldy.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Libmeldy uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti / pečující osoby, u nichž se očekává, že budou přípravek Libmeldy předepisovat, vydávat nebo používat, následující edukační balíček:

- edukační materiál pro lékaře,
- informační balíček pro pacienty.

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- souhrn údajů o přípravku,
- pokyny pro zdravotnické pracovníky,
- pokyny pro zacházení s přípravkem a způsob podání.

• Pokyny pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující důležitá sdělení:

- upozornění, že existuje teoretická možnost, že léčba přípravkem Libmeldy může být spojena s rizikem inzerční mutageneze, což může vést k rozvoji maligního onemocnění. U všech pacientů mají být sledovány známky a příznaky onkogenní transformace, leukémie nebo lymfomu; pacienti musí být poučeni o příznacích a známkách leukémie nebo lymfomu a musí vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků,
- upozornění týkající se opožděného přihojení štěpu trombocytů a pokyny k jeho léčbě,
- upozornění týkající se vzniku protilátek anti-ARSA a pokyny k jejich léčbě,
- upozornění na možné riziko selhání štěpu a nutnost sledovat pacienty,
- informace o studii LongTERM-MLD a co bude tato studie zahrnovat,
- doporučení týkající se důležitých záležitostí, které je nutné probrat s pacienty a/nebo pečujícími osobami s ohledem na přípravek Libmeldy:
 - možná rizika léčby přípravkem Libmeldy,
 - známky jakéhokoli maligního onemocnění, jako je leukémie/lymfom, a jaká opatření je třeba podniknout,
 - obsah příručky pro pacienta a rodiče / pečující osoby,
 - nutnost nosit kartu pacienta a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, se kterým přijde pacient do kontaktu,
 - důležitost pravidelného sledování a dlouhodobého sledování,
- poskytnutí kontaktních údajů pro hlášení všech podezření na nežádoucí účinky a uvedení čísla šarže daného léčivého přípravku, které je uvedeno na kartě pacienta.

• **Pokyny pro zacházení s přípravkem a způsob podání pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat tyto klíčové prvky:

- pokyn, že přípravek Libmeldy musí být podán ve specializovaném léčebném centru se zkušenostmi s transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT),
- pokyny k preventivním opatřením, která je třeba učinit před zacházením s přípravkem Libmeldy nebo před jeho podáním,
- pokyny pro příjem a uchování přípravku Libmeldy,
- pokyny ke kontrole přípravku Libmeldy před podáním,
- pokyny k rozmrazování přípravku Libmeldy,
- poskytnutí kontaktních údajů pro hlášení všech podezření na nežádoucí účinky a uvedení čísla šarže daného léčivého přípravku, které je uvedeno na kartě pacienta.

Informační balíček pacienta má obsahovat následující:

- příbalovou informaci,
- pokyny pro pacienta a rodiče / pečující osoby,
- kartu pacienta.

• **Pokyny pro pacienty / pečující osoby** mají obsahovat následující důležitá sdělení:

- upozornění, aby u pacienta byly sledovány příznaky leukémie nebo lymfomu a v případě jakýchkoli příznaků byl okamžitě kontaktován odborný lékař, protože existuje malé riziko, že se u pacienta může rozvinout leukémie nebo lymfom. Během rutinních každoročních kontrol, které budou pokračovat i po skončení léčby, odborný lékař zkontroluje, zda v krvi pacienta nejsou přítomny známky leukémie nebo lymfomu,
- pokyny se zdůrazněním nutnosti, aby rodič / pečující osoba nosili kartu pacienta s cílem informovat jakéhokoli zdravotnického pracovníka, že dítě bylo léčeno přípravkem Libmeldy,
- poučení o důležitosti pravidelného sledování a hlášení jakýchkoli příznaků nebo obav odbornému lékaři, který dítě ošetřuje,
- informace o studii LongTERM-MLD a o účelu studie,
- poskytnutí kontaktních údajů pro hlášení jakýchkoli nežádoucích účinků nebo příznaků pacienta a co znamená, že léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování (▼).

• **Karta pacienta** musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- prohlášení, že pacient byl léčen přípravkem Libmeldy, s číslem šarže léčivého přípravku a datem léčby, aby byla zajištěna sledovatelnost podle pokynů pro sledování bezpečnosti a účinnosti a řízení rizik léčivých přípravků pro moderní terapii (EMA/149995/2008),
- kontaktní údaje ošetřujícího lékaře,
- informace o možnosti falešné positivity určitých komerčních testů na infekci HIV kvůli přípravku Libmeldy,
- prohlášení, že pacient byl léčen genovou terapií a nemůže darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky,
- podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků a o tom, že přípravek Libmeldy podléhá dalšímu sledování ▼,
- kontaktní údaje, kde může zdravotnický pracovník získat další informace.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Libmeldy uveden na trh, byl zaveden systém zaměřený na kontrolu distribuce přípravku nad rámec rutinních opatření.

Před předepsáním a podáním přípravku musí být splněny následující požadavky:

Přípravek Libmeldy bude k dispozici pouze v léčebných centrech proškolených držitelem rozhodnutí o registraci, aby byla zajištěna sledovatelnost buněk pacienta a vyrobeného léčivého přípravku mezi ošetřující nemocnicí a místem výroby. Výběr léčebných center bude prováděn ve spolupráci s národními zdravotnickými orgány. Jako součást procesu kvalifikace centra absolvují zdravotničtí pracovníci školení zaměřené na edukační materiály pro lékaře.

•Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem další charakterizace dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Libmeldy u dětí s pozdně infantilní nebo časně juvenilní formou MLD držitel rozhodnutí o registraci provede a předloží výsledky prospektivní studie na základě údajů z registru podle schváleného protokolu.	Průběžné zprávy budou předkládány v souladu s RMP. Závěrečná zpráva ze studie: března 2046
Držitel rozhodnutí o registraci má přijmout opatření vedoucí ke zkrácení celkové doby od screeningu pacienta k léčbě na rozmezí pozorovaná během klinického vývoje (medián 8,2 týdne; rozmezí 6–12,4 týdne). Součástí těchto opatření má být zkrácení času potřebného na testování a uvedení přípravku na trh.	Zprávy o pokroku: červen 2021, červen 2022 Zpráva o implementaci opatření: prosinec 2022

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
atidarsagen autotemcel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího gen lidské arylsulfatázy A (ARSA).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje také dimethylsulfoxid, lidský albumin a chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

10–20 ml

Počet infuzních vaků a buněk CD34⁺ na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. DATUM EXPIRACE

EXP:

Doba použitelnosti po rekonstituci: 2 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené (<-130 °C). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Přebalovací vak odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s odpadem z lidského biologického materiálu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Příjmení:
Jméno:
Datum narození:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vaku:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PŘEBALENÝ VAK

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
atidarsagen autotemcel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího gen lidské arylsulfatázy A (ARSA).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také dimethylsulfoxid, lidský albumin a chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

10–20 ml

Počet infuzních vaků a buněk CD34⁺ na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. DATUM EXPIRACE

EXP:

Doba použitelnosti po rekonstituci: 2 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené (<-130 °C). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Přebalovací vak odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s odpadem z lidského biologického materiálu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Příjmení:
Jméno:
Datum narození:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vaku:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÝCH VNITŘNÍCH OBALECH**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
atidarsagen autotemcel
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. DATUM EXPIRACE

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Příjmení:
Jméno:
Datum narození:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vaku:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10–20 ml buněčné disperze ve vaku.

Počet infuzních vaků a buněk CD34⁺ na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE PŘIKLÁDANÉM KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Libmeldy 2–10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
atidarsagen autotemcel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Autologní buňky obohacené o CD34⁺ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru kódujícího gen lidské arylsulfatázy A (ARSA).

3. KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INFORMACE O PACIENTOVI

Jméno (příjmení, jméno):

Datum narození (DD-MMM-RRRR):

Tělesná hmotnost při prvním odběru (kg):

DIN:

COI ID:

4. ČÍSLO ŠARŽE, OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET A DATUM EXPIRACE

INFORMACE O DODÁVANÉ ŠARŽI/ŠARŽÍCH

Do zásilky je zahrnuta / jsou zahrnuty následující šarže:

Číslo šarže	Buněčný zdroj (BM nebo mPB)	ID vaku	Objem infuzní disperze (ml)	Síla (x 10 ⁶ buněk/ml)	Celkem CD34 ⁺ buněk (x 10 ⁶)	Datum expirace (DD-MM-RRRR)

Celkový počet vaků:

Celkový počet buněk CD34⁺ (x 10⁶):

BM: kostní dřeň; mPB: mobilizovaná periferní krev

5. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Podaná dávka (vypočítaná na základě tělesné hmotnosti pacienta v době odběru buněk) je:
_____ × 10⁶ CD34⁺ buněk/kg.

Minimální doporučená dávka přípravku Libmeldy je 3 × 10⁶ CD34⁺ buněk/kg.
V klinických studiích byly podávány dávky až 30 × 10⁶ CD34⁺ buněk/kg.

Dávka, která má být podána infuzí, má být stanovena ošetřujícím lékařem na základě celkového počtu dodaných buněk CD34⁺, tělesné hmotnosti pacienta v době léčby a skutečnosti, že jakýkoli použitý vak má být podáván celý.

Pokud je potřeba více než jeden vak přípravku Libmeldy, je třeba před infuzí zajistit, aby byl objem léčivého přípravku, který má být infuzně podán, kompatibilní s doporučeným **limitem dimethylsulfoxidu**, tj. celkový podaný objem dimethylsulfoxidu má zůstat < 1 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.
Proto maximální objem přípravku Libmeldy, který má být podán, má zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.

6. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UCHOVÁVEJTE TENTO DOKUMENT A MĚJTE JEJ U SEBE V ČASE PODÁNÍ INFUZE PŘÍPRAVKU LIBMELDY

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze autologní použití.

7. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

NÁVOD K UCHOVÁVÁNÍ A POUŽITÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené (<-130 °C). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Přebalovací vak odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Doba použitelnosti: 6 měsíců při <-130 °C. Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s odpadem z lidského biologického materiálu.

9. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

10. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta nebo pečující osobu

Libmeldy 2–10×10⁶ buněk /ml infuzní disperze atidarsagen autotemcel

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začne Vaše dítě tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se ošetřujícího lékaře svého dítěte nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vašeho dítěte Vám vydá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace o léčbě Vašeho dítěte přípravkem Libmeldy. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů na ní uvedených.
- Kartu pacienta noste neustále u sebe a vždy ji předejte lékaři nebo zdravotní sestře, když budou Vaše dítě prohlížet, nebo když Vaše dítě půjde do nemocnice.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Libmeldy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Libmeldy
3. Jak se přípravek Libmeldy vyrábí a podává
4. Možné nežádoucí účinky
 - Nežádoucí účinky přípravku pro přípravný režim
 - Nežádoucí účinky přípravku Libmeldy
5. Jak přípravek Libmeldy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Libmeldy a k čemu se používá

Co je přípravek Libmeldy

Libmeldy je typ léku nazývaného **genová terapie**. Je vyroben speciálně pro Vaše dítě z jeho vlastní kostní dřeně nebo krevních buněk.

K čemu se přípravek Libmeldy používá

Přípravek Libmeldy se používá k léčbě závažného onemocnění nazývaného metachromatická leukodystrofie (MLD):

- u dětí s „pozdně infantilní“ nebo „časně juvenilní“ formou onemocnění, u nichž se dosud nevyskytly žádné známky nebo příznaky,
- u dětí s „časně juvenilní“ formou onemocnění, u kterých se začaly projevovat příznaky, ale jejichž příznaky se ještě rychle nezhoršují.

Lidé s MLD mají poruchu v genu, který tvoří enzym zvaný arylsulfatáza A (ARSA). To vede ke hromadění látek nazývaných *sulfatidy* v mozku a nervovém systému, což způsobuje poškození nervového systému a postupnou ztrátu fyzických dovedností a později duševních schopností, což nakonec vede k úmrtí.

Jak přípravek Libmeldy působí?

Buňky zvané *kmenové buňky* se získávají z kostní dřeně nebo krve Vašeho dítěte. Poté jsou v laboratoři upraveny tak, že je do nich vložen funkční gen pro výrobu ARSA. Když se Vašemu dítěti podá přípravek Libmeldy, který se skládá z těchto upravených buněk, buňky začnou vytvářet ARSA, aby rozložily sulfatidy v nervových buňkách a dalších buňkách těla Vašeho dítěte. Očekává se, že to zpomalí postup onemocnění a zlepší kvalitu života Vašeho dítěte.

Přípravek Libmeldy se podává kapáním (*infuzí*) do žíly (*intravenózně*). Další informace o tom, co se děje před léčbou a během léčby, najdete v bodě 3, *Jak se přípravek Libmeldy podává*.

Máte-li jakékoli dotazy ohledně toho, jak přípravek Libmeldy působí, nebo proč byl tento přípravek předepsán Vašemu dítěti, zeptejte se jeho dětského lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Libmeldy

Vašemu dítěti nesmí být přípravek Libmeldy podán:

- jestliže je Vaše dítě alergické na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že Vaše dítě může být alergické, požádejte o radu svého lékaře,
- pokud Vaše dítě podstoupilo dříve genovou terapii vyrobenou z jeho krevních kmenových buněk,
- jestliže je Vaše dítě alergické – nebo pokud se lékař domnívá, že by Vaše dítě mělo nepříjemné nežádoucí účinky – na kteroukoli složku léčivých přípravků, které bude Vaše dítě dostávat před léčbou přípravkem Libmeldy (viz bod 3).

Upozornění a opatření

- Informace o buněčných léčivých přípravcích, jako je přípravek Libmeldy, musí být uchovávány po dobu 30 let v nemocnici. Informace uchovávané o Vašem dítěti budou jeho jméno a číslo šarže přípravku Libmeldy, které dítě dostalo.
- Přípravek Libmeldy je vyroben z vlastních kmenových buněk Vašeho dítěte a má být podán pouze Vašemu dítěti.

Před léčbou přípravkem Libmeldy

- Než bude učiněno rozhodnutí o použití přípravku Libmeldy, provede lékař vyšetření dítěte, aby potvrdil, že dítě má MLD, a aby zhodnotil příznaky a účinky onemocnění. Vaše dítě nemusí v době počátečního hodnocení vykazovat žádné fyzické příznaky nemoci. Pokud MLD Vašeho dítěte před zahájením léčby pokročila a zhoršila se, může jeho lékař určit, že onemocnění dosáhlo „rychle progresivní fáze“. Pokud k tomu dojde, nemusí mít Vaše dítě z léčby prospěch a lékař Vašeho dítěte se může rozhodnout, že přípravek Libmeldy nepodá.
- Vašemu dítěti mohou být podávány léky známé jako **mobilizační přípravky a přípravky pro přípravný režim** (další informace o těchto lécích, včetně možných nežádoucích účinků, viz body 3 a 4).
- Centrální žilní katétry jsou tenké, pružné trubičky, které zavádí lékař do velké žíly, aby se dostaly do krevního oběhu Vašeho dítěte. Jejich rizikem jsou infekce a tvorba krevních sraženin. Lékař a zdravotní sestry budou sledovat, zda Vaše dítě nemá komplikace spojené s centrálním žilním katétrem.
- Přípravek Libmeldy je před podáním Vašemu dítěti testován z hlediska přítomnosti infekčních mikroorganismů. Existuje zde malé riziko infekce. Lékaři a zdravotní sestry Vašeho dítěte budou během infuze sledovat příznaky infekce a v případě potřeby poskytnou léčbu.

- Lékař zkontroluje štítnou žlázu Vašeho dítěte. Štítná žláza se nachází na krku a tvoří hormony, které jsou důležité pro normální fungování těla. V případě potřeby bude štítná žláza také sledována po léčbě.

Po léčbě přípravkem Libmeldy

- Po léčbě může být požádáno, aby bylo Vaše dítě zapsáno do **následné studie** po dobu až 15 let prováděné s cílem porozumět dlouhodobým účinkům přípravku Libmeldy.
- Pokud Vaše dítě vyžaduje transfuzi krve během prvních 3 měsíců po podání přípravku Libmeldy, je třeba krevní přípravky ozařovat. To znamená, že počet bílých krvinek nazývaných lymfocyty byl snížen, aby se minimalizovalo riziko reakce na transfuzi. Lékař bude u Vašeho dítěte sledovat veškeré reakce na krevní transfuzi.
- Po léčbě přípravkem Libmeldy bude po určitou dobu klesat počet krvinek Vašeho dítěte. To ovlivňuje krevní buňky bojující s infekcí zvané neutrofilly, které lze měřit jednoduchým krevním testem. Pokud jsou neutrofilly Vašeho dítěte po 60 dnech stále nízké, může se tato situace nazývat „selhání štěpu“. V takovém případě se lékař Vašeho dítěte může rozhodnout vrátit Vašemu dítěti dříve odebrané záložní buňky (viz bod 3). Záložní buňky nemají přidán funkční gen ARSA a nebudou produkovat enzym ARSA.
- Po podání léčivého přípravku pro přípravný režim může mít Vaše dítě v krvi nízký počet krevních destiček. To znamená, že krev Vašeho dítěte se nemusí normálně srážet a Vaše dítě může být po určitou dobu po léčbě náchylné ke krvácení. Lékař bude sledovat počet krevních destiček Vašeho dítěte pomocí jednoduchých krevních testů a v případě potřeby poskytne Vašemu dítěti léčbu. Ta může zahrnovat transfuzi krevních destiček, která pomůže zvýšit počet destiček v krvi.
- Může dojít k metabolické acidóze. Jedná se o stav, kdy v krvi stoupá hladina kyselých látek. Tato situace může mít mnoho různých důvodů a tento stav je častější u pacientů s MLD. Mezi příznaky metabolické acidózy patří pocit ztráty dechu, rychlé dýchání, nauzea (pocit na zvracení) a zvracení. Lékař bude sledovat u Vašeho dítěte známky a příznaky metabolické acidózy.
- Vložení nového genu do kmenových buněk by teoreticky mohlo způsobit nádorové onemocnění krve (leukémii a lymfom). Po léčbě bude lékař sledovat, zda Vaše dítě nemá známky leukémie nebo lymfomu.
- V průběhu klinických studií se u některých pacientů vytvořily protilátky proti enzymu ARSA, které se nazývají protilátky proti ARSA (viz nežádoucí účinky přípravku Libmeldy v bodě 4). Tyto protilátky ustoupily samy od sebe nebo po léčbě upravenými léky. Dětský lékař bude sledovat krev na přítomnost protilátek proti ARSA a v případě potřeby poskytne léčbu.
- Poté, co Vaše dítě dostane přípravek Libmeldy, bude sledováno pravidelnými krevními testy. Ty budou zahrnovat měření protilátek známých jako imunoglobuliny v jejich krvi. Pokud je jejich hladina nízká, může Vaše dítě vyžadovat substituční léčbu imunoglobuliny. Lékař Vašeho dítěte to s Vámi v případě potřeby prodiskutuje.
- Přípravek Libmeldy se připravuje z částí viru lidské imunodeficiency (HIV), které byly pozměněny tak, aby nemohly způsobit infekci. Pozměněný virus se používá k vložení genu ARSA do kmenových buněk Vašeho dítěte. Ačkoli tento léčivý přípravek nezpůsobí Vašemu dítěti infekci HIV, může mít přítomnost přípravku Libmeldy v krvi za následek falešně pozitivní výsledek testu na infekci HIV u některých komerčních testů (tzv. testů založených na PCR), které rozpoznávají část HIV použitou k výrobě přípravku. Pokud má Vaše dítě po léčbě přípravkem Libmeldy pozitivní test na infekci HIV, kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.
- Po léčbě přípravkem Libmeldy nebude Vaše dítě moci darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky. Je to proto, že Libmeldy je léčivý přípravek pro genovou terapii.

Před podáním přípravku Libmeldy Vašemu dítěti lékař:

- Zkontroluje plíce, srdce, ledviny, játra a krevní tlak dítěte.
- Bude hledat známky infekce; jakákoli infekce bude před podáním přípravku Libmeldy u Vašeho dítěte přeléčena.
- Zkontroluje i přítomnost infekce hepatitidou B, hepatitidou C, lidským lymfotropním virem T-buněk (HTLV), HIV nebo mykoplazmami.
- Zkontroluje, zda bylo Vaše dítě v předchozích 6 týdnech očkováno nebo zda je plánováno očkování v příštích několika měsících.

Když nelze léčbu přípravkem Libmeldy dokončit

Před podáním přípravku Libmeldy bude Vašemu dítěti v rámci přípravného režimu podán přípravek k odstranění buněk z kostní dřeně.

Pokud nelze přípravek Libmeldy podat poté, co Vaše dítě dostalo léčivý přípravek pro přípravný režim, nebo pokud se upravené kmenové buňky neuchytí (*nepřijíjí*) v těle Vašeho dítěte, může lékař rozhodnout o podání dříve odebraných záchranných buněk Vašemu dítěti infuzí (viz také bod 3, *Jak se přípravek Libmeldy podává*). Záložní buňky nemají přidán funkční gen ARSA a nebudou produkovat enzym ARSA. Další informace získáte u dětského lékaře Vašeho dítěte.

Další léčivé přípravky a přípravek Libmeldy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, včetně léků, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis.

- Vaše dítě nemá užívat žádné **léky na infekci HIV** nejméně jeden měsíc před tím, než mu bude podán mobilizační přípravek nebo mu bude odebrán vzorek kostní dřeně, nejméně 7 dní po infuzi přípravku Libmeldy (viz také bod 3, *Jak se přípravek Libmeldy vyrábí a podává*).
- Vaše dítě nesmí dostávat takzvané **živé vakcíny** po dobu 6 týdnů před tím, než mu bude podán léčivý přípravek pro přípravný režim v rámci přípravy na léčbu přípravkem Libmeldy, ani po ukončení léčby, dokud se imunitní systém Vašeho dítěte (obranný systém těla) nezotaví.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Libmeldy nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mobilizační léčivé přípravky a léčivé přípravky pro přípravný režim však mohou způsobit závrať a únavu.

Přípravek Libmeldy obsahuje sodík a dimethylsulfoxid

Tento léčivý přípravek obsahuje 35–560 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné dávce. To odpovídá 2 až 28 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku v potravě pro dospělého.

Pokud Vaše dítě dříve nepřišlo do styku s dimethylsulfoxidem (látkou používanou k uchování zmrazených buněk), lékař nebo zdravotní sestra budou pečlivě sledovat Vaše dítě ohledně případných reakcí během infuze a každou hodinu po dobu až 3 hodin po infuzi.

3. Jak se přípravek Libmeldy vyrábí a podává

Vzhledem k tomu, že přípravek Libmeldy je vyráběn z vlastních kmenových buněk Vašeho dítěte, přibližně 2 měsíce před léčbou bude Vašemu dítěti odebrána kostní dřeň nebo krev. Kostní dřeň lze odebírat z kyčelních kostí Vašeho dítěte a krev z žíly Vašeho dítěte. Další informace získáte u svého lékaře.

Pokud jsou kmenové buňky odebrány z kostní dřeně Vašeho dítěte:

- Vašemu dítěti budou před zákrokem podány léčivé přípravky na uvolnění a prevenci bolesti nebo pro anestezii. Lékař odebere kostní dřeň Vašeho dítěte pomocí speciální injekční stříkačky.

Pokud jsou kmenové buňky odebrány z krve Vašeho dítěte:

- Nejprve bude Vašemu dítěti podán mobilizační přípravek na přesun krevních kmenových buněk z jeho kostní dřeně do krevního oběhu.
- Krevní kmenové buňky pak mohou být shromažďovány pomocí zařízení, které odděluje krevní složky (aferéza). Může trvat více než 1 den, než se shromáždí dostatek krevních kmenových buněk k výrobě přípravku Libmeldy.

Shromážděné kmenové buňky z kostní dřeně nebo krve budou rozděleny na:

- **Záložní vzorek**, který bude zmrazen a uložen, bude podán Vašemu dítěti jako náhradní kmenové buňky, pokud nelze přípravek Libmeldy podat nebo nefunguje (viz část „*Když nelze léčbu přípravkem Libmeldy dokončit*“ v bodě 2).
- **Léčebný vzorek**, který bude odeslán, aby z něj byl vytvořen přípravek Libmeldy vložením pracovní kopie genu ARSA do kmenových buněk ve vzorku.

Jak bude Vašemu dítěti podáván přípravek Libmeldy

- Přípravek Libmeldy bude podán Vašemu dítěti ve specializovaném léčebném centru a lékaři vyškolenými v používání tohoto typu léku.
- Lékaři zkontrolují, zda jsou všechny infuzní vaky přípravku Libmeldy označeny jako připravené z vlastního vzorku Vašeho dítěte.
- Přípravek Libmeldy je jednorázová léčba. Vašemu dítěti již nebude tato léčba znovu podána.

Kdy	Co se bude dít	Proč
Asi 2 měsíce před infuzí přípravku Libmeldy	Podává se mobilizační přípravek, pokud se přípravek Libmeldy vyrábí z krevních kmenových buněk	S cílem přesunout krevní kmenové buňky z kostní dřeně Vašeho dítěte do krevního oběhu.
Asi 2 měsíce před infuzí přípravku Libmeldy	Odebírá se krev nebo kostní dřeň	S cílem vyrobit přípravek Libmeldy a záložní buňky pro případ potřeby.
5 dní před infuzí přípravku Libmeldy	V nemocnici se po dobu 3–4 dnů podává léčivý přípravek pro přípravný režim	S cílem připravit kostní dřeň Vašeho dítěte na léčbu zničením buněk v kostní dřeni, aby mohly být nahrazeny upravenými buňkami v přípravku Libmeldy.
15 až 30 minut před infuzí přípravku Libmeldy	Může být podán lék zvaný antihistaminikum	S cílem předejít alergické reakci na infuzi.
Zahájení infuze přípravku Libmeldy	Přípravek Libmeldy se podává infuzí do žíly. Bude podán v nemocnici, přičemž podání každého infuzního vaku bude trvat asi 30 minut. Počet vaků se bude u jednotlivých pacientů lišit.	S cílem přidat kmenové buňky obsahující gen ARSA do kostní dřeně Vašeho dítěte.
Po infuzi přípravku Libmeldy	Vaše dítě zůstane v nemocnici přibližně po dobu 4–12 týdnů	Pro zotavení a sledování, zda léčba Vašeho dítěte funguje, a pro pomoc v případě nežádoucích účinků, dokud

		lékař není přesvědčen, že je pro Vaše dítě bezpečné opustit nemocnici.
--	--	--

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky souvisejí s léčivým přípravkem pro přípravný režim používaným k přípravě kostní dřeně Vašeho dítěte na léčbu přípravkem Libmeldy.

Poradte se s dětským lékařem o nežádoucích účincích léčivého přípravku pro přípravný režim. Můžete si také přečíst příbalové informace k tomuto léčivému přípravku.

Nežádoucí účinky léčivého přípravku pro přípravný režim

➔ **Okamžitě informujte lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud se u Vašeho dítěte po podání léčivého přípravku pro přípravný režim objeví některý z následujících nežádoucích účinků. Obvykle se vyskytují mezi prvními dny a několika týdny po podání léčivého přípravku pro přípravný režim, ale mohou se také vyvinout mnohem později.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- krevní testy ukazující nízkou hladinu bílých krvinek bez horečky nebo s horečkou,
- metabolická acidóza, stav, při kterém jsou zvýšené hladiny kyselých látek v krvi,
- zánět a opar v ústech a na rtech,
- nevolnost (*zvracení*),
- zvětšení jater,
- bolest v pravé horní části břišní dutiny (břicha) pod žebry, zežloutnutí očí nebo kůže, rychlé přibývání na váze, otoky paží, nohou a břicha a potíže s dýcháním. Může se jednat o příznaky vážného onemocnění jater zvaného *venookluzivní onemocnění*,
- ztráta funkce nebo snížená funkce vaječníků.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- abnormální krvácení nebo podlitiny - mohou být způsobeny nízkou hladinou krevních destiček, což snižuje schopnost srážení krve,
- infekce, kvůli které může mít Vaše dítě pocit horka, chladu nebo pocení,
- hrudní infekce (zápal plic),
- infekce orgánů podílejících se na vylučování moči (například močového měchýře a močových cest),
- pokles počtu červených krvinek (*anémie*),
- nadbytečná tekutina v těle,
- hromadění tekutiny v břiše,
- potíže se spánkem,
- bolest hlavy,
- krvácení z nosu,
- bolest v ústech a v hrdle,
- průjem,
- krvácení z trávicího ústrojí,
- pocit na zvracení (*nausea*),
- zvýšení jaterních enzymů (transamináz a aminotransferáz) pozorované v krevních testech,
- svědění kůže,

- bolest zad,
- bolest kostí,
- snížená tvorba moči,
- horečka,
- pozitivní test na *Aspergillus* (plicní onemocnění způsobené plísněmi).

Nežádoucí účinky přípravku Libmeldy

Po podání přípravku Libmeldy byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Pozitivní test na protilátky proti ARSA. Protilátky jsou přirozenou obranou těla proti všem látkám, které tělo považuje za cizorodé.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Libmeldy uchovávat

Tato informace je určena pouze pro lékaře.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek bude podáván v nemocnici, je nemocnice odpovědná za správné uchování léčivého přípravku před a během jeho použití a také za jeho správnou likvidaci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku vnějšího obalu a infuzního vaku.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je infuzní vak poškozený nebo pokud vak prosakuje.

Skladujte při teplotě ≤ -130 °C po dobu až 6 měsíců. Přípravek nerozmrazujte, dokud není připraven k použití. Po rozmrazení uchovávejte při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) a spotřebujte do 2 hodin. Opakovaně nezmrazujte.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Libmeldy obsahuje

Léčivá látka přípravku Libmeldy se skládá z vlastních kmenových buněk Vašeho dítěte, které obsahují funkční kopie genu ARSA. Koncentrace ve vaku je $2-10 \times 10^6$ buněk na mililitr.

Dalšími složkami jsou roztok používaný k ochraně zmrazených buněk a chloridu sodného (viz bod 2, *Přípravek Libmeldy obsahuje sodík*).

Jak přípravek Libmeldy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Libmeldy je čirá až mírně zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze buněk, která se dodává v jednom nebo více čirých infuzních vracích, každý balený v pouzdře uvnitř uzavřené kovové nádoby.

Na každém infuzním vaku a každé kovové nádobě je vytištěno jméno a datum narození Vašeho dítěte, jakož i kódované informace identifikující Vaše dítě jako pacienta.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před podáním přípravku Libmeldy je důležité si přečíst celý obsah tohoto postupu.

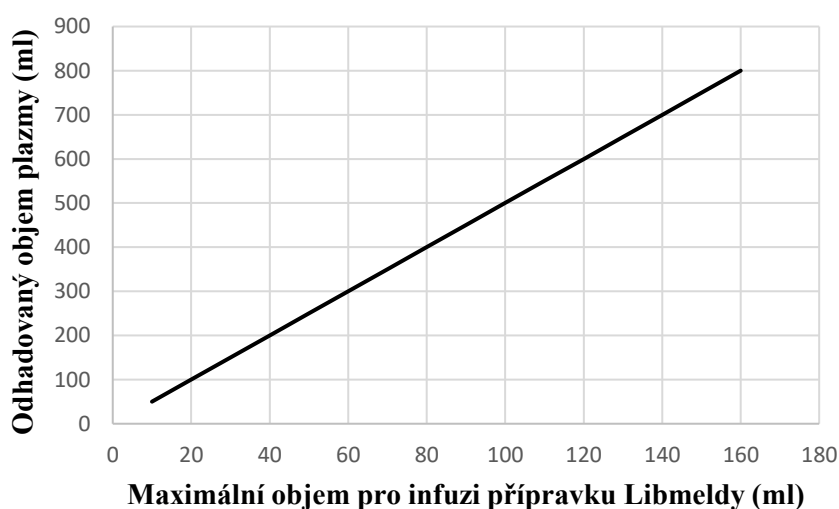
Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Libmeldy, musejí přijmout příslušná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních chorob.
- Přípravek Libmeldy musí vždy zůstat při teplotě ≤ -130 °C, dokud se obsah vaku nerozpustí pro infuzi.

Určení dávky, která má být podána

- Dávka, která má být podána infuzí, a počet infuzních vaků přípravku Libmeldy, které mají být použity, mají být určeny na základě celkového počtu dodaných buněk CD34⁺ uvedených v informačním listu šarže (tj. „podaná dávka“, vypočítaná na základě tělesné hmotnosti pacienta v době odběru buněk). Dávka přípravku Libmeldy, která má být podána, má také zohledňovat tělesnou hmotnost pacienta v době léčby a skutečnost, že jakýkoli použitý vak má být podán celý.
- Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta. Pokud dávka infuze přípravku Libmeldy představuje více než jeden vak, je třeba před infuzí zajistit, aby byl objem léčivého přípravku, který má být infuzně podán, kompatibilní s doporučeným limitem dimethylsulfoxidu, tj. celkový podaný objem dimethylsulfoxidu má zůstat < 1 % odhadovaného objemu plazmy pacienta. Maximální objem přípravku Libmeldy, který má být podán, proto má zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.
- Následující graf slouží jako reference k určení maximálního objemu přípravku Libmeldy, který může být pacientovi podán na základě jeho odhadovaného objemu plazmy.

Maximální objem přípravku Libmeldy, který má být podán, má proto zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.



Příprava infuze

- Pro každého pacienta může být určeno několik infuzních vaků. Každý infuzní vak je umístěn uvnitř přebalovacího vaku, který je uložen v kovové kazetě.
- Přebalený infuzní vak/y musí být uchovávan/y uvnitř kovové kazety (kazet) v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě <math><-130\text{ }^\circ\text{C}</math>, dokud není připraven k rozmrazení a infuznímu podání.
- Započítejte všechny infuzní vaky a pomocí přiloženého informačního listu šarže potvrďte, že žádný infuzní vak není exspirován.
- K naplnění hadiček před infuzí a k propláchnutí infuzního vaku a hadiček po infuzi má být k dispozici sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Kontrola před rozmrazením

- Nevyjímejte kovovou kazetu z kryogenního úložiště a nerozmrazujte přípravek Libmeldy, dokud není pacient připraven k podání infuze. Načasování rozmrazení infuzního vaku obsahujícího / infuzních vaků obsahujících přípravek Libmeldy a infuze musí být koordinováno. Čas zahájení infuze musí být předem potvrzen a upraven pro rozmrazení, aby byl přípravek Libmeldy k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven.

- Otevřete kovovou kazetu a před rozmrazením zkontrolujte přebalovací vak a infuzní vak, zda nevykazují známky narušení integrity. Pokud dojde k narušení infuzního vaku, řiďte se místními pokyny pro nakládání s odpadem z lidského biologického materiálu a neprodleně kontaktujte společnost Orchard Therapeutics.
- Před rozmrazením přípravku Libmeldy je třeba ověřit, že se totožnost pacienta shoduje s jedinečnými informacemi o pacientovi uvedenými na etiketách obalů a na přiloženém informačním listu šarže. Přípravek Libmeldy je určen výhradně pro autologní použití. Nerozmrazujte ani nepodávejte infuzi přípravku Libmeldy, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta na infuzním vaku neodpovídají danému pacientovi.

Rozmrazení

- Po opatrném vyjmutí z kovové kazety rozmrazte infuzní vak v uzavřeném přebalovacím vaku při teplotě 37 °C v zařízení pro řízené rozmrazování, dokud z infuzního vaku nezmizí viditelný led.
- Po dokončení rozmrazování je nutno vak okamžitě vyjmout z rozmrazovacího zařízení.
- Přebalovací vak je nutno opatrně otevřít s cílem vyjmout infuzní vak, který má být až do infuze uchovávaný při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).
- Vak jemně promněte, aby se disperze promísila. Obsah infuzního vaku je nutno zkontrolovat, zda neobsahuje zbývající viditelný shluk buněk. Malé shluky buněčného materiálu by se měly rozptýlit jemným ručním mícháním. Vak neprotřepávejte.
- Infuzní vak se nemá před infuzí umývat, odstředovat, nemají se z něj odebírat vzorky a/nebo nemá být resuspendován v novém médiu.
- Přípravek Libmeldy nesmí být ozařován, protože ozáření by mohlo vést k jeho deaktivaci.
- Pokud je pro léčebnou dávku pro pacienta k dispozici více než jeden infuzní vak, další vak má být rozmrazen až po úplném ukončení infuzního podání obsahu předchozího vaku.

Podání

- Přípravek Libmeldy má být podán cestou intravenózní infuze centrálním žilním katétreem podle standardních postupů specializovaného léčebného centra uplatňovaných pro přípravky buněčné terapie.
- Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200µm filtrem.
- Každý vak má být infuzně podán s pomocí gravitace do 2 hodin po rozmrazení, včetně jakéhokoli přerušení během infuze, aby byla zachována maximální životaschopnost přípravku.
- Maximální rychlost infuze je 5 ml/kg/h a obsah každého vaku má být infuzně podán do přibližně 30 minut.
- Pokud je zapotřebí více než jeden vak přípravku Libmeldy, má se infuzně podávat pouze jeden vak za hodinu.
- Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni působení dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a nasycení kyslíkem) a výskyt jakéhokoli příznaku je třeba sledovat po dobu až 3 hodin po infuzi.
- Na konci infuze propláchněte veškerý přípravek Libmeldy zbývající v infuzním vaku a veškeré související hadičky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno co nejvíce buněk. Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Opatření, která je nutno učinit před likvidací léčivého přípravku

- Přípravek Libmeldy obsahuje geneticky modifikované lidské buňky. U nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadního materiálu je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem.
- S veškerým materiálem, který byl ve styku s přípravkem Libmeldy (pevný a kapalný odpad), by mělo být zacházeno jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem a takto má být i tento materiál zlikvidován.

Náhodná expozice

- Je třeba zabránit náhodné expozici přípravku Libmeldy. V případě náhodné expozice mají být dodržovány místní pokyny pro zacházení s lidskými biologickými materiály, což může zahrnovat omytí kontaminované kůže a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které by mohly být v kontaktu s přípravkem Libmeldy, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.