

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/mL, διασπορά προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

Το Libmeldy (atidarsagene autotemcel) είναι μια γονιδιακή θεραπεία που περιέχει αυτόλογα CD34<sup>+</sup> κύτταρα εμπλουτισμένα με αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση φακοϊκού φορέα που κωδικοποιεί το γονίδιο της ανθρώπινης αρυλοσουλφατάσης A (ARSA).

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Το φαρμακευτικό προϊόν αποτελείται από έναν ή περισσότερους ασκούς έγχυσης που περιέχουν μια διασπορά 2-10 x10<sup>6</sup> κυττάρων/mL εναιωρούμενων σε διάλυμα κρυσταλλοποίησης. Κάθε ασκός έγχυσης περιέχει 10 έως 20 mL Libmeldy.

Δεδομένου ότι ο συνολικός αριθμός κυττάρων και η συγκέντρωση των CD34<sup>+</sup> κυττάρων ποικίλλουν μεταξύ των παρτίδων για κάθε ασθενή, οι ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με την περιεκτικότητα (ολική συγκέντρωση βιώσιμων κυττάρων), τον όγκο της διασποράς και τον συνολικό αριθμό CD34<sup>+</sup> κυττάρων ανά ασκό, καθώς και την χορηγούμενη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος αναγράφονται στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. Το Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας εσωκλείεται στον κρυσταλλοποιητή που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του Libmeldy.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,5 mg νατρίου ανά mL και 55 mg διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) ανά mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Διαυγής έως ελαφρώς θολή, άχρωμη προς κίτρινη ή ροζ διασπορά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Libmeldy ενδείκνυται για τη θεραπεία της μεταχρωματικής λευκοδυστροφίας (MLD) που χαρακτηρίζεται από διαλληλικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της αρυλοσουλφατάσης A (ARSA) προκαλώντας μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της ARSA:

- σε παιδιά με όψιμο βρεφικό ή πρώιμο νεανικό τύπο της MLD, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις της νόσου,
- σε παιδιά με πρώιμο νεανικό τύπο της MLD, με πρώιμες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, τα οποία διατηρούν ακόμη την ικανότητα ανεξάρτητης βάδισης και πριν από την έναρξη της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Libmeldy πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας με εμπειρία στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT).

Οι ασθενείς αναμένεται να δηλώσουν συμμετοχή και να παρακολουθούνται στο πλαίσιο μακροχρόνιας μελέτης παρακολούθησης προκειμένου να εξεταστεί ενδελεχώς η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Libmeldy.

### Δοσολογία

Η δόση του Libmeldy που θα χορηγηθεί ορίζεται με βάση το βάρος του ασθενούς κατά τη χρονική στιγμή της έγχυσης.

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Libmeldy είναι  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg. Στις κλινικές μελέτες, χορηγήθηκαν δόσεις έως και  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κυττάρων/kg.

Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος του Libmeldy που θα χορηγηθεί πρέπει να παραμείνει <20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 6.6).

Το Libmeldy προορίζεται για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4) και χορηγείται μόνο μία φορά.

### *Συλλογή μυελού των οστών ή κινητοποίηση περιφερικού αίματος και αιμαφαίρεση*

Τα αυτόλογα CD34<sup>+</sup> κύτταρα απομονώνονται από τον συλλεχθέντα μυελό των οστών ή από το κινητοποιημένο περιφερικό αίμα. Στην περίπτωση που τα CD34<sup>+</sup> κύτταρα απομονώνονται από το κινητοποιημένο περιφερικό αίμα, η(οι) διαδικασία(ες) αιμαφαίρεσης θα εκτελούνται μετά την κινητοποίηση του περιφερικού αίματος.

Η απόφαση για τη χρήση μυελού των οστών ή κινητοποιημένου περιφερικού αίματος ως βασικού υλικού για την απομόνωση των CD34<sup>+</sup> κυττάρων απόκειται στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού, ο οποίος λαμβάνει υπόψη την ηλικία και το βάρος του ασθενούς, την κλινική κατάσταση και την καταλληλότητα της φλεβικής προσπέλασης.

Γενικά, το κινητοποιημένο περιφερικό αίμα είναι η προτιμώμενη πηγή κυττάρων για την παρασκευή του Libmeldy, διότι πρόκειται για λιγότερο επεμβατική διαδικασία για τον ασθενή.

Ο μυελός των οστών αποτελεί ωστόσο τη βέλτιστη πηγή κυττάρων για βρέφη και παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 7 kg, σε περίπτωση αντένδειξης της χρήσης αυξητικών παραγόντων/παραγόντων κινητοποίησης, καθώς και όταν η φλεβική προσπέλαση κρίνεται ακατάλληλη για την τοποθέτηση καθετήρα αιμαφαίρεσης.

Ανάλογα με το υλικό της πηγής κυττάρων, πρέπει να διασφαλίζεται η δυνατότητα λήψης της ελάχιστης απαιτούμενης ποσότητας των  $8-10 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κυττάρων/kg από τον ασθενή για την παρασκευή του Libmeldy (βλ. πίνακα 1).

Αν τα CD34<sup>+</sup> κύτταρα απομονωθούν από τον μυελό των οστών, εφόσον αυτό είναι εφικτό, η ελάχιστη ποσότητα CD34<sup>+</sup> κυττάρων πρέπει να συλλέγεται κατά τη διαδικασία συλλογής κυττάρων μυελού των οστών. Πριν από αυτήν τη διαδικασία, χρησιμοποιείται ένα αρχικό αναρρόφημα μυελού των οστών με σκοπό τη διενέργεια δοκιμαστικής καταμέτρησης κυττάρων η οποία επιτρέπει την εκτίμηση του ολικού όγκου μυελού των οστών που θα απαιτηθεί για τη λήψη επαρκούς αριθμού κυττάρων για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν τα CD34<sup>+</sup> κύτταρα απομονωθούν από κινητοποιημένο περιφερικό αίμα, η ελάχιστη ποσότητα CD34<sup>+</sup> κυττάρων μπορεί να επιτευχθεί με έναν ή περισσότερους κύκλους αιμαφαίρεσης.

**Πίνακας 1 Ποσότητα CD34<sup>+</sup> κυττάρων που απαιτείται για την παρασκευή του Libmeldy βάσει της πηγής κυττάρων (αριθμός κυττάρων εκφρασμένος σε 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg)**

Πηγή κυττάρων	Ελάχιστος αριθμός	Βέλτιστο εύρος τιμών
Μυελός των οστών	10	20-40
Κινητοποιημένο περιφερικό αίμα	8	20-30

Εάν, μετά την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος δεν επιτευχθεί η ελάχιστη δόση του Libmeldy της τάξεως των  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κυττάρων/kg, ο ασθενής ενδέχεται να υποβληθεί σε νέα συλλογή μυελού των οστών ή σε νέο πρωτόκολλο κινητοποίησης με έναν ή περισσότερους κύκλους αιμαφαίρεσης, προκειμένου να ληφθούν περισσότερα κύτταρα για την παρασκευή επιπρόσθετου προϊόντος (βλ. *Κινητοποίηση και αιμαφαίρεση* στην παράγραφο 5.1).

Απαιτείται επίσης μια εφεδρική λήψη αιμοποιητικών αρχέγονων και προγονικών κυττάρων (HSPC) που περιέχει τουλάχιστον  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg, για χρήση ως θεραπεία διάσωσης σε περίπτωση που η ποιότητα του Libmeldy υποβαθμιστεί μετά την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας και πριν από την έγχυση του Libmeldy, ή σε περίπτωση απόρριψης της πρωτεύουσας εμφύτευσης ή παρατεταμένης απλασίας μυελού των οστών μετά τη θεραπεία με Libmeldy (βλ. παράγραφο 4.4). Τα εν λόγω κύτταρα πρέπει να συλλέγονται από τον ασθενή κατά τη λήψη του μυελού των οστών ή κατά την αιμαφαίρεση κινητοποιημένου περιφερικού αίματος και να κρυοσυντηρούνται πριν από τη μυελοαφανιστική προετοιμασία, σύμφωνα με τις καθιερωμένες διαδικασίες.

#### *Κινητοποίηση περιφερικού αίματος*

Όταν αποφασίζεται η χρήση κινητοποιημένου περιφερικού αίματος, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε κινητοποίηση HSPC με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) με ή χωρίς πλεριξαφόρη, ακολουθούμενη από αιμαφαίρεση για τη λήψη CD34<sup>+</sup> αρχέγονων κυττάρων τα οποία προορίζονται για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος (για περιγραφή του δοσολογικού σχήματος κινητοποίησης που εφαρμόστηκε στις κλινικές μελέτες, βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Συνιστώμενη προθεραπευτική προετοιμασία*

Πριν από την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας ο θεράπων ιατρός πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η χορήγηση αυτόλογης γονιδιακής θεραπείας HSPC είναι κλινικά κατάλληλη για τον ασθενή (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από την έγχυση του Libmeldy απαιτείται μυελοαφανιστική προετοιμασία για ενίσχυση της αποτελεσματικής εμφύτευσης των γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων CD34<sup>+</sup> κυττάρων (για περιγραφή του μυελοαφανιστικού δοσολογικού σχήματος που χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές μελέτες, βλ. παράγραφο 5.1).

Η βουσουλφάνη είναι το συνιστώμενο φαρμακευτικό προϊόν προετοιμασίας.

Η μυελοαφανιστική προετοιμασία δεν πρέπει να ξεκινήσει έως ότου το πλήρες σετ των ασκών έγχυσης που συνιστούν τη δόση του Libmeldy έχει παραληφθεί και φυλάσσεται στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας και έχει επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα της εφεδρικής συλλογής κυττάρων. Ταυτόχρονα με το δοσολογικό σχήμα προετοιμασίας, και πριν από τη θεραπεία με το Libmeldy, συνιστάται ο ασθενής να λαμβάνει προφυλακτική αγωγή για φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια (VOD) και συναφείς επιπλοκές ενδοθηλιακών τραυματισμών, ήτοι θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια συνδεδεμένη με μεταμόσχευση ή ατυπικό αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές.

Ανάλογα με το χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα μυελοαφανιστικής προετοιμασίας, πρέπει να εξεταστεί επίσης η αναγκαιότητα χορήγησης προφυλακτικής αγωγής για επιληπτικές κρίσεις. Η φαινυτοΐνη δεν συνιστάται διότι ενδέχεται να αυξήσει την κάθαρση της βουσουλφάνης.

Πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική και εμπειρική χρήση φαρμάκων κατά των λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών) για την πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων, ιδίως κατά την ουδετεροπενική περίοδο που έπεται της προετοιμασίας. Συνιστάται η συστηματική παρακολούθηση των πιο συχνών επανενεργοποιούμενων ιών, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες

κατευθυντήριες γραμμές. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων και διαδικασίες απομόνωσης σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα.

#### *Προληπτική αγωγή*

Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση προληπτικής αγωγής με χλωροφαινιραμίνη (0,25 mg/kg, μέγ. δόση 10 mg), ή ισοδύναμο φαρμακευτικό προϊόν 15-30 λεπτά πριν από την έγχυση του Libmeldy για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης στην έγχυση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Το Libmeldy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το Libmeldy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για νεφρική δυσλειτουργία ώστε να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους για χορήγηση γονιδιακής θεραπείας με HSPC. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Libmeldy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για ηπατική δυσλειτουργία ώστε να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους για χορήγηση γονιδιακής θεραπείας με HSPC. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Libmeldy δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε ασθενείς με όψιμο νεανικό τύπο της νόσου (ήτοι με τυπική έναρξη μετά την ηλικία των 7 ετών). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Libmeldy προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια έγχυση (για αναλυτικές λεπτομέρειες σχετικά με τη διαδικασία χορήγησης, βλ. παράγραφο 6.6).

##### *Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (χρήση γαντιών και γυαλιών) για την αποφυγή της μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων κατά τον χειρισμό του προϊόντος.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη του Libmeldy, βλ. παράγραφο 6.6.

##### *Προετοιμασία για έγχυση*

Πριν από την έγχυση του Libmeldy, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι τα στοιχεία ταυτοποίησης του ασθενούς αντιστοιχούν επακριβώς στις βασικές πληροφορίες που αναγράφονται στις ετικέτες των ασκών έγχυσης και στο συνοδευτικό Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας.

Η απόψυξη και η έγχυση του Libmeldy πρέπει να συντονίζονται χρονικά. Η ώρα έναρξης της έγχυσης πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και να προσαρμόζεται ως προς την απόψυξη έτσι ώστε το Libmeldy να είναι διαθέσιμο για έγχυση μόλις ο ασθενής είναι έτοιμος. Για να διατηρηθεί η βιωσιμότητα του Libmeldy, συνιστάται το προϊόν να χορηγείται αμέσως μετά την απόψυξη. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 2 ωρών από την απόψυξη.

##### *Χορήγηση*

Χορηγήστε το προϊόν υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Αν απαιτούνται περισσότεροι από έναν ασκούς Libmeldy, μόνο ένας ασκός φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να εγχύεται ανά ώρα. Κάθε ασκός πρέπει να εγχύεται με ρυθμό που δεν υπερβαίνει τα 5 mL/kg/h, ήτοι εντός περίπου 30 λεπτών. Το συνιστώμενο σετ χορήγησης συνίσταται σε σετ μετάγγισης αίματος εξοπλισμένο με φίλτρο 200 μm (βλ. παράγραφο 6.6).

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενη γονιδιακή θεραπεία με αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τυχόν αντενδείξεις στα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφανισμού.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να εφαρμόζονται οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας βασιζόμενης σε κύτταρα. Για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας, η ονομασία του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του ασθενούς που έλαβε θεραπεία πρέπει να φυλάσσονται για περίοδο 30 ετών.

#### Αυτόλογη χρήση

Το Libmeldy προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Μην εγγύετε το Libmeldy αν οι πληροφορίες που αναγράφονται στις ετικέτες προϊόντος και στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

#### Ταχέως προοδευτικό στάδιο της νόσου

Η θεραπεία με το Libmeldy πρέπει να χορηγείται προτού η νόσος περάσει στο ταχέως προοδευτικό της στάδιο.

Η επιλεξιμότητα για θεραπεία με το Libmeldy πρέπει αρχικά να αξιολογείται από τον θεράποντα ιατρό μέσω πλήρους νευρολογικής εξέτασης, αξιολόγησης της κινητικής λειτουργίας και της νευρογνωσιακής αξιολόγησης, σύμφωνα με την ηλικία του ασθενούς.

Πριν από την έναρξη της συλλογής κυττάρων, ο θεράπων ιατρός πρέπει να βεβαιώνεται ότι ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινική επιδείνωση. Στη συνέχεια, πριν από την έναρξη της προετοιμασίας, ο θεράπων ιατρός πρέπει να βεβαιώνεται ότι η γονιδιακή θεραπεία αυτόλογων HSPC παραμένει κλινικά κατάλληλη για τον ασθενή και ότι η θεραπεία με το Libmeldy συνεχίζει να ενδείκνυται.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

#### Επιπλοκές κεντρικού φλεβικού καθετήρα συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων και θρομβώσεων

Λοιμώξεις συνδεδεμένες με τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και υπάρχει κίνδυνος θρόμβωσης σχετιζόμενος με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές λοιμώξεις και συμβάματα σχετιζόμενα με τον καθετήρα.

#### Υπερευαίσθησία και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), ένα από τα έκδοχα του Libmeldy, είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτικές αντιδράσεις μετά από παρεντερική χορήγηση. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί στο DMSO στο παρελθόν πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) και η εμφάνιση οποιουδήποτε

συμπτώματος πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της έγχυσης, περίπου ανά δέκα λεπτά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και ανά ώρα, επί 3 ώρες, μετά την έγχυση.

Όταν απαιτούνται περισσότεροι από έναν ασκοί Libmeldy, πρέπει πριν από την έγχυση να διασφαλίζεται ότι ο όγκος του προς έγχυση φαρμακευτικού προϊόντος είναι συμβατός με τη συνιστώμενη οριακή τιμή του DMSO, ήτοι ο συνολικός όγκος του χορηγούμενου DMSO πρέπει να παραμένει <1% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς. Ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος του Libmeldy πρέπει να παραμένει <20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 6.6).

Επιπλέον, όταν απαιτούνται περισσότεροι από έναν ασκοί Libmeldy, μόνο ένα ασκός φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να εγχύεται ανά ώρα.

### Απόρριψη εμφύτευσης

Στο πλαίσιο κλινικών μελετών, δεν υπήρξαν ασθενείς που απέρριψαν την εμφύτευση μυελού των οστών, όπως μετρήθηκε βάσει του αριθμού ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα. Η απόρριψη της εμφύτευσης ουδετερόφιλων συνιστά βραχυπρόθεσμο αλλά δυνητικά σοβαρό κίνδυνο, ορίζεται δε ως η αδυναμία επίτευξης απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC) >500 κύτταρα/μL σε συνδυασμό με απουσία ενδείξεων αποκατάστασης του μυελού των οστών (ήτοι υποκυττάρου μυελού) έως την ημέρα 60 μετά την έγχυση του Libmeldy. Σε περίπτωση απόρριψης της εμφύτευσης, πρέπει να εγχυθούν τα εφεδρικά μη διαμολυσμένα αρχέγονα κύτταρα, σύμφωνα με τις καθιερωμένες πρακτικές (βλ. παράγραφο 4.2).

### Παρατεταμένη κυτταροπενία

Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν σοβαρές μορφές κυτταροπενίας, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας [όπως ορίζεται ως Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) <500/μL] και της παρατεταμένης θρομβοκυτταροπενίας, για μερικές εβδομάδες μετά τη μυελοαφανιστική προετοιμασία και την έγχυση του Libmeldy. Στις κλινικές μελέτες, η αιματολογική αποκατάσταση μετά την προετοιμασία με βουσουλφάνη παρατηρήθηκε συνήθως τέσσερις έως πέντε εβδομάδες μετά την ημέρα έγχυσης του Libmeldy. Στην κλινική μελέτη με το κρυσταλλοποιημένο (εμπορικό) σκεύασμα, η εμφύτευση ουδετερόφιλων συντελέστηκε μετά από μέσο χρόνο 36,5 (min 31- max 40) ημερών μετά τη γονιδιακή θεραπεία. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κυτταροπενίας για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την έγχυση.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κρίση του γιατρού έως ότου επιτευχθεί η εμφύτευση των εν λόγω κυττάρων και η αποκατάσταση. Υποστηρικτική μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων χορηγείται κατά την κρίση του γιατρού και σύμφωνα με τις καθιερωμένες πρακτικές. Ο καθορισμός του αριθμού κυττάρων του αίματος και άλλοι κατάλληλοι έλεγχοι πρέπει αμέσως να εξετάζονται κάθε φορά που παρατηρούνται κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν αναιμία.

Αν η κυτταροπενία δεν υποχωρήσει μετά από έξι έως επτά εβδομάδες, παρά τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων κινητοποίησης των κοκκιοκυττάρων, πρέπει να πραγματοποιείται έγχυση των εφεδρικών μη διαμολυσμένων αρχέγονων κυττάρων. Αν η κυτταροπενία δεν υποχωρήσει παρά την έγχυση των εφεδρικών μη διαμολυσμένων αρχέγονων κυττάρων, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπείες.

### Καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων

Η εμφύτευση αιμοπεταλίων επιβεβαιώνεται όταν παρατηρούνται για πρώτη φορά επί 3 διαδοχικές ημέρες τιμές αιμοπεταλίων  $\geq 20 \times 10^9/L$  μετρηθείσες σε διαφορετικές ημέρες μετά την έγχυση του Libmeldy, χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά τις 7 ημέρες που προηγούνται της περιόδου αξιολόγησης και καθ' όλη τη διάρκεια αυτής (έως 60 ημέρες μετά τη γονιδιακή θεραπεία). Κατά το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης, 4 από τους 35 ασθενείς (11,4%) ανέφεραν καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων (μέσος χρόνος: 73,5 ημέρες, εύρος τιμών 65-109 ημέρες) που δεν συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας. Στο πλαίσιο της καθιερωμένης φροντίδας/προφύλαξης, όλοι οι ασθενείς της ομάδας με τα ενοποιημένα δεδομένα ασφάλειας (N=29) έλαβαν υποστηρικτική μετάγγιση αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κρίση του γιατρού έως ότου επιτευχθεί η εμφύτευση των εν λόγω κυττάρων και η

αποκατάσταση. Υποστηρικτική μετάγγιση αιμοπεταλίων χορηγείται κατά την κρίση του ιατρού και σύμφωνα με τις καθιερωμένες πρακτικές του νοσηλευτικού ιδρύματος.

### Μεταβολική οξέωση

Πριν από τη θεραπεία με το Libmeldy, η παρουσία νεφροσωληναριακής οξέωσης πρέπει να αξιολογείται παράλληλα με τους κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος προετοιμασίας και τους κινδύνους της διαδικασίας της γονιδιακής θεραπείας, καθώς ενδέχεται να συμβάλει στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης. Η ισορροπία οξέων-βάσεων πρέπει να παρακολουθείται καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης προετοιμασίας και έως ότου ο ασθενής δεν βρίσκεται πλέον υπό μεταβολικό στρες. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να εξετάζει το ενδεχόμενο αντικατάστασης του διττανθρακικού νατρίου παράλληλα με τη χορήγηση οποιασδήποτε άλλης απαιτούμενης θεραπείας και να επιδιώκει τη διόρθωση τυχόν ταυτόχρονων ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να συμβάλουν στην εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης.

### Μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα

Μολονότι το Libmeldy ελέγχεται ως προς τις στείρες συνθήκες και το μυκόπλασμα κατά την αποδέσμευσή του, υφίσταται μικρός κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν το Libmeldy πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη θεραπεία και να τους χορηγούν την κατάλληλη αγωγή, εφόσον κρίνεται απαραίτητο.

### Παρακολούθηση θυρεοειδούς

Κατά τις κλινικές μελέτες, σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), την ελεύθερη T4 (FT4, θυροξίνη) και την ελεύθερη T3 (FT3, τριωδοθυρονίνη). Έχοντας υπόψη ότι διαταραχές του θυρεοειδούς θα μπορούσαν ενδεχομένως να συγκαλύπτονται από κάποια σοβαρής μορφής ασθένεια ή να οφείλονται σε συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς τη λειτουργία και τη δομή του θυρεοειδούς πριν από τη θεραπεία με το Libmeldy. Η λειτουργία και η δομή του θυρεοειδούς πρέπει επίσης να παρακολουθούνται βραχυπρόθεσμα μετά τη θεραπεία, και ανάλογα με τις ανάγκες στη συνέχεια.

### Κίνδυνος ογκογένεσης παρεμβολής

Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος λευχαιμίας ή λεμφώματος μετά τη θεραπεία με το Libmeldy. Σε περίπτωση ανίχνευσης λευχαιμίας ή λεμφώματος σε οποιονδήποτε ασθενή που έλαβε αγωγή με το Libmeldy, πρέπει να συλλέγονται δείγματα αίματος για ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης.

### Αντισώματα αντι-ARSA

Κατά την κλινική ανάλυση, αντισώματα αντί-ARSA (AAA) αναφέρθηκαν σε 5 ασθενείς. Οι τίτλοι ήταν γενικά χαμηλοί και υποχώρησαν αυτόματα ή μετά από θεραπεία με ριτουξιμάβη (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στην κλινική αποτελεσματικότητα ή στα αποτελέσματα όσον αφορά την ασφάλεια.

Η παρακολούθηση των AAA συνιστάται πριν από τη θεραπεία, μεταξύ 1 και 2 μηνών μετά τη γονιδιακή θεραπεία και, στη συνέχεια, στους 6 μήνες, στον 1 χρόνο, στα 3 χρόνια, στα 5 χρόνια, στα 7 χρόνια, στα 9 χρόνια, στα 12 χρόνια, στα 15 χρόνια μετά τη θεραπεία.

Σε περίπτωση εμφάνισης της νόσου ή σημαντικής εξέλιξης της νόσου, συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση των AAA.

### Οροδιαγνωστικός έλεγχος

Το Libmeldy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV ή με λοίμωξη από μυκοπλάσματα.



Όλοι οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV και μυκόπλασμα πριν από την κινητοποίηση ή τη συλλογή μυελού των οστών για να διασφαλιστεί η αποδοχή της πηγής κυττάρων για την παρασκευή του Libmeldy.

#### Χρήση αντιρετροϊκών

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φάρμακα τουλάχιστον ένα μήνα πριν από την κινητοποίηση ή/και τη συλλογή μυελού των οστών και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Libmeldy (βλ. παράγραφο 4.5). Αν κάποιος ασθενής χρήζει θεραπείας με αντιρετροϊκά κατόπιν έκθεσης στον HIV/HTLV, η έναρξη της θεραπείας με Libmeldy πρέπει να καθυστερεί έως ότου διενεργηθεί ανοσοαποτύπωση western και δοκιμασία ιϊκού φορτίου του HIV/HTLV στους 6 μήνες μετά την έκθεση.

#### Αλληλεπίδραση με εξετάσεις HIV

Ασθενείς που έχουν λάβει Libmeldy είναι πιθανόν να προκύψουν θετικοί σε δοκιμασίες αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τον HIV λόγω προϊκικής ένθεσης φακοϊκών φορέων (LVV), με ψευδώς θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση HIV. Ως εκ τούτου, ασθενείς που έχουν λάβει Libmeldy δεν πρέπει να εξετάζονται για τη λοίμωξη από HIV με χρήση δοκιμασίας βάσει PCR.

#### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Libmeldy δεν πρέπει σε καμία περίπτωση στο μέλλον να γίνουν δωρητές αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση. Οι πληροφορίες αυτές περιέχονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία πρέπει να δίνεται στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

#### Μετά τη χορήγηση του Libmeldy

Μετά την έγχυση πρέπει να τηρούνται οι καθιερωμένες διαδικασίες για τη διαχείριση ασθενών μετά από μεταμόσχευση HSPC.

Η ανοσοσφαιρίνη G πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα άνω των 5 g/l για την πρόληψη πιθανών όψιμων λοιμώξεων (που εμφανίζονται μετά από διάστημα άνω των 100 ημερών από τη θεραπεία) σχετιζόμενων με σοβαρή υπογαμμασφαιριναιμία, ως αποτέλεσμα της αιμαφαίρεσης/συλλογής μυελού των οστών και της προετοιμασίας.

Οποιαδήποτε προϊόντα αίματος απαιτούνται εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έγχυση του Libmeldy πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινοβολήση.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 35-560 mg νατρίου ανά δόση, ποσότητα που ισοδυναμεί με το 2 έως 28% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για τους ενήλικες.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Λόγω της φύσης του Libmeldy δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φάρμακα τουλάχιστον ένα μήνα πριν από την κινητοποίηση ή/και τη συλλογή μυελού των οστών και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Libmeldy (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Libmeldy. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται 6 εβδομάδες πριν

από την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας και μέχρι την αιματολογική αποκατάσταση μετά τη θεραπεία με το Libmeldy.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεδομένου ότι το Libmeldy δεν προορίζεται για χρήση σε ενήλικες, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό στον άνθρωπο ή μελέτες για την αναπαραγωγή των ζώων.

Σε ό,τι αφορά τη γονιμότητα, συμβουλευθείτε την ΠΧΠ του φαρμακευτικού προϊόντος μυελοαφανιστικής προετοιμασίας. Επισημαίνεται ότι ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερώσει τους γονείς/φροντιστές του ασθενούς σχετικά με τις επιλογές κρυσυντήρησης σπερμογόνων αρχέγονων κυττάρων ή ωθητικού ιστού.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Libmeldy δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να εξετάζεται η επίδραση των παραγόντων κινητοποίησης και του παράγοντα μυελοαφανιστικής προετοιμασίας στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Η ασφάλεια του Libmeldy αξιολογήθηκε σε 35 ασθενείς με MLD.

Σύμφωνα με τα ενοποιημένα δεδομένα ασφάλειας της ομάδας 29 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με νωπό (ερευνητικό) σκεύασμα, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,51 έτη (εύρος τιμών: 0,64 έως 8,85 έτη). Τρεις ασθενείς απεβίωσαν, ενώ στο στάδιο παρακολούθησης παρέμειναν συνολικά 26 ασθενείς.

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των 6 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το κρυσυντηρημένο (εμπορικό) σκεύασμα ήταν 0,87 έτη (εύρος τιμών: 0,0 έως 1,47 έτη). Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν στο στάδιο παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεδομένου του μικρού πληθυσμού των ασθενών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα που ακολουθεί δεν παρέχουν πλήρη εικόνα της φύσης και της συχνότητας των εν λόγω συμβαμάτων.

Πριν από τη θεραπεία με το Libmeldy προηγούνται ιατρικές επεμβατικές διαδικασίες, συγκεκριμένα, λήψη αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων μέσω συλλογής μυελού των οστών ή κινητοποίησης περιφερικού αίματος με G-CSF, με ή χωρίς πλεριζαφόρη και στη συνέχεια αιμαφαίρεση, καθώς και μυελοαφανιστική προετοιμασία (κατά προτίμηση με χρήση βουσουλφάνης), οι οποίες διαδικασίες ενέχουν εγγενείς κινδύνους. Κατά την αξιολόγηση της ασφάλειας της θεραπείας με Libmeldy, εκτός των κινδύνων που συνδέονται με τη γονιδιακή θεραπεία, πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη η εικόνα ασφάλειας και οι πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για την κινητοποίηση περιφερικού αίματος και για τη μυελοαφανιστική προετοιμασία.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά MedDRA, ήτοι ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ) και συχνές ( $\geq 1/100$  και  $< 1/10$ ).

#### Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες συνδεόμενες με το Libmeldy

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Θετική εξέταση για αντίσωμα (αντίσωμα αντι-ARSA)	

**Πίνακας 3** **Ανεπιθύμητες ενέργειες δυννητικά οφειλόμενες στη μυελοαφανιστική προετοιμασία\***

<b>Κατηγορία/Οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Ιαίμια από κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονία, σταφυλοκοκκική λοίμωξη, ουρολοίμωξη, ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία	Αναιμία, θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μεταβολική οξέωση	Υπερφόρτωση με υγρά
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Επίσταξη, στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα, έμετος	Ασκίτης, διάρροια, γαστρεντερική αιμορραγία, ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατομεγαλία, Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια	Υπερτρανσαμινασαιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αποφολίδωση δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία, πόνος στα οστά
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Ολιγουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ωοθηκική ανεπάρκεια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία
Παρακλινικές εξετάσεις		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τεστ στο <i>Aspergillus</i> θετικό

\* Βάσει των ενοποιημένων δεδομένων από την ομάδα των 29 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μυελοαφανιστική προετοιμασία με βουσουλφάνη.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Παρουσία αντισωμάτων αντι-ARSA*

Πέντε από τους 35 ασθενείς ήταν θετικοί σε εξέταση για αντισώματα αντι-ARSA (AAA) σε διάφορα χρονικά σημεία μετά τη θεραπεία, ο δε ερευνητής ανέφερε το σύμβαμα «Θετική εξέταση για αντίσωμα / Παρουσία αντισωμάτων κατά της αρυλοσουλφατάσης Α».

Οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν γενικά χαμηλοί και υποχώρησαν είτε αυτόματα είτε μετά από σύντομη αγωγή με ριτουξιμάβη.

Σε κανέναν από τους ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα εξέτασης AAA δεν παρατηρήθηκαν μετά τη θεραπεία αρνητικές επιδράσεις στη δραστηριότητα της ARSA στους κυτταρικούς υποπληθυσμούς

περιφερικού αίματος ή μυελού των οστών, ούτε στη δραστηριότητα της ARSA εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Libmeldy πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για AAA (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Συλλογή μυελού των οστών και κινητοποίηση περιφερικού αίματος και αιμαφαίρεση*

Στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών, η εικόνα ασφάλειας της συλλογής μυελού των οστών και της κινητοποίησης/αιμαφαίρεσης ήταν σύμφωνη με τη γνωστή εικόνα ασφάλειας και ανεκτικότητας αμφοτέρων των διαδικασιών, καθώς και με τις ΠΧΠ των παραγόντων κινητοποίησης (G-CSF και πλεριξαφόρη).

Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δυνητικά συνδεδεμένες με τη λήψη μυελού των οστών εντός του εύρους τιμών του συλλεχθέντος όγκου μυελού των οστών (διάμεσος όγκος: 35,5 mL/kg με εύρος τιμών: 15,1-56,4 mL/kg). Από την ομάδα με τα ενοποιημένα δεδομένα ασφάλειας (n=29), ένας ασθενής εμφάνισε πόνο στα οστά, σύμβαμα το οποίο χαρακτηρίστηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 2 και θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με τη διαδικασία συλλογής μυελού των οστών, όχι όμως με τον όγκο που συλλέχθηκε.

Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες δυνητικά συνδεδεμένες με την κινητοποίηση και την αιμαφαίρεση και κανένας από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κινητοποίηση δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες κατά το στάδιο της προ-θεραπείας που θα μπορούσαν να συσχετίζονται με τους παράγοντες κινητοποίησης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με την υπερδοσολογία του Libmeldy.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιποί αιματολογικοί παράγοντες, κωδικός ATC: A16AB21.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Libmeldy είναι μια γονιδιακή θεραπεία *ex vivo* γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων CD34<sup>+</sup> αιμοποιητικών και προγονικών κυττάρων (HSPC). Τα αυτόλογα CD34<sup>+</sup> HSPC κύτταρα λαμβάνονται κατόπιν συλλογής μυελού των οστών ή από κινητοποιημένο περιφερικό αίμα του ασθενούς και διαμολύνονται με φακοϊκό φορέα (ARSA LVV), ο οποίος εισάγει ένα ή περισσότερα αντίγραφα του ανθρώπινου συμπληρωματικού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος της ARSA (cDNA) στο γονιδίωμα του κυττάρου, έτσι ώστε τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα να είναι ικανά να εκφράσουν το λειτουργικό ένζυμο ARSA. Μετά τη χορήγηση δοσολογικού σχήματος μυελοαφανιστικής προετοιμασίας στον ασθενή, τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα εμφυτεύονται και είναι ικανά να επαναποικίσουν το αιμοποιητικό διαμέρισμα. Ένας υποπληθυσμός των εγχυμένων HSPC ή/και των μυελοειδών απογόνων τους έχουν την ικανότητα να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, να εισέρχονται στον εγκέφαλο και να εμφυτεύονται ως μόνιμα μικρογλοιακά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και ως περιαγγειακά μακροφάγα κύτταρα του ΚΝΣ, καθώς και ως ενδονεύρια μακροφάγα κύτταρα στο περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Αυτά τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα μπορούν να παράγουν και να εκκρίνουν το λειτουργικό ένζυμο ARSA το οποίο μπορεί να

δεσμευθεί από τα περικείμενα κύτταρα, μια διαδικασία γνωστή ως διασταυρούμενη διόρθωση, και να χρησιμοποιηθεί στη διάσπαση ή στην πρόληψη του σχηματισμού επιβλαβών σουλφατιδίων. Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση και τη σταθεροποίηση της εμφύτευσης στον ασθενή, η δράση του προϊόντος αναμένεται να είναι συνεχής.

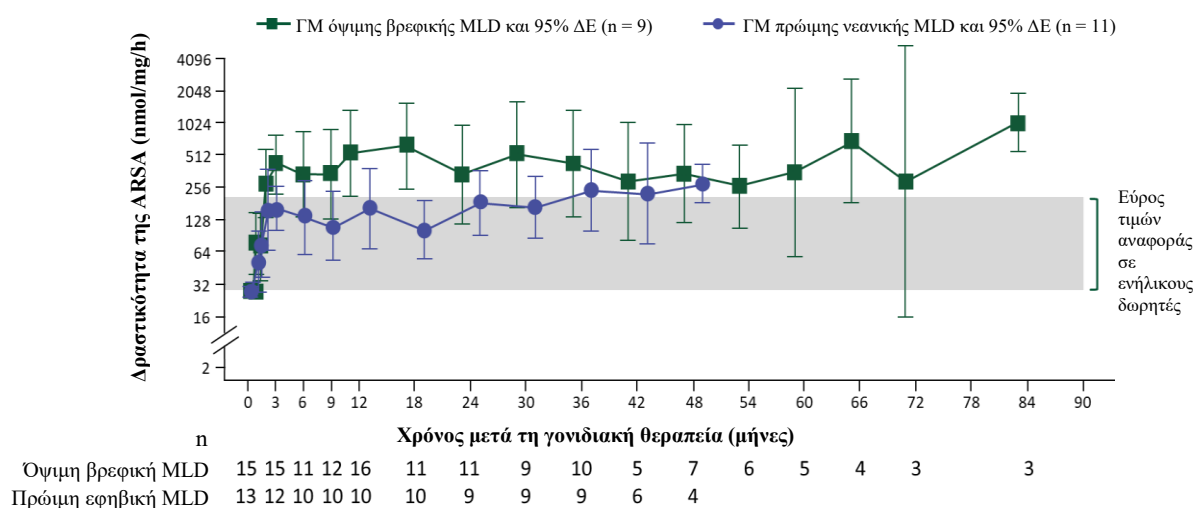
### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανθεκτική και σταθερή περιφερική εμφύτευση γενετικά τροποποιημένων κυττάρων παρατηρήθηκε 1 μήνα μετά τη χορήγηση του Libmeldy σε όλους τους αξιολογήσιμους ασθενείς. Σταθερός αριθμός ικών αντιγράφων ανά κύτταρο (VCN) παρατηρήθηκε επίσης καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε CD34<sup>+</sup> κύτταρα που απομονώθηκαν από τον μυελό των οστών. Αυτά τα βιολογικά ευρήματα επιδεικνύουν διατηρούμενη εμφύτευση πολλαπλών σειρών των γονδιακά διορθωμένων κυττάρων, που είναι απαραίτητη για την υποστήριξη της μακροπρόθεσμης παραγωγής ARSA και την επίτευξη μακροπρόθεσμου κλινικού οφέλους.

Το έτος 1 μετά τη θεραπεία, το ποσοστό των προερχόμενων από μυελό των οστών αποικιών κυττάρων που υποκρύπτουν το γονιδίωμα LVV (%LV<sup>+</sup>) επί του συνόλου του πληθυσμού που έλαβε θεραπεία ήταν 54,8% (εύρος τιμών: 20,0% έως 100%, [N=23]). Το ποσοστό των προερχόμενων από μυελό των οστών αποικιών κυττάρων που υποκρύπτουν το γονιδίωμα LVV (%LV<sup>+</sup>) το έτος 5 ήταν 45,0% (εύρος τιμών: 18,8% έως 90,6% [n=6, 4 με όψιμη βρεφική MLD και 2 με πρόωμη νεανική MLD], υποδεικνύοντας με την πάροδο του χρόνου σταθερή εμφύτευση στον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία.

Η αποκατάσταση της δραστηριότητας της ARSA στο αιμοποιητικό σύστημα παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς με MLD που έλαβαν θεραπεία, σημειώθηκε δε προοδευτική αποκατάσταση των επιπέδων ARSA στα μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) με τιμές εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών αναφοράς εντός 3 μηνών μετά τη θεραπεία, οι οποίες παρέμειναν σταθερά εντός ή άνω του φυσιολογικού εύρους τιμών καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (βλ. εικόνα 1).

**Εικόνα 1 Δραστηριότητα της ARSA στα PBMC με την πάροδο του χρόνου (γεωμετρικός μέσος και 95% ΔΕ), ανά υπότυπο νόσου (ενοποιημένο σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας, N=29)**



Σημείωση: Οι τιμές <LLQ υποκαθίστανται με το LLQ. Το LLQ είναι 25,79 nmol/mg/h. Ο ΓΜ και τα ΔΕ 95% αναγράφονται στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν τουλάχιστον 3 ασθενείς με μη ελλιπή δεδομένα. ARSA: αρυλοσουλφατάση Α, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΓΜ: γεωμετρικός μέσος, LLQ: όριο ποσοτικοποίησης, PBMC: μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος.

Η δραστηριότητα της ARSA μετρήθηκε επίσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ως υποκατάστατο διαμέρισμα της μεταβολικής διόρθωσης στον εγκέφαλο. Η δραστηριότητα της ARSA στο ENY πέρασε από μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κατά την έναρξη σε ανιχνεύσιμα επίπεδα σε όλους τους αξιολογήσιμους

ασθενείς έως τον μήνα 6 μετά τη θεραπεία και έφτασε στα επίπεδα του εύρους τιμών αναφοράς το έτος 1 μετά τη θεραπεία. Στη συνέχεια, η κεντρική αποκατάσταση της ενζυμικής δραστηριότητας της ARSA παρέμεινε σταθερή εντός του εύρους τιμών αναφοράς.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην ανάλυση των ενοποιημένων συναφών δεδομένων από 29 ασθενείς με MLD πρώιμης έναρξης οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Libmeldy παρασκευασμένο ως νωπό (μη κρυοσυντηρημένο) σκεύασμα. Αυτά τα αποτελέσματα προέκυψαν από είκοσι (20) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της Εγκριτικής Μελέτης (Μελέτη 201222 - μια ανοιχτής επισήμανσης, μη τυχαιοποιημένη, ενός σκέλους κλινική δοκιμή για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα) με μέση διάρκεια περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία τα 4,0 έτη (εύρος τιμών: 0,6 έως 7,5 έτη) και από εννέα (9) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο 3 προγραμμάτων διευρυμένης πρόσβασης με μέση διάρκεια περιόδου παρακολούθησης τα 1,5 έτη (εύρος τιμών: 0,99 έτη έως 2,72 έτη).

Επιπροσθέτως, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από 9 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε μια δεύτερη μελέτη με το εμπορικό (κρυοσυντηρημένο σκεύασμα του Libmeldy (μελέτη 205756) συνοψίζονται παρακάτω.

Το φάσμα της νόσου MLD μπορεί να παρουσιάζει πληθώρα κλινικών τύπων, πρωτίστως βάσει της ηλικίας έναρξης των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου. Στο στάδιο κλινικής ανάπτυξης του Libmeldy συμπεριλήφθηκαν προσυμπτωματικοί ασθενείς με όψιμη βρεφική ή πρώιμη νεανική MLD καθώς και πρώιμοι συμπτωματικοί ασθενείς με πρώιμη νεανική MLD με διαλλαχικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της ARSA που προκαλούν μείωση της ενζυμικής δραστηριότητάς της. Ως «διαλλαχικές μεταλλάξεις που προκαλούν μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας της ARSA» νοούνται οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε μερική ή ολική διακοπή της ενζυμικής δραστηριότητας της ARSA και προκαλούν τη συσσώρευση σουλφατιδίων. Από τις εν λόγω διαλλαχικές μεταλλάξεις εξαιρούνται κοινές ουδέτερες μεταλλάξεις που περιγράφονται σε συνδυασμό με αλληλία ψευδοανεπάρκειας της ARSA.

### *Ασθενείς και χαρακτηριστικά της νόσου*

Οι τύποι της MLD (παραλλαγές) καθορίστηκαν βάσει της παρουσίας των ακόλουθων κριτηρίων κατά το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης:

- Όψιμη βρεφική (LI): ηλικία έναρξης συμπτωμάτων στα μεγαλύτερης ηλικίας αδέλφια  $\leq 30$  μηνών ή/και 2 μηδενικά (0) μεταλλαγμένα αλληλία της ARSA ή/και περιφερική νευροπάθεια σε μελέτη ηλεκτρονευρογραφίας (HNG).
- Πρώιμη νεανική (EJ): ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων (στον ασθενή ή στο μεγαλύτερης ηλικίας αδελφό) μεταξύ 30 μηνών και πριν τα 7 έτη, ή/και 1 μηδενικό (0) και 1 υπολειμματικό (R) μεταλλαγμένο αλληλίο της ARSA ή/και περιφερική νευροπάθεια σε μελέτη HNG. Στον ως άνω ορισμό, το μηδενικό (0) ή υπολειμματικό (R) αλληλίο αναφέρεται είτε σε γνωστές είτε σε νέες μεταλλάξεις.

Η συμπτωματική κατάσταση των ασθενών ορίστηκε ως εξής:

- Προσυμπτωματικοί: τη στιγμή της συμμετοχής στις κλινικές μελέτες, ασθενείς με LI ή EJ που δεν παρουσίαζαν νευρολογική ανεπάρκεια (συμπτώματα σχετιζόμενα με τη νόσο), με ή χωρίς σημεία της νόσου, διαπιστωθείσας βάσει οργανικής αξιολόγησης, ήτοι μελέτη ηλεκτρονευρογραφίας (HNG) και απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) εγκεφάλου.

Βάσει της ανάλυσης των αρχικών χαρακτηριστικών των προσυμπτωματικών ασθενών με LI και EJ που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, ο ορισμός της προσυμπτωματικής κατάστασης επανεξετάστηκε περαιτέρω ώστε να μεγιστοποιηθεί το όφελος της θεραπείας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της εν λόγω ανάλυσης, το ενδεχόμενο θεραπείας ενός προσυμπτωματικού ασθενή με Libmeldy πρέπει να εξετάζεται στις εξής περιπτώσεις:

- Για ασθενείς με τον τύπο LI της νόσου, ελλείπει καθυστέρησης στην επίτευξη ανεξάρτητης όρθιας στάσης, ή καθυστέρησης στην επίτευξη ανεξάρτητης βάδισης, που συνδέεται με μη φυσιολογικές ενδείξεις κατά τη νευρολογική αξιολόγηση.
- Για ασθενείς με τον τύπο EJ της νόσου, ελλείπει νευρολογικών ενδείξεων ή συμπτωμάτων της νόσου που προκαλούν γνωστική, κινητική, ή συμπεριφορική λειτουργική ανεπάρκεια ή παλινδρόμηση (που τεκμηριώνεται βάσει νευρολογικής εξέτασης, αξιολόγησης της αδράς κινητικής λειτουργίας ή/και νευροψυχολογικών τεστ κατάλληλων για την ηλικία).

• Πρώιμοι συμπτωματικοί: κατά τη χρονική στιγμή συμπερίληψής τους στις κλινικές μελέτες, οι πρώιμοι συμπτωματικοί ασθενείς με EJ πληρούσαν τα ακόλουθα 2 κριτήρια: δείκτης νοημοσύνης (IQ)  $\geq 70$  και ικανότητα ανεξάρτητης βάδισης για  $\geq 10$  βήματα.

Βάσει της ανάλυσης των κλινικά συναφών οφελών στις κινητικές και γνωσιακές λειτουργίες, η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε μόνο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πριν από την έναρξη της γνωσιακής έκπτωσης, σε χρονική στιγμή που διατηρούσαν την ικανότητα ανεξάρτητης βάδισης. Έχοντας υπόψη τα εν λόγω αποτελέσματα, για τη θεραπεία με Libmeldy σε ασθενείς με πρώιμο συμπτωματικό, πρώιμο νεανικό τύπο της νόσου πρέπει να εξετάζονται οι ακόλουθες παράμετροι:

- Αν ο ασθενής έχει την ικανότητα ανεξάρτητης βάδισης, το οποίο σημαίνει ότι η βαθμολογία του ασθενούς στην κλίμακα αδράς κινητικής λειτουργίας για την MLD είναι  $\leq 1$ , και
- Αν δεν έχει ξεκινήσει η έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας του ασθενούς, το οποίο σημαίνει ότι ο δείκτης νοημοσύνης του ασθενούς είναι  $\geq 85$ .

Κατά τη συμπερίληψή τους στις κλινικές μελέτες, από τους 29 ασθενείς με MLD πρώιμης έναρξης, 20 ασθενείς ήταν προσυμπτωματικοί και 9 ήταν πρώιμοι συμπτωματικοί, 16 είχαν διαγνωστεί με MLD τύπου LI και 13 με MLD τύπου EJ. Όλοι οι ασθενείς με LI και ορισμένοι ασθενείς με EJ που μετείχαν στη μελέτη εντοπίστηκαν αφοτέρωθεν ένας μεγαλύτερης ηλικίας αδελφός είχε εκδηλώσει συμπτώματα και είχε διαγνωστεί με MLD, με αποτέλεσμα να ελεγχθούν και τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας.

**Πίνακας 4** Σύνοψη των δημογραφικών χαρακτηριστικών ανά κατάσταση συμπτωμάτων κατά τη χρονική στιγμή της γονιδιακής θεραπείας και ανά υπότυπο της νόσου (ενοποιημένο σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας)

	Προσυμπτωματικοί ασθενείς		Πρώιμοι συμπτωματικοί ασθενείς	
	Υποομάδα όψιμου βρεφικού τύπου (N=15)	Υποομάδα πρώιμου νεανικού τύπου (N=5)	Υποομάδα όψιμου βρεφικού τύπου (N=1)	Υποομάδα πρώιμου νεανικού τύπου (N=8)
<b>Φύλο, n (%)</b>				
Θήλυ	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Άρρεν	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Ηλικία κατά τη γονιδιακή θεραπεία, σε μήνες</b>				
Διάμεση τιμή	13,1	48,9	23,3	77,9
Ελάχ.	7,6	11,4	23,3	38,8
Μέγ.	17,8	66,8	23,3	139,9

Συλλογή του μυελού των οστών

Κατά το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης, ο όγκος του συλλεχθέντος μυελού των οστών προσαρμόστηκε για κάθε ασθενή. Ο μέσος όγκος μυελού των οστών που συλλέχθηκε ήταν 35 mL/kg (εύρος τιμών: 15-56 mL/kg), χωρίς συνδεόμενα συμβάματα ασφάλειας.

#### *Κινητοποίηση και αιμαφαίρεση*

Κατά το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης, στο σύνολο των (δέκα) ασθενών για τους οποίους είχε ληφθεί η απόφαση να χρησιμοποιηθεί ως υλικό πηγής κινητοποιημένο περιφερικό αίμα, χορηγήθηκε G-CSF (10-12,5 mg/kg/ημέρα) για την κινητοποίηση των CD34<sup>+</sup> κυττάρων πριν από τη διαδικασία αιμαφαίρεσης. Αρχής γενομένης από την ημέρα 3 μετά τη χορήγηση G-CSF, χορηγήθηκε ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινητοποίησης, η πλεριξαφόρη, άπαξ ημερησίως (0,24 mg/kg, υποδορίως) εφόσον υπήρχε κλινική ένδειξη βάσει του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και CD34<sup>+</sup> κυττάρων στο περιφερικό αίμα του ασθενούς. Η αιμαφαίρεση διενεργήθηκε μόλις ο αριθμός CD34<sup>+</sup> κυττάρων έφτασε σε επαρκή επίπεδα, σύμφωνα με τις καθιερωμένες διαδικασίες.

Στις περιπτώσεις που ο επιδιωκόμενος αριθμός συλλεχθέντων CD34<sup>+</sup> κυττάρων για την παρασκευή του Libmeldy και τη διασφάλιση του εφεδρικού μοσχεύματος δεν επιτεύχθηκε με έναν κύκλο αιμαφαίρεσης, διενεργήθηκε και δεύτερος κύκλος. Για όλους τους ασθενείς, ο ελάχιστος αριθμός CD34<sup>+</sup> κυττάρων για την παρασκευή του Libmeldy (8 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg) συλλέχθηκε με 1 κύκλο κινητοποίησης και 1 ή 2 κύκλους αιμαφαίρεσης.

#### *Προθεραπευτική προετοιμασία*

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματική αγωγή προετοιμασίας με βουσουλφάνη πριν από τη θεραπεία με το Libmeldy.

Δεκατρείς ασθενείς (45%) έλαβαν θεραπεία με δοσολογικό σχήμα υπομυελοαφανιστικής προετοιμασίας (SMAC), με σωρευτική τιμή-στόχο AUC της τάξεως των 67.200 μg\*h/L. Δεκαέξι ασθενείς (55%) έλαβαν θεραπεία με δοσολογικό σχήμα μυελοαφανιστικής προετοιμασίας (MAC), με σωρευτική τιμή-στόχο AUC της τάξεως των 85.000 μg\*h/L.

Για το δοσολογικό σχήμα προετοιμασίας SMAC, οι ασθενείς έλαβαν συνολικά 14 δόσεις βουσουλφάνης (βάσει του βάρους του ασθενούς), υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 2 ωρών χορηγούμενης ανά 6 ώρες από την ημέρα -4 έως την ημέρα -1. Τα επίπεδα βουσουλφάνης στο πλάσμα παρακολουθούνταν μέσω διαδοχικής φαρμακοκινητικής δειγματοληψίας και προσαρμόζονταν στην τιμή στόχο της AUC της τάξεως των 4800 μg\*h/L βάσει της δόσης (εύρος τιμών: 4200 έως 5600 μg\*h/L), που αντιστοιχεί σε αναμενόμενη ολική σωρευτική τιμή AUC της τάξεως των 67.200 μg\*h/L (εύρος τιμών 58.800 έως 78.400 μg\*h/L). Η μέση σωρευτική τιμή AUC σε ασθενείς που έλαβαν δοσολογικό σχήμα SMAC ήταν υψηλότερη από την αναμενόμενη, όμως παρέμεινε εντός του επιδιωκόμενου εύρους τιμών (γεωμετρικός μέσος 71.923,53 [95% ΔΕ: 68.751,04, 75.242,41]).

Για το δοσολογικό σχήμα προετοιμασίας MAC, οι ασθενείς έλαβαν δόση βουσουλφάνης υπολογισμένη βάσει της επιφάνειας σώματος ανάλογα με την ηλικία των ασθενών (80 mg/m<sup>2</sup>/δόση για ηλικία ≤1 έτους, 120 mg/m<sup>2</sup>/δόση για ηλικία >1 έτους) για συνολικά 4 δόσεις, χορηγούμενες υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 3 ωρών, ανά 20 έως 24 ώρες, από την ημέρα -4 έως την ημέρα -1. Τα επίπεδα βουσουλφάνης στο πλάσμα παρακολουθούνταν μέσω διαδοχικής φαρμακοκινητικής δειγματοληψίας και προσαρμόζονταν στην επιδιωκόμενη συνολική σωρευτική τιμή AUC της τάξεως των 85 000 μg\*h/L (εύρος τιμών: 76 500 έως 93 500 μg\*h/L).

Οι αναλύσεις υποομάδων βάσει δοσολογικού σχήματος προετοιμασίας, ήτοι η σύγκριση των υποομάδων ασθενών που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα MAC έναντι του SMAC, δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την εμφύτευση των διαμολυσμένων κυττάρων, ούτε την ενζυμική δραστηριότητα της ARSA (στο σύνολο των μονοπύρηνων κυττάρων που προέρχονται από κινητοποίηση περιφερικού αίματος και από μυελό των οστών). Επιπροσθέτως, καταδείχθηκε ότι οι εικόνες ασφάλειας αμφοτέρων των δοσολογικών σχημάτων είναι συγκρίσιμες.



Ως εκ τούτου, η απόφαση για τη χρήση του δοσολογικού σχήματος MAC ή SMAC για προθεραπευτική προετοιμασία έγκειται στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού, λαμβανομένων υπόψη των κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς στα οποία περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η ηλικία, η ηπατική λειτουργία, η προωρότητα και η θρομβοφιλία.

Κατά το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης απαιτήθηκε χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για φλεβοοποφρακτική ηπατοπάθεια και συναφείς επιπλοκές ενδοθηλιακών τραυματισμών με χρήση ουρσοδεοξυχολικού οξέος ή δεφιβρωτίδης, σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική.

#### *Τρόπος χορήγησης του Libmeldy*

Το φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε σε όλους τους ασθενείς (N=29) με μέση (ελάχ., μέγ.) δόση κυττάρων της τάξεως των  $10,81 \times 10^6$  (4,2, 25,9) CD34<sup>+</sup> κυττάρων/kg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

#### *Ανάλυση ενοποιημένων δεδομένων αποτελεσματικότητας(N=29)*

Τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα εξής:

- Μέτρηση αδράς κινητικής λειτουργίας (GMFM): Βελτίωση >10% της συνολικής βαθμολογίας GMFM στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, όταν συγκρίθηκε με τις βαθμολογίες GMFM της ομάδας ελέγχου ίδιας ηλικίας, ήτοι του πληθυσμού ασθενών με MLD αντίστοιχης ηλικίας που δεν έλαβαν θεραπεία (βάσει της μελέτης φυσικής ιστορίας [NHx] TIGET), όπως αξιολογήθηκε το έτος 2 μετά τη θεραπεία (βλ. πίνακα 5), και
- Δραστικότητα της ARSA: Σημαντική ( $\geq 2$  TA) αύξηση στην υπολειμματική δραστικότητα της ARSA συγκριτικά με τις τιμές πριν από τη θεραπεία, με βάση τη μέτρηση στα μονοπύρρινα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) το έτος 2 μετά τη θεραπεία (βλ. φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, εικόνα 1 και πίνακα 6).

Ασθενείς με MLD πρώιμης έναρξης που έλαβαν θεραπεία πριν από την έναρξη εμφανών συμπτωμάτων κατέδειξαν φυσιολογική κινητική ανάπτυξη, ευστάθεια, ή καθυστέρηση στον ρυθμό εξέλιξης της κινητικής δυσλειτουργίας όπως μετρήθηκε βάσει της συνολικής βαθμολογίας GMFM (%) (βλ. πίνακα 5).

Με τη χρήση μοντέλου ANCOVA προσαρμοσμένου στην ηλικία κατά την οποία διενεργήθηκε η αξιολόγηση GMFM και η θεραπεία, η μέση διαφορά μεταξύ των προσυμπτωματικών ασθενών με LI που έλαβαν θεραπεία και των αντίστοιχης ηλικίας ασθενών με LI από τη μελέτη NHx που δεν έλαβαν θεραπεία ήταν 71,0% το έτος 2 και 79,8% το έτος 3. Ομοίως, η μέση διαφορά μεταξύ των προσυμπτωματικών ασθενών με EJ που έλαβαν θεραπεία και των αντίστοιχης ηλικίας ασθενών με EJ που δεν έλαβαν θεραπεία ήταν 52,4% το έτος 2 και 74,9% το έτος 3. Οι εν λόγω διαφορές θεραπειών ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p \leq 0,008$ ) υπέρ του Libmeldy.

Αν και στατιστικά μη σημαντική, διαπιστώθηκε επίσης σαφής διαφορά στη συνολική βαθμολογία GMFM μεταξύ των πρώιμων συμπτωματικών ασθενών με EJ που έλαβαν θεραπεία και των αντίστοιχης ηλικίας ασθενών με EJ που δεν έλαβαν θεραπεία (28,7% το έτος 2,  $p=0,350$  και 43,9% το έτος 3,  $p=0,054$ ).

**Πίνακας 5** Συνολική βαθμολογία GMFM (%) το έτος 2 και το έτος 3 σε προσυμπτωματικούς και πρώιμους συμπτωματικούς ασθενείς (υποομάδες όψιμου βρεφικού και πρώιμου νεανικού τύπου) σε σύγκριση με αντίστοιχης ηλικίας δεδομένα φυσικής ιστορίας (ενοποιημένο σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας).

	Προσαρμοσμένη μέση συνολική βαθμολογία GMFM		Μέση θεραπευτική διαφορά στη συνολική βαθμολογία GMFM μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία και φυσικής ιστορίας ασθενών αντίστοιχης ηλικίας που δεν έλαβαν θεραπεία	
	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία	Φυσική ιστορία ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία		
Προσυμπτωματικοί ασθενείς	Όψιμος βρεφικός τύπος			
	Έτος 2 *	79,5% (n=10)	8,4% (n=8)	71,0% (95% ΔΕ: 60,4 – 81,7), p<0,001
	Έτος 3	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (95% ΔΕ: 66,2 – 93,3), p<0,001
	Πρώιμος νεανικός τύπος			
	Έτος 2 *	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (95% ΔΕ: 25,1 – 79,6), p=0,008
	Έτος 3	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95% ΔΕ: 50,8 – 99,1), p<0,001
Πρώιμοι συμπτωματικοί ασθενείς	Πρώιμος νεανικός τύπος			
	Έτος 2 *	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95% ΔΕ: -14,1 – 71,5), p=0,350
	Έτος 3	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95% ΔΕ: 9,2 – 78,5), p=0,054

\* Η μέτρηση της αδράς κινητικής λειτουργίας στα δύο έτη μετά τη θεραπεία ήταν ένα από τα συμπεριλαμβανόμενα τελικά σημεία της εγκριτικής κλινικής μελέτης. Σημείωση: Ανάλυση της προσαρμογής της συνδιακύμανσης για τη θεραπεία και την ηλικία. Οι τιμές P προέρχονται από αμφίπλευρο έλεγχο υπόθεσης 5% με μηδενική υπόθεση διαφοράς 10%. ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, EJ: πρώιμος νεανικός τύπος, GMFM: μέτρηση αδράς κινητικής λειτουργίας, LI: όψιμος βρεφικός τύπος, MLD: μεταχρωματική λευκοδυστροφία.

Η υποβάθμιση της αδράς κινητικής λειτουργίας αξιολογήθηκε από την έναρξη της νόσου σε ασθενείς με EJ που ήταν πρώιμοι συμπτωματικοί κατά τη χρονική στιγμή της γονιδιακής θεραπείας. Έως τα τέσσερα έτη μετά την έναρξη της νόσου το εκτιμώμενο ποσοστό ασθενών που επιβίωσαν και διατήρησαν την κινητικότητα και την ικανότητα να κάθονται χωρίς υποστήριξη (GMFC-MLD επίπεδο 5 ή υψηλότερο) ήταν 62,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία έναντι 26,3% στην ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία, διαφορά που αντιστοιχούσε σε καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου μετά τη θεραπεία με Libmeldy.

Στατιστικά σημαντική αύξηση στη δραστηριότητα της ARSA στα PBMC παρατηρήθηκε επίσης το έτος 2 μετά τη θεραπεία έναντι της αρχικής τιμής πριν από τη θεραπεία τόσο στους προσυμπτωματικούς ασθενείς (20,0 φορές αύξηση, p<0,001) όσο και στους πρώιμους συμπτωματικούς ασθενείς (4,2 φορές αύξηση, p=0,004) (βλ. πίνακα 6).

**Πίνακας 6 Δραστικότητα της ARSA μετρηθείσα στα PBMC (γεωμετρικός μέσος) στην έναρξη και στο έτος 2 μετά τη θεραπεία σε προσυμπτωματικούς και πρώιμους συμπτωματικούς ασθενείς (ενοποιημένο σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας).**

	Γεωμετρικός μέσος (%CVb) Δραστικότητα της ARSA στα PBMC		Πολλαπλάσια αύξηση από την έναρξη έως το έτος 2
	Έναρξη	Έτος 2	
<b>Προσυμπτωματικοί ασθενείς</b>	26,923 (6,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95% ΔΕ: 9,0, 44,0) p<0,001
<b>Πρώιμοι συμπτωματικοί ασθενείς</b>	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95% ΔΕ: 1,6, 11,2) p=0,004

\* Αναλογία σε προσαρμοσμένες μέσες τιμές από μικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενες μετρήσεις δεδομένων σε λογαριθμική κλίμακα, προσαρμογή για επίσκεψη, έναρξη, έναρξη\*επίσκεψη, υπότυπος νόσου και υπότυπος νόσου\*επίσκεψη

Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της ανάλυσης των ενοποιημένων δεδομένων αποτελεσματικότητας ήταν ο δείκτης νοημοσύνης άνω του 55 μετά τη θεραπεία με το Libmeldy, ήτοι η τιμή κατωφλίου για μέτρια νοητική υστέρηση (DSM-IV), όπως μετρήθηκε με τη βοήθεια νευροψυχολογικών τεστ. Οι μετρήσεις δείκτη νοημοσύνης/δείκτη ανάπτυξης (IQ/DQ), ήτοι των γνωστικών και γλωσσικών ικανοτήτων, συμπληρώνουν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της GMFM και παρέχουν περαιτέρω αποδείξεις ότι τα υψηλά επίπεδα εμφύτευσης και η αποκατάσταση της ενζυμικής δραστικότητας μεταφράζονται σε συναφείς θεραπευτικές επιδράσεις σε βασικούς τομείς συμπτωμάτων στους ασθενείς με MLD.

Στην υποομάδα LI (όλοι προσυμπτωματικοί ασθενείς κατά τη χρονική στιγμή της θεραπείας πλην ενός), 12 από τους 15 ασθενείς που αξιολογήθηκαν παρουσίασαν σχετικά σταθερή σχέση IQ/DQ, εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών (βαθμολογία IQ/DQ 100 +/- TA 15) καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης. Όλοι οι εν λόγω ασθενείς πλην δύο (ένας προσυμπτωματικός, ένας πρώιμος συμπτωματικός) παρέμειναν πάνω από την τιμή κατωφλίου της σοβαρής νοητικής υστέρησης (IQ/DQ >55) σε χρονολογικές ηλικίες στις οποίες οι 14 ασθενείς NHx που δεν έλαβαν θεραπεία κατέδειξαν, με τη βοήθεια νευροψυχολογικών αξιολογήσεων, στοιχεία σοβαρής γνωσιακής ανεπάρκειας (ήτοι IQ/DQ κάτω από 55 και κοντά στο 0).

Από τους 10 επιζώντες ασθενείς με EJ, το σύνολο των 4 προσυμπτωματικών ασθενών και οι 4 από τους 6 πρώιμους συμπτωματικούς ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογική σχέση IQ/DQ καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης. Αντιθέτως, 11 από τους 12 ασθενείς της μελέτης NHx κατέδειξαν, με τη χρήση νευροψυχολογικών αξιολογήσεων, σοβαρή γνωσιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης των ενοποιημένων δεδομένων, ήτοι σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 3,035 ετών μετά τη θεραπεία (εύρος τιμών: 0,99 έως 7,51), από τους 16 ασθενείς στην υποομάδα με LI που έλαβαν θεραπεία, οι οποίοι ήταν όλοι προσυμπτωματικοί κατά τη θεραπεία πλην ενός, δεν απεβίωσε κανένας ασθενής (100% συνολική επιβίωση). Τέσσερις προσυμπτωματικοί ασθενείς με LI ήταν ζωντανοί στα 6 ή πλέον έτη μετά τη θεραπεία και 2 προσυμπτωματικοί ασθενείς με LI ήταν ζωντανοί στα 7 ή πλέον έτη μετά τη θεραπεία. Συγκριτικά, 12 από τους 19 (63,2%) ασθενείς με LI που δεν έλαβαν θεραπεία στη μελέτη NHx απεβίωσαν κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης.

Συγκρίσιμη συνολική επιβίωση παρατηρήθηκε στις ομάδες ασθενών με EJ που έλαβαν ή δεν έλαβαν θεραπεία, με μέση διάρκεια περιόδου παρακολούθησης τα 3,49 έτη μετά τη θεραπεία (εύρος τιμών: 0,64 έως 6,55). Ένας από τους 5 (20%) ασθενείς με EJ που έλαβε θεραπεία κατά το προσυμπτωματικό στάδιο απεβίωσε λόγω εγκεφαλικού ισχαιμικού εμφράκτου, το οποίο δεν αποδείχθηκε ότι συνδέεται με τη λήψη του Libmeldy. Σημειώθηκαν 2 θάνατοι μεταξύ των 8 (25,0%) ασθενών με EJ που είχαν λάβει θεραπεία σε πρώιμο συμπτωματικό στάδιο. Αμφότεροι οι ασθενείς απεβίωσαν λόγω εξέλιξης της νόσου, ούτε όμως σε αυτήν την περίπτωση ο θάνατος τους συνδέθηκε με τη θεραπεία με το Libmeldy. Ομοίως, 3 από τους 12 (25%) ασθενείς με EJ στη μελέτη NHx, οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία, απεβίωσαν κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης.

Μια ανάλυση ευαισθησίας που διενεργήθηκε για τον προσδιορισμό των κλινικών παραγόντων, οι οποίοι ενδεχομένως επηρέασαν το επίπεδο θεραπευτικού οφέλους του Libmeldy και βελτιστοποίησαν τη συνιστώμενη χρήση της θεραπείας, εντόπισε 4 περιπτώσεις θεραπευτικής αστοχίας:

- Ένας ασθενής με LI εμφάνισε συμπτώματα σχετιζόμενα με τη νόσο κατά την περίοδο μεταξύ του γενικού ελέγχου και της χορήγησης του Libmeldy και χαρακτηρίστηκε συμπτωματικός κατά τη χρονική στιγμή της θεραπείας. Η εξέλιξη του εν λόγω ασθενούς μετά τη θεραπεία ήταν συγκρίσιμη με αυτήν των ασθενών της μελέτης NHx που δεν είχαν λάβει θεραπεία, σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη τόσο των γνωσιακών όσο και των κινητικών λειτουργιών.

- Τρεις πρώιμοι συμπτωματικοί ασθενείς με EJ που έλαβαν θεραπεία με Libmeldy παρουσίασαν επιδείνωση τόσο των κινητικών όσο και των γνωσιακών λειτουργιών, συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της μελέτης NHx που δεν είχαν λάβει θεραπεία, η δε εξέλιξη της νόσου οδήγησε στον θάνατο των δύο εξ αυτών. Δύο από τους τρεις ασθενείς παρουσίασαν κατά τη θεραπεία IQ<85 (82 και 58). Δύο από τους τρεις ασθενείς παρουσίασαν επιδείνωση κατά το διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της αξιολόγησης γενικού ελέγχου και της αρχικής αξιολόγησης (έναρξη του δοσολογικού σχήματος προετοιμασίας).

#### *Μελέτη 205756 (κρυοσυντηρημένο εμπορικό σκεύασμα)*

Η μελέτη 205756 είναι μια ανοιχτής επισήμανσης, ενός σκέλους μελέτη για την αξιολόγηση του κρυοσυντηρημένου (εμπορικού) σκεύασματος του Libmeldy στη θεραπεία προσυμπτωματικών ασθενών με MLD τύπου LI και προσυμπτωματικών και πρώιμων συμπτωματικών ασθενών με MLD τύπου EJ. Το εύρος τιμών της δόσης κυττάρων που χρησιμοποιήθηκε στους πρώτους 9 ασθενείς στη μελέτη 205756 ( $10,45-30,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg) προσομοιάζει στο εύρος τιμών που χρησιμοποιήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το νωπό (ερευνητικό) σκεύασμα του φαρμακευτικού προϊόντος ( $4,2-25,9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg).

Κατά τη χρονική στιγμή της συλλογής δεδομένων, 6 ασθενείς (3 με LI, 3 με EJ), όλοι προσυμπτωματικοί κατά τη θεραπεία, έλαβαν θεραπεία με μέση διάρκεια παρακολούθησης μετά τη θεραπεία τα 0,87 έτη (εύρος τιμών: 0,0 έως 1,47 έτη). Προκαταρκτικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα καταδεικνύουν επίπεδα εμφύτευσης, αριθμό ικών αντιγράφων, δραστηριότητα της ARSA στα PBMC και CSF σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά τη γονιδιακή θεραπεία, εντός του εύρους τιμών που παρατηρήθηκε στην ανάλυση των ενοποιημένων δεδομένων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το νωπό σκεύασμα του Libmeldy.

Τα προκαταρκτικά δεδομένα για την ασφάλεια υποδεικνύουν ότι το Libmeldy ήταν καλά ανεκτό. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της εν λόγω μελέτης με το κρυοσυντηρημένο σκεύασμα συνάδει με το προφίλ που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το νωπό σκεύασμα σε ό,τι αφορά τη φύση, τη χρονική στιγμή έναρξης και τη συχνότητα εμφάνισης των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Libmeldy έχει μελετηθεί σε βρέφη και παιδιά ηλικίας μεταξύ 7,6 μηνών και 11,6 ετών. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Libmeldy στην υποομάδα όψιμης νεανικής ηλικίας του παιδιατρικού πληθυσμού με μεταχρωματική λευκοδυστροφία (ήτοι ασθενείς με MLD ηλικίας από 7 έως 17 ετών κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της νόσου) (για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση, βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το Libmeldy είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας αποτελούμενο από αυτόλογα κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά *ex vivo*. Η φύση του Libmeldy δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής, απορρόφησης, μεταβολισμού και αποβολής. Ωστόσο, η βιοκατανόηση του Libmeldy μελετήθηκε και καταδείχθηκε η κατανομή του στους αιμοποιητικούς ιστούς και στα όργανα-στόχους της νόσου (συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Λόγω της φύσης του Libmeldy, δεν ήταν εφικτή η διενέργεια πρότυπης τοξικολογικής αξιολόγησης και δεν διενεργήθηκαν συμβατικές μελέτες μεταλλαξιογένεσης, καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην ανάπτυξη.

Οι φαρμακολογικές, τοξικολογικές ιδιότητες και η γονοτοξικότητα του Libmeldy αξιολογήθηκαν *in vitro* και *in vivo*. Διενεργήθηκε ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης (ISA) αρνητικής σειράς κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών ποντικών και από ανθρώπινα CD34<sup>+</sup> κύτταρα διαμολυσμένα με ARSA LVV, πριν και μετά τη μεταμόσχευση σε ποντικούς, η οποία κατέδειξε απουσία εμπλουτισμού για παρεμβολή στο εσωτερικό ή πλησίον καρκινικών κυττάρων και απουσία κλωνικής υπεροχής. Ένας πρότυπος φακοϊκός φορέας σχετιζόμενος με τον φορέα ARSA LVV δεν προκάλεσε *in vitro* μετασχηματισμό και διατήρησε την ανάπτυξη των διαμολυσμένων, άγριου τύπου, αρνητικής σειράς κυττάρων μυελού των οστών των ποντικών λόγω μετασχηματισμού παρεμβολής. Τα αρνητικής σειράς κύτταρα μυελού των οστών από Cdkn2a-/-ποντικούς –ένα στέλεχος με προδιάθεση στον καρκίνο που ενεργοποιείται μέσω γάμμα-ρετροϊκής μεταλλαξιογένεσης παρεμβολής– διαμολυσμένα με τον ίδιο πρότυπο φακοϊκό φορέα, δεν έδειξαν δυναμικό γονοτοξικότητας όταν μεταμοσχεύθηκαν σε άγριους ποντικούς.

Μελέτες τοξικότητας και ογκογένεσης (καρκινογένεσης) διενεργήθηκαν σε μοντέλο MLD για ποντικούς. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα οφειλόμενη σε υπερέκφραση της ARSA ούτε μη φυσιολογική ή κακοήθης αύξηση των μεταμοσχευμένων κυττάρων ή αιμοποιητικοί όγκοι συνδεδεμένοι με την ενσωμάτωση του φορέα ARSA LVV. Η υπερέκφραση της ARSA στα ανθρώπινα HSPC και στην ARSA διαγονιδιακών ποντικών δεν ανέστειλε την ενεργοποίηση άλλων σουλφατάσων εξαρτώμενων από τον ενεργοποιητή σουλφατάσης SUMF-1, δεν επηρέασε τις ικανότητες πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των διαμολυσμένων κυττάρων και δεν προκάλεσε τοξικότητα ή λειτουργική ανεπάρκεια στην ARSA διαγονιδιακών ποντικών.

Επιπρόσθετες μελέτες με CD34<sup>+</sup> κύτταρα διαμολυσμένα με φορέα ARSA LVV που χορηγήθηκαν σε ανοσοανεπαρκείς ποντικούς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μυελοαφανιστική αγωγή δεν κατέδειξαν τοξικότητα, κινητοποίηση φορέα ή παράπλευρη διαμόλυνση αρσενικών γονάδων.

Κατά τη μοριακή παρακολούθηση δεν ανιχνεύθηκε φακοϊός με ικανότητα αντιγραφής (RCL).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διμεθυλοσουλφοξείδιο

Νάτριο χλωριούχο

Ανθρώπινη αλβουμίνη

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

6 μήνες.

Μετά την απόψυξη, 2 ώρες το μέγιστο σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C).

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Οι ασκοί έγχυσης του Libmeldy πρέπει να φυλάσσονται σε ατμό υγρού αζώτου (<-130°C) μέχρι την απόψυξη και τη χορήγηση.

Φυλάσσετε τους ασκούς έγχυσης στις μεταλλικές θήκες. Μην επανακαταψύχετε μετά την απόψυξη.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ασκός(οί) έγχυσης αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA) χωρητικότητας 50 mL με δύο διαθέσιμες εξόδους με ακίδα, συσκευασμένος(οι) σε σάκο περιτύλιξης από EVA και τοποθετημένος(οι) στο εσωτερικό μεταλλικής θήκης.

Το Libmeldy αποστέλλεται από τη μονάδα παρασκευής στις εγκαταστάσεις αποθήκευσης του κέντρου θεραπείας μέσα σε κρυογονικό περιέκτη που μπορεί να περιέχει περισσότερες μεταλλικές θήκες προοριζόμενες για τον ίδιο ασθενή. Κάθε μεταλλική θήκη περιέχει έναν ασκό έγχυσης του Libmeldy.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

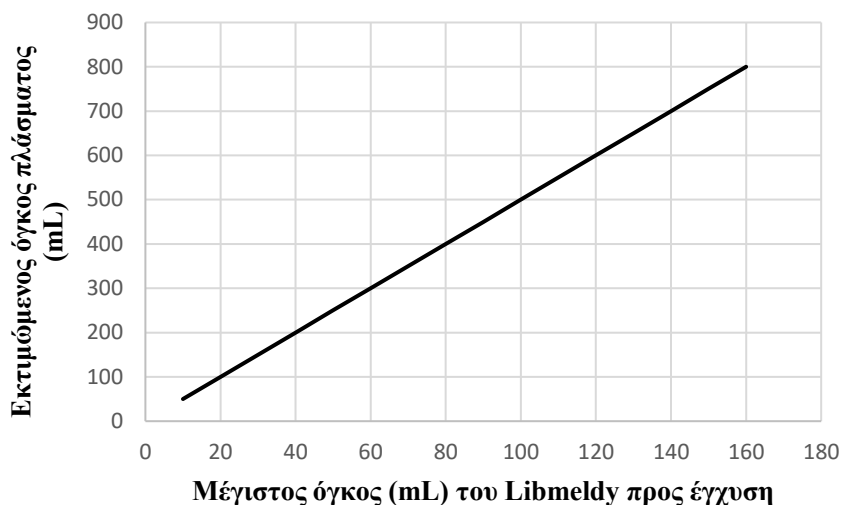
Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοσφαίρια. Κατά τον χειρισμό του Libmeldy οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (χρήση γαντιών, προστατευτικού ρουχισμού και γυαλιών προστασίας) για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.
- Το Libmeldy πρέπει να διατηρείται διαρκώς σε θερμοκρασία <math><-130^{\circ}\text{C}</math> μέχρι την απόψυξη του περιεχομένου του ασκού για την έγχυση.

Καθορισμός της δόσης προς χορήγηση

- Έχοντας υπόψη τις πληροφορίες δοσολογίας που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, η δόση που πρέπει να εγχυθεί και ο αριθμός ασκών έγχυσης που πρέπει να χρησιμοποιηθούν ορίζεται βάσει του συνολικού αριθμού των  $\text{CD34}^+$  κυττάρων, όπως υποδεικνύεται στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας (ήτοι η «χορηγούμενη δόση» υπολογισμένη βάσει του βάρους του ασθενούς κατά τη χρονική στιγμή της συλλογής των κυττάρων). Για τον υπολογισμό της απαιτούμενης δόσης του Libmeldy πρέπει να λαμβάνεται επίσης υπόψη το βάρος του ασθενούς κατά τη χρονική στιγμή της θεραπείας, καθώς και το ότι το περιεχόμενο κάθε χρησιμοποιούμενου ασκού πρέπει να χορηγείται στο ακέραιο.
- Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς. Όταν η δόση του Libmeldy που πρόκειται να εγχυθεί αντιστοιχεί σε περισσότερους από έναν ασκούς, πριν από την έγχυση πρέπει να διασφαλίζεται ότι ο όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος που πρόκειται να εγχυθεί είναι συμβατός με το συνιστώμενο όριο DMSO, ήτοι ο χορηγούμενος συνολικός όγκος DMSO πρέπει να παραμένει <math><1\%</math> του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς. Ως εκ τούτου, ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος του Libmeldy πρέπει να παραμένει <math><20\%</math> του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.
- Το ακόλουθο διάγραμμα παρέχεται ως αναφορά για τον καθορισμό του μέγιστου όγκου του Libmeldy που μπορεί να εγχυθεί σε έναν ασθενή βάσει του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.

**Εικόνα 2** Οδηγίες για το όριο ασφαλείας DMSO: ο μέγιστος όγκος του Libmeldy που πρόκειται να χορηγηθεί πρέπει να παραμένει <20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.



#### Προετοιμασία για έγχυση

- Σε έναν ασθενή μπορούν να αντιστοιχούν περισσότεροι από έναν ασκοί έγχυσης. Κάθε ασκός έγχυσης παρέχεται μέσα σε σάκο περιτύλιξης και εντός μεταλλικής θήκης.
- Οι περιτυλιγμένοι ασκοί έγχυσης πρέπει να διατηρούνται εντός της μεταλλικής θήκης σε ατμό υγρού αζώτου σε θερμοκρασία <math><-130^{\circ}\text{C}</math> μέχρι την απόψυξη και την έγχυση.
- Ελέγξτε όλους τους ασκούς έγχυσης και βεβαιωθείτε, για κάθε ασκό ξεχωριστά με τη βοήθεια του Φύλλου Πληροφοριών Παρτίδας, ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%) για την προετοιμασία της σωλήνωσης πριν από την έγχυση, και για έκπλυση του ασκού και της σωλήνωσης μετά την έγχυση.

#### Έλεγχος πριν από την απόψυξη

- Μην αφαιρείτε τη μεταλλική θήκη από τον κρυογονικό περιέκτη και μην αποψύχετε το Libmeldy έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για την έγχυση. Η απόψυξη των ασκών έγχυσης που περιέχουν το Libmeldy και η διαδικασία έγχυσης πρέπει να είναι χρονικά συντονισμένες. Επιβεβαιώστε εκ των προτέρων την ώρα έγχυσης και προσαρμόστε την ώρα έναρξης της απόψυξης έτσι ώστε η θεραπεία να είναι διαθέσιμη προς έγχυση μόλις ο ασθενής είναι έτοιμος.
- Ανοίξτε τη μεταλλική θήκη και βεβαιωθείτε για την ακεραιότητα του σάκου περιτύλιξης και του ασκού έγχυσης πριν από την απόψυξη. Αν κάποιος ασκός έγχυσης παρουσιάζει πρόβλημα, ακολουθήστε τις κατά τόπους κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό αποβλήτων βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης και επικοινωνήστε αμέσως με την Orchard Therapeutics.
- Πριν από την απόψυξη του Libmeldy πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις πληροφορίες που αναγράφονται στις ετικέτες της συσκευασίας και στο συνοδευτικό Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. Το Libmeldy προορίζεται μόνο για αυτόλογη χρήση. Μην αποψύχετε και μην εγχύετε το Libmeldy αν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ετικέτα του ασκού έγχυσης δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.

#### Απόψυξη

- Αφού αφαιρέσετε προσεκτικά τον ασκό έγχυσης από τη μεταλλική θήκη, αποψύξτε τον μέσα στον σφραγισμένο σάκο περιτύλιξης σε θερμοκρασία  $37^{\circ}\text{C}$  εντός συσκευής ελεγχόμενης απόψυξης, έως ότου δεν υπάρχει πλέον ορατός πάγος μέσα στον ασκό έγχυσης.
- Μόλις ολοκληρωθεί η απόψυξη, ο ασκός πρέπει να αφαιρεθεί αμέσως από τη συσκευή απόψυξης.

- Ο σάκος περιτύλιξης πρέπει να ανοίγεται προσεκτικά για να αφαιρείται ο ασκός έγχυσης, ο οποίος πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) μέχρι τη στιγμή της έγχυσης.
- Τρίψτε απαλά τον ασκό έγχυσης για να επαναιωρηθούν τα κύτταρα. Το περιεχόμενο του ασκού έγχυσης πρέπει να ελέγχεται για τυχόν υπολειμματικές ορατές συσσωματώσεις κυττάρων. Οι μικροί σβώλοι κυτταρικού υλικού θα πρέπει να διαλύονται με απαλή χειροκίνητη ανάδευση. Μην ανακινείτε τον ασκό.
- Δεν επιτρέπεται η πλύση, η φυγοκέντρωση, η δειγματοληψία ή/και η ανασύσταση του ασκού έγχυσης σε νέο περιέκτη πριν από την έγχυση.
- Το Libmeldy δεν πρέπει να υποβάλλεται σε ακτινοβολία διότι η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει αδρανοποίηση του προϊόντος.
- Αν παρασχεθούν περισσότεροι του ενός ασκοί έγχυσης για τη θεραπευτική δόση του ασθενούς, ο επόμενος ασκός πρέπει να αποψύχεται μετά την έγχυση όλου του περιεχομένου του προηγούμενου ασκού.

### Χορήγηση

- Το Libmeldy χορηγείται υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα, σύμφωνα με τις καθιερωμένες διαδικασίες χορήγησης προϊόντων κυτταρικής θεραπείας.
- Το συνιστώμενο σετ χορήγησης συνίσταται σε σετ μετάγγισης αίματος εξοπλισμένο με φίλτρο 200 μm.
- Κάθε ασκός εγχύεται μέσω βαρύτητας εντός 2 ωρών μετά την απόψυξη, συμπεριλαμβανομένων τυχόν διακοπών κατά την έγχυση, προκειμένου να διασφαλίζεται η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος.
- Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης είναι 5 mL/kg/h, και το περιεχόμενο κάθε ασκού πρέπει να εγχύεται εντός περίπου 30 λεπτών.
- Αν απαιτούνται περισσότεροι από ένας ασκοί Libmeldy, μόνο ένας ασκός προϊόντος πρέπει να εγχύεται ανά ώρα.
- Οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί στο DMSO στο παρελθόν πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) καθώς και η εμφάνιση οποιουδήποτε συμπτώματος πρέπει να παρακολουθούνται για έως 3 ώρες μετά την έγχυση.
- Στο τέλος της έγχυσης, ξεπλύνετε κάθε ίχνος του Libmeldy που έχει παραμείνει στο εσωτερικό του ασκού έγχυσης και στη συνδεδεμένη σωλήνωση χρησιμοποιώντας ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλίζεται ότι εγχύεται όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων στον ασθενή. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

- Το Libmeldy περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα. Σε ό,τι αφορά τα αχρησιμοποίητα φαρμακευτικά προϊόντα ή υπολείμματα, πρέπει να τηρούνται οι κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.
- Όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Libmeldy (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να συλλέγονται και να απορρίπτονται ως δυνητικά λοιμώδη απόβλητα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

### Τυχαία έκθεση

- Η τυχαία έκθεση στο Libmeldy πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης πρέπει να τηρούνται οι κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης, συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως της πλύσης του μολυσμένου δέρματος και της αφαίρεσης του μολυσμένου ρουχισμού. Οι επιφάνειες εργασίας που έρχονται ενδεχομένως σε επαφή με το Libmeldy πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.



**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1493/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Δεκεμβρίου 2020

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

**Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστήων της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Μιλάνο  
Ιταλία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστήων που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Μιλάνο  
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, και σε κάθε επακόλουθη επικαιροποίηση που δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

### **• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Libmeldy σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει με τις εθνικές αρμόδιες αρχές για το περιεχόμενο και τη μορφή του προγράμματος εκπαίδευσης και ελεγχόμενης διανομής.

Το πρόγραμμα εκπαίδευσης και ελεγχόμενης διανομής στοχεύει στην ενημέρωση σχετικά με την ασφαλή χρήση του Libmeldy.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Libmeldy, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να χορηγήσουν ή/και να χρησιμοποιήσουν το Libmeldy έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για γιατρούς
- Ενημερωτικός οδηγός για τον ασθενή.

**Το εκπαιδευτικό υλικό για ιατρούς** πρέπει να περιλαμβάνει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Τον Οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας
- Τον Οδηγό για τον χειρισμό και τη μέθοδο χορήγησης.

### **• Στον Οδηγό για επαγγελματίες υγείας** πρέπει να περιέχονται τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Προειδοποίηση ότι υφίσταται θεωρητικά το ενδεχόμενο η θεραπεία με το Libmeldy να συσχετίζεται με τον κίνδυνο μεταλλαξιογένεσης παρεμβολής που οδηγεί δυνητικά στην ανάπτυξη κακοήθειας. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ογκογενετικού μετασχηματισμού, λευχαιμίας ή λεμφώματος, να τους παρέχονται συμβουλές σχετικά με τα συμπτώματα και τα σημεία λευχαιμίας ή λεμφώματος και να αναζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια αν εμφανίσουν οποιοδήποτε από τα συμπτώματα αυτά.
- Προειδοποίηση σχετικά με καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων και καθοδήγηση σχετικά με τη διαχείρισή της
- Προειδοποίηση σχετικά με την εμφάνιση αντισωμάτων αντί-ARSA και καθοδήγηση σχετικά με τη διαχείρισή τους
- Προειδοποίηση σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο απόρριψης της εμφύτευσης και την ανάγκη παρακολούθησης των ασθενών
- Ενημέρωση σχετικά με τη μελέτη LongTERM-MLD και τι περιλαμβάνει
- Σύσταση σχετικά με σημαντικά ζητήματα προς συζήτηση με τους ασθενείς ή/και τους φροντιστές που αφορούν το Libmeldy:
  - Δυνητικοί κίνδυνοι της θεραπείας με το Libmeldy

- Ενδείξεις οποιασδήποτε κακοήθειας όπως λευχαιμίας/λεμφώματος και των μέτρων που πρέπει να λαμβάνονται
- Περιεχόμενο του οδηγού για ασθενείς και για γονείς/φροντιστές
- Μετακινήσεις του ασθενούς μαζί με την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς σε μόνιμη βάση και επίδειξή της σε κάθε επαγγελματία υγείας
- Η σημασία της συστηματικής και μακροχρόνιας παρακολούθησης
- Παροχή στοιχείων επικοινωνίας για την αναφορά όλων των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών και τη συμπερίληψη του ατομικού αριθμού παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

• **Στον Οδηγό για τον χειρισμό και τη μέθοδο χορήγησης για επαγγελματίες υγείας** πρέπει να περιέχονται τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη χορήγησης του Libmeldy σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας με εμπειρία στη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)
- Οδηγίες σχετικά με τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του Libmeldy
- Οδηγίες για τη λήψη και τη φύλαξη του Libmeldy
- Οδηγίες για τον έλεγχο του Libmeldy πριν από τη χορήγηση
- Οδηγίες για την απόψυξη του Libmeldy
- Παροχή στοιχείων επικοινωνίας για την αναφορά όλων των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών και τη συμπερίληψη του ατομικού αριθμού παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

**Στο πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή** πρέπει να περιέχονται τα ακόλουθα:

- Το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Ο Οδηγός για ασθενείς και γονείς/φροντιστές
- Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

• **Στον Οδηγό για ασθενείς και γονείς/φροντιστές** πρέπει να περιέχονται τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Προειδοποίηση για την παρακολούθηση του ασθενούς για συμπτώματα λευχαιμίας ή λεμφώματος και για την επικοινωνία με τον εξειδικευμένο ιατρό αμέσως μόλις εκδηλωθεί ανάλογο σύμπτωμα, διότι υπάρχει μικρός κίνδυνος να εμφανίσει ο ασθενής λευχαιμία ή λέμφωμα. Ο εξειδικευμένος γιατρός ελέγχει το αίμα του ασθενούς για τυχόν ενδείξεις λευχαιμίας ή λεμφώματος κατά τον ετήσιο έλεγχο ρουτίνας που θα συνεχιστεί και μετά τη θεραπεία.
- Καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη ο ασθενής ή ο γονέας/φροντιστής του να φέρει πάντα πάνω του την Κάρτα Προειδοποίησης ασθενούς ώστε να ενημερώνει τους θεράποντες επαγγελματίες υγείας ότι το παιδί έχει λάβει θεραπεία με το Libmeldy.
- Καθοδήγηση σχετικά με τη σημασία της συστηματικής παρακολούθησης και της αναφοράς τυχόν συμπτωμάτων ή ανησυχιών στον εξειδικευμένο θεράποντα ιατρό του παιδιού.
- Ενημέρωση σχετικά με τη μελέτη LongTERM-MLD και τον στόχο της μελέτης.
- Παροχή στοιχείων επικοινωνίας για την αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ή συμπτωμάτων του ασθενούς και για το τι σημαίνει ότι ένα φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση (▼).

• **Στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς** περιέχονται τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Δήλωση ότι ο ασθενής έλαβε θεραπεία με το Libmeldy, όπου περιέχεται ο αριθμός παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος και η ημερομηνία θεραπείας για διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή όσον αφορά την παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας και τη διαχείριση κινδύνου φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας (EMA/149995/2008).
- Στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού.

- Ενημέρωση σχετικά με το ενδεχόμενο ψευδώς θετικού αποτελέσματος ορισμένων εμπορικών τεστ HIV λόγω της θεραπείας με το Libmeldy.
- Δήλωση ότι ο ασθενής υπεβλήθη σε γονιδιακή θεραπεία και δεν επιτρέπεται να γίνει δωρητής αίματος, οργάνων, ιστών ή κυττάρων.
- Λεπτομέρειες σχετικά με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών και ότι το Libmeldy τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση ▼.
- Στοιχεία επικοινωνίας όπου οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να βρουν περισσότερες πληροφορίες.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Libmeldy υπάρχει σύστημα ελέγχου της διανομής, πέρα από τον έλεγχο που διασφαλίζεται με τα τακτικά μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Πριν από τη συνταγογράφηση, την παρασκευή, τη χορήγηση και τη χρήση του προϊόντος θα πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες απαιτήσεις:

Το Libmeldy θα διατίθεται αποκλειστικά μέσω κέντρων θεραπείας εξουσιοδοτημένων από τον ΚΑΚ ώστε να διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα των κυττάρων του ασθενούς και του παρασκευασμένου φαρμακευτικού προϊόντος μεταξύ του εκάστοτε νοσηλευτικού ιδρύματος και της μονάδας παρασκευής. Η επιλογή των κέντρων θεραπείας διενεργείται σε συνεργασία με τις εθνικές αρχές υγείας. Στο πλαίσιο της διαδικασίας πιστοποίησης του κέντρου θεραπείας, οι επαγγελματίες υγείας θα καταρτίζονται και θα λαμβάνουν εκπαιδευτικό υλικό για γιατρούς.

#### •Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για να προσδιορίσει περαιτέρω την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Libmeldy σε παιδιά με όψιμο βρεφικό τύπο ή πρώιμο νεανικό τύπο της MLD, ο ΚΑΚ υποχρεούται να διενεργήσει προοπτική μελέτη και να υποβάλει τα αποτελέσματα αυτής με βάση τα δεδομένα από μητρώο, σύμφωνα με συμφωνηθέν πρωτόκολλο.	Ενδιάμεσες εκθέσεις προς υποβολή σύμφωνα με το ΣΔΚ  Τελική έκθεση μελέτης:  Μαρτίου 2046
Ο ΚΑΚ πρέπει να λάβει μέτρα για τη μείωση του συνολικού χρόνου που μεσολαβεί από τον έλεγχο των ασθενών μέχρι τη θεραπεία ώστε να εμπίπτει εντός του εύρους που τηρήθηκε κατά το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης (μέσος χρόνος 8,2 εβδομάδες, εύρος: 6-12,4 εβδομάδες). Η μείωση του χρόνου που απαιτείται για τη δοκιμή και την αποδέσμευση του προϊόντος πρέπει να αποτελεί μέρος των εν λόγω μέτρων.	Έκθεσεις προόδου: Ιούνιος 2021, Ιούνιος 2022  Έκθεση για την εφαρμογή των μέτρων:  Δεκέμβριος 2022

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΘΗΚΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/mL, διασπορά προς έγχυση  
atidarsagene autotemcel

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Εμπλουτισμένος πληθυσμός αυτόλογων CD34<sup>+</sup> κυττάρων που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση φακοϊκού φορέα που κωδικοποιεί το γονίδιο της ανθρώπινης αρυλοσουλφατάσης Α (ARSA).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης διμεθυλοσουλφοξείδιο, ανθρώπινη αλβουμίνη και νάτριο χλωριούχο.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπορά προς έγχυση  
10-20 mL

Βλ. Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον αριθμό ασκών έγχυσης και CD34<sup>+</sup> κυττάρων ανά ασκό για τον εκάστοτε ασθενή.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ**

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C)

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το προϊόν φυλάσσετε και μεταφέρετε κατεψυγμένο (<-130 °C). Φυλάσσετε τον ασκό έγχυσης στο εσωτερικό της μεταλλικής θήκης μέχρι την απόψυξη και τη χορήγηση. Μην ανοίγετε τον σάκο περιτύλιξης πριν από την ολοκλήρωση της απόψυξης. Μην επανακαταψύχετε προϊόν που έχει αποψυχθεί.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Τα αχρησιμοποίητα φάρμακα ή υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον χειρισμό αποβλήτων βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1493/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Επώνυμο:  
Όνομα:  
Ημερομηνία γέννησης:  
DIN:  
Αναγνωριστικός κωδικός COI:  
Παρτίδα:  
Αναγνωριστικός κωδικός ασκού:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΣΑΚΟΣ ΠΕΡΙΤΥΛΙΞΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/mL, διασπορά προς έγχυση  
atidarsagene autotemcel

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Εμπλουτισμένος πληθυσμός αυτόλογων CD34<sup>+</sup> κυττάρων που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση φακοϊκού φορέα που κωδικοποιεί το γονίδιο της ανθρώπινης αρυλοσουλφατάσης Α (ARSA).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης διμεθυλοσουλφοξείδιο, ανθρώπινη αλβουμίνη και νάτριο χλωριούχο.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπορά προς έγχυση  
10-20 mL

Βλ. Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον αριθμό ασκών έγχυσης και CD34<sup>+</sup> κυττάρων ανά ασκό για τον εκάστοτε ασθενή.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ**

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C)

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το προϊόν φυλάσσετε και μεταφέρετε κατεψυγμένο (<-130 °C). Φυλάσσετε τον ασκό έγχυσης στο εσωτερικό της μεταλλικής θήκης μέχρι την απόψυξη και τη χορήγηση. Μην ανοίγετε τον σάκο περιτύλιξης πριν από την ολοκλήρωση της απόψυξης. Μην επανακαταψύχετε προϊόν που έχει αποψυχθεί.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Τα αχρησιμοποίητα φάρμακα ή υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον χειρισμό αποβλήτων βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1493/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Επώνυμο:  
Όνομα:  
Ημερομηνία γέννησης:  
DIN:  
Αναγνωριστικός κωδικός COI:  
Παρτίδα:  
Αναγνωριστικός κωδικός ασκού:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΑΣΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/mL, διασπορά προς έγχυση  
atidarsagene autotemcel  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Επώνυμο:  
Όνομα:  
Ημερομηνία γέννησης:  
DIN:  
Αναγνωριστικός κωδικός COI:  
Παρτίδα:  
Αναγνωριστικός κωδικός ασκού:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10-20 mL κυτταρικής διασποράς ανά ασκό.

Βλ. Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον αριθμό ασκών έγχυσης και CD34<sup>+</sup> κυττάρων ανά ασκό για τον εκάστοτε ασθενή.

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΣΩΚΛΕΙΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Libmeldy 2-10 x 10<sup>6</sup> κύτταρα/mL, διασπορά προς έγχυση  
atidarsagene autotemcel

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Εμπλουτισμένος πληθυσμός αυτόλογων CD34<sup>+</sup> κυττάρων που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση φακοϊκού φορέα που κωδικοποιεί το γονίδιο της ανθρώπινης αρυλοσουλφατάσης Α (ARSA).

**3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΗ

Όνοματεπώνυμο (επώνυμο, όνομα):  
Ημερομηνία γέννησης: (HH-MMM-XXXX):  
Σωματικό βάρος κατά την πρώτη συλλογή (kg):  
DIN:  
Αναγνωριστικός κωδικός COI:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ, ΚΑΙ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΕΣ ΠΑΡΤΙΔΕΣ

Στην αποστολή συμπεριλαμβάνονται οι ακόλουθες παρτίδες:

Αριθμός παρτίδας	Πηγή κυττάρων (BM ή mPB)	Αναγνωριστικός κωδικός ασκού	Όγκος διασποράς προς έγχυση (mL)	Περιεκτικότητα (x10 <sup>6</sup> κύτταρα/mL)	Σύνολο CD34 <sup>+</sup> κυττάρων (x10 <sup>6</sup> )	Ημερομηνία λήξης (HH-MMM-XXXX)

Συνολικός αριθμός ασκών:

Συνολικός αριθμός CD34<sup>+</sup> κυττάρων (x10<sup>6</sup>):

BM: μυελός των οστών, mPB: κινητοποιημένο περιφερικό αίμα



## 5. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η *χορηγούμενη δόση* (υπολογισμένη βάσει του βάρους του ασθενούς κατά τη χρονική στιγμή της συλλογής κυττάρων) είναι:

\_\_\_\_\_ × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg.

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Libmeldy που πρέπει να χορηγείται είναι 3 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> κύτταρα/kg.

Στο πλαίσιο κλινικών μελετών χορηγήθηκαν δόσεις έως και 30 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> κυττάρων/kg.

Η *δόση προς έγχυση* πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό βάσει του συνολικού αριθμού των χορηγούμενων CD34<sup>+</sup> κυττάρων, του βάρους του ασθενούς κατά τη θεραπεία και λαμβανομένου υπόψη ότι το περιεχόμενο κάθε χρησιμοποιούμενου ασκού πρέπει να χορηγείται στο ακέραιο.

Όταν απαιτούνται περισσότεροι από ένας ασκοί Libmeldy, πρέπει, πριν από την έγχυση, να διασφαλίζεται ότι ο όγκος του προς έγχυση φαρμακευτικού προϊόντος είναι συμβατός με τη συνιστώμενη *οριακή τιμή DMSO*, ήτοι ο συνολικός όγκος του χορηγούμενου DMSO πρέπει να παραμένει <1% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.

Ως εκ τούτου, ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος του Libmeldy πρέπει να παραμένει <20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.

## 6. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΦΥΛΑΞΤΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΚΑΙ ΜΕΡΙΜΝΗΣΤΕ ΩΣΤΕ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΟΝΙΚΗ ΣΤΙΓΜΗ ΕΓΧΥΣΗΣ ΤΟΥ LIBMELDY

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

## 7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Το προϊόν φυλάσσετε και μεταφέρετε κατεψυγμένο (<-130 °C). Φυλάσσετε τον ασκό έγχυσης στο εσωτερικό της μεταλλικής θήκης μέχρι την απόψυξη και τη χορήγηση. Μην ανοίγετε τον σάκο περιτύλιξης πριν από την ολοκλήρωση της απόψυξης. Μην επανακαταψύχετε προϊόν που έχει αποψυχθεί.

Διάρκεια ζωής: 6 μήνες σε θερμοκρασία < -130°C. Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C).

## 8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Τα αχρησιμοποίητα φάρμακα ή υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον χειρισμό αποβλήτων βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

**9. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1493/001

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή ή τον φροντιστή

**Libmeldy 2-10 × 10<sup>6</sup> κύτταρα/mL, διασπορά προς έγχυση**  
atidarsagene autotemcel

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάσει το παιδί σας. Για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. τέλος της παραγράφου 4.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού χορηγηθεί στο παιδί σας αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος του παιδιού σας θα σας δώσει μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας σχετικά με τη θεραπεία του παιδιού σας με το Libmeldy. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που αναγράφονται σε αυτήν.
- Να φέρετε πάντα μαζί σας την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και να την επιδεικνύετε πάντα στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σε κάθε επίσκεψη του παιδιού σας ή σε περίπτωση που το παιδί σας νοσηλευτεί.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Libmeldy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη χορήγηση του Libmeldy στο παιδί σας
3. Πώς παρασκευάζεται και χορηγείται το Libmeldy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
  - Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου προετοιμασίας
  - Ανεπιθύμητες ενέργειες του Libmeldy
5. Πώς να φυλάσσετε το Libmeldy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Libmeldy και ποια είναι η χρήση του

#### Τι είναι το Libmeldy

Το Libmeldy είναι ένα είδος φαρμάκου που ονομάζεται **γονιδιακή θεραπεία**. Παρασκευάζεται ειδικά για το παιδί σας από τον μυελό των οστών ή τα αιμοσφαίρια του ίδιου του παιδιού σας.

#### Ποια είναι η χρήση του Libmeldy

Το Libmeldy χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας σοβαρής ασθένειας που ονομάζεται μεταχρωματική λευκοδυστροφία (MLD):

- σε παιδιά με τον «όψιμο βρεφικό» ή τον «πρώιμο νεανικό» τύπο της νόσου που δεν έχουν ακόμη εμφανίσει σημεία ή συμπτώματα,
- σε παιδιά με τον «πρώιμο νεανικό» τύπο της νόσου που άρχισαν να εμφανίζουν συμπτώματα, τα οποία όμως δεν επιδεινώνονται ακόμη με γρήγορους ρυθμούς.

Τα άτομα με MLD παρουσιάζουν σφάλμα στο γονίδιο που παράγει ένα ένζυμο το οποίο ονομάζεται αρυλοσουλφατάση A (ARSA). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να σχηματίζονται στον εγκέφαλο και στο νευρικό σύστημα ουσίες που ονομάζονται *σουλφατίδια*, προκαλώντας ζημιά στο νευρικό σύστημα και

προοδευτική απώλεια σωματικών δεξιοτήτων και, αργότερα, της νοητικής ικανότητας, οδηγώντας εν τέλει στον θάνατο.

### **Πώς δρα το Libmeldy;**

Κύτταρα που ονομάζονται *αρχέγονα κύτταρα* συλλέγονται από τον μυελό των οστών ή το αίμα του παιδιού σας. Στη συνέχεια, τροποποιούνται σε εργαστήριο για την παρεμβολή ενός λειτουργικού γονιδίου με στόχο την παραγωγή ARSA. Όταν χορηγηθεί στο παιδί σας το Libmeldy, το οποίο αποτελείται από αυτά τα τροποποιημένα κύτταρα, τα κύτταρα ξεκινούν να παράγουν ARSA για να διασπάσουν τα σουλφατίδια στα νευρικά κύτταρα και σε άλλα κύτταρα του οργανισμού του παιδιού σας. Με τον τρόπο αυτόν αναμένεται να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της νόσου και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του παιδιού σας.

Το Libmeldy χορηγείται στάγδην (με έγχυση) μέσα σε φλέβα (ενδοφλεβίως). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το τι συμβαίνει πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, βλ. παράγραφο 3, *Πώς χορηγείται το Libmeldy*.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Libmeldy ή τον λόγο για τον οποίο συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο για το παιδί σας, ρωτήστε το γιατρό του παιδιού σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη χορήγηση του Libmeldy στο παιδί σας**

### **Το Libmeldy δεν πρέπει να χορηγηθεί στο παιδί σας:**

- σε περίπτωση που το παιδί σας έχει αλλεργία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να έχει αλλεργία, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- αν το παιδί σας είχε υποβληθεί παλαιότερα σε γονιδιακή θεραπεία παρασκευασμένη από τα αρχέγονα κύτταρά του.
- αν το παιδί σας έχει αλλεργία -ή αν ο γιατρός σας κρίνει ότι το παιδί σας θα παρουσίαζε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες από οποιοδήποτε από τα συστατικά των φαρμάκων που θα χορηγηθούν στο παιδί σας πριν από τη θεραπεία με το Libmeldy (βλ. παράγραφο 3).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

- Πληροφορίες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα κυτταρικής βάσης, όπως το Libmeldy, πρέπει να φυλάσσονται για 30 χρόνια στο νοσοκομείο. Οι πληροφορίες που τηρούνται για το παιδί σας είναι το όνομά του και ο αριθμός παρτίδας του Libmeldy που του έχει χορηγηθεί.
- Το Libmeldy παρασκευάζεται από τα αρχέγονα κύτταρα του ίδιου του παιδιού σας και θα πρέπει να χορηγηθεί μόνο στο παιδί σας.

### *Πριν από τη θεραπεία με το Libmeldy*

- Πριν από την απόφαση για τη χρήση του Libmeldy προηγείται αξιολόγηση του παιδιού σας από τον γιατρό του για να επιβεβαιωθεί ότι πάσχει από MLD και αξιολόγηση σε ό,τι αφορά τα συμπτώματα και τις επιδράσεις της νόσου που εμφανίζει. Το παιδί σας μπορεί να μην παρουσιάζει σωματικά σημεία της νόσου κατά τη χρονική στιγμή της αρχικής αξιολόγησης. Αν η MLD του παιδιού σας παρουσιάζει εξέλιξη και επιδεινωθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός του ενδέχεται να κρίνει ότι η νόσος του παιδιού σας έχει περάσει σε ταχέως προοδευτικό στάδιο. Αν αυτό συμβεί, το παιδί σας ενδέχεται να μην έχει όφελος από τη θεραπεία και ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αποφασίσει να μην χορηγήσει το Libmeldy.
- Στο παιδί σας μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα που είναι γνωστά ως **φάρμακα κινητοποίησης και φάρμακα προετοιμασίας** (για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παραγράφους 3 και 4).

- Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες είναι λεπτοί εύκαμπτοι σωλήνες που εισάγονται από τον γιατρό μέσα σε μεγάλη φλέβα για πρόσβαση στην αιματική ροή του παιδιού σας. Οι κίνδυνοι αυτών των σωληνώσεων είναι η εμφάνιση λοιμώξεων και ο σχηματισμός θρόμβων αίματος. Ο γιατρός και το νοσηλευτικό προσωπικό θα παρακολουθούν το παιδί σας για τυχόν επιπλοκές του κεντρικού φλεβικού καθετήρα.
- Το Libmeldy ελέγχεται για την παρουσία λοιμωδών μικροβίων προτού χορηγηθεί στο παιδί σας. Υπάρχει μικρός κίνδυνος λοίμωξης. Οι γιατροί και το νοσηλευτικό προσωπικό του παιδιού σας θα το παρακολουθούν καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης για ενδείξεις λοίμωξης και θα του παράσχουν αγωγή, εφόσον κριθεί απαραίτητο.
- Ο γιατρός θα ελέγξει τον θυρεοειδή αδένα του παιδιού σας. Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται στο εσωτερικό του λαιμού και παράγει ορμόνες που είναι σημαντικές για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Θα παρακολουθείται επίσης μετά τη θεραπεία, αν κριθεί απαραίτητο.

#### *Μετά τη θεραπεία με το Libmeldy*

- Μετά τη θεραπεία, θα ζητηθεί ενδεχομένως από το παιδί σας να συμμετάσχει σε μια **μελέτη παρακολούθησης** διάρκειας έως 15 χρόνων για την καλύτερη κατανόηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων του Libmeldy.
- Αν το παιδί σας χρειαστεί μετάγγιση αίματος εντός των πρώτων 3 μηνών μετά τη λήψη του Libmeldy, τα προϊόντα αίματος πρέπει να ακτινοβοληθούν. Αυτό σημαίνει ότι τα λευκά αιμοσφαίρια, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, μειώνονται προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντίδρασης στη μετάγγιση. Ο γιατρός θα παρακολουθεί το παιδί σας για τυχόν αντιδράσεις στη μετάγγιση αίματος.
- Τα επίπεδα των αιμοσφαιρίων του παιδιού σας θα είναι χαμηλά για κάποια χρονική περίοδο μετά τη θεραπεία με το Libmeldy. Αυτό επηρεάζει τα αιμοσφαίρια καταπολέμησης των λοιμώξεων που ονομάζονται ουδετερόφιλα και τα οποία μπορούν να μετρηθούν με απλή αιματολογική εξέταση. Αν τα ουδετερόφιλα του παιδιού σας συνεχίζουν να βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα μετά από 60 ημέρες, ενδέχεται να συντρέχει περίπτωση «απόρριψης εμφύτευσης». Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός του παιδιού σας ενδέχεται να αποφασίσει να χορηγήσει στο παιδί σας τα κύτταρα διάσωσης που είχαν συλλεχθεί για τον σκοπό αυτό (βλ. παράγραφο 3). Στα κύτταρα διάσωσης δεν έχει προστεθεί το λειτουργικό γονίδιο ARSA και δεν θα παράγουν το ένζυμο ARSA.
- Μετά τη λήψη του φαρμάκου προετοιμασίας, το παιδί σας ενδέχεται να παρουσιάσει χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στο αίμα του. Αυτό σημαίνει ότι το αίμα του παιδιού σας ενδέχεται να μην πήξει φυσιολογικά και το παιδί σας να έχει προδιάθεση αιμορραγίας για ορισμένο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία. Ο γιατρός θα παρακολουθεί τον αριθμό αιμοπεταλίων του παιδιού σας με απλές αιματολογικές εξετάσεις και θα παράσχει στο παιδί σας αγωγή, εφόσον κριθεί απαραίτητο. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει μετάγγιση αιμοπεταλίων που θα συμβάλει στην αύξηση του αριθμού αιμοπεταλίων του παιδιού σας.
- Ενδέχεται να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση. Πρόκειται για μια ασθένεια στην οποία τα επίπεδα οξέος στο αίμα αυξάνονται. Ενδέχεται να υπάρχουν διάφοροι λόγοι γι' αυτό και η πάθηση αυτή εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με MLD. Τα συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, ταχύπνοια, ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας) και έμετο. Ο γιατρός θα παρακολουθεί το παιδί σας για σημεία και συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης.
- Η εισαγωγή ενός νέου γονιδίου στα αρχέγονα κύτταρα θα μπορούσε θεωρητικά να προκαλέσει αιματολογικούς καρκίνους (λευχαιμία και λέμφωμα). Μετά τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το παιδί σας για τυχόν σημεία λευχαιμίας ή λεμφώματος.

- Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα κατά του ενζύμου ARSA, τα αποκαλούμενα αντισώματα αντί-ARSA (βλ. ανεπιθύμητες ενέργειες του Libmeldy στην παράγραφο 4). Το φαινόμενο αυτό υποχώρησε μόνο του ή μετά από θεραπεία με κατάλληλα φάρμακα. Ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί το αίμα του για την παρουσία αντισωμάτων αντί-ARSA και θα του χορηγήσει αγωγή, εφόσον κριθεί απαραίτητο.
- Αφότου το παιδί σας λάβει το Libmeldy, θα παρακολουθείται με τακτικές αιματολογικές εξετάσεις. Σε αυτές περιλαμβάνεται η μέτρηση αντισωμάτων στο αίμα του, γνωστών ως ανοσοσφαιρινών. Αν τα επίπεδά τους είναι χαμηλά, το παιδί σας ενδέχεται να χρειαστεί θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρινών. Ο γιατρός του παιδιού σας θα συζητήσει το ενδεχόμενο αυτό μαζί σας, αν προκύψει ανάγκη.
- Το Libmeldy παρασκευάζεται με τη χρήση τμημάτων του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) τα οποία έχουν τροποποιηθεί ώστε να μην προκαλούν λοίμωξη. Ο τροποποιημένος ιός χρησιμοποιείται για την παρεμβολή του γονιδίου ARSA στα αρχέγονα κύτταρα του παιδιού σας. Μολονότι το φάρμακο αυτό δεν θα προκαλέσει λοίμωξη HIV στο παιδί σας, το γεγονός ότι το Libmeldy περιέχεται στο αίμα του ενδέχεται να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας HIV διότι ορισμένα εμπορικά τεστ (τα αποκαλούμενα «τεστ βάσει PCR») αναγνωρίζουν τμήμα του HIV το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή του Libmeldy. Αν το παιδί σας έχει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία HIV μετά τη θεραπεία με το Libmeldy, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.
- Μετά τη θεραπεία με το Libmeldy, το παιδί σας δεν θα μπορεί να γίνει δωρητής αίματος, οργάνων, ιστών ή κυττάρων. Αυτό συμβαίνει γιατί το Libmeldy είναι προϊόν γονιδιακής θεραπείας.

#### **Προτού χορηγηθεί στο παιδί σας το Libmeldy, ο γιατρός:**

- Θα ελέγξει τους πνεύμονες, την καρδιά, τους νεφρούς, το ήπαρ, καθώς και την αρτηριακή πίεση του παιδιού σας.
- Θα ελέγξει για σημεία λοίμωξης. Οποιαδήποτε λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί προτού χορηγηθεί το Libmeldy στο παιδί σας.
- Θα ελέγξει για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, ανθρώπινο λεμφοτρόπο ιό Τ-κυττάρων (HTLV), HIV ή μυκόπλασμα.
- Θα ελέγξει αν το παιδί σας είχε εμβολιαστεί κατά τις προηγούμενες 6 εβδομάδες ή αν πρόκειται να εμβολιαστεί εντός των ερχόμενων μηνών.

#### **Όταν η θεραπεία με το Libmeldy δεν μπορεί να ολοκληρωθεί**

Πριν από τη λήψη του Libmeldy θα χορηγηθεί στο παιδί σας ένα φάρμακο προετοιμασίας για να αφαιρεθούν κύτταρα από τον μυελό των οστών του.

Αν το Libmeldy δεν μπορεί να χορηγηθεί αφότου το παιδί σας λάβει το φάρμακο προετοιμασίας ή αν τα τροποποιημένα αρχέγονα κύτταρα δεν εγκατασταθούν (*εμφυτευθούν*) στον οργανισμό του παιδιού σας, ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να χορηγήσει στο παιδί σας μέσω έγχυσης τα κύτταρα διάσωσης που είχαν συλλεχθεί από το αίμα του (βλ. επίσης παράγραφο 3, *Πώς χορηγείται το Libmeldy*). Στα κύτταρα διάσωσης δεν έχει προστεθεί το λειτουργικό γονίδιο ARSA και δεν θα παράγουν το ένζυμο ARSA. Για περισσότερες λεπτομέρειες, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας.

#### **Άλλα φάρμακα και Libmeldy**

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή ενδέχεται να πάρει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

- Το παιδί σας δεν θα πρέπει να πάρει **φάρμακα για τη λοίμωξη με HIV** τουλάχιστον ένα μήνα προτού λάβει τα φάρμακα κινητοποίησης ή πραγματοποιηθεί η συλλογή δείγματος μυελού των οστών έως τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Libmeldy (βλ. επίσης παράγραφο 3, *Πώς παρασκευάζεται και χορηγείται το Libmeldy*).

- Στο παιδί σας δεν πρέπει να χορηγηθούν εμβόλια που ονομάζονται **εμβόλια από ζώντες οργανισμούς** για τουλάχιστον 6 εβδομάδες προτού λάβει το φάρμακο προετοιμασίας για τη θεραπεία με το Libmeldy αλλά ούτε μετά τη θεραπεία κατά το διάστημα που το ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού σας (η άμυνα του οργανισμού) αναρρώνει.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Libmeldy δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, τα φάρμακα κινητοποίησης και προετοιμασίας ενδέχεται να προκαλέσουν ζάλη και κόπωση.

### **Το Libmeldy περιέχει νάτριο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 35-560 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε δόση. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με 2 έως 28% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Αν το παιδί σας δεν έχει έλθει σε επαφή στο παρελθόν με DMSO (μια ουσία που χρησιμοποιείται για τη συντήρηση κατεψυγμένων κυττάρων), ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα πρέπει να παρακολουθεί στενά το παιδί σας για τυχόν αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και ανά ώρα, για 3 ώρες, μετά την έγχυση.

## **3. Πώς παρασκευάζεται και χορηγείται το Libmeldy**

Δεδομένου ότι το Libmeldy παρασκευάζεται από τα αρχέγονα κύτταρα του ίδιου του παιδιού σας, για την παρασκευή του φαρμάκου θα ληφθεί μυελός των οστών ή αίμα από το παιδί σας περίπου 2 μήνες πριν από τη θεραπεία. Ο μυελός των οστών μπορεί να ληφθεί από τα ισχιακά οστά και το αίμα από τη φλέβα του παιδιού σας. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **Αν τα αρχέγονα κύτταρα συλλεχθούν από τον μυελό των οστών του παιδιού σας:**

- Πριν από τη διαδικασία θα χορηγηθούν στο παιδί σας φάρμακα για χαλάρωση και πρόληψη του πόνου ή για αναισθησία. Ο γιατρός θα συλλέξει τον μυελό των οστών χρησιμοποιώντας μια ειδική σύριγγα.

### **Αν τα αρχέγονα κύτταρα συλλεχθούν από το αίμα του παιδιού σας:**

- Στο παιδί σας θα χορηγηθεί αρχικά φάρμακο κινητοποίησης ώστε τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα να μετακινηθούν από τον μυελό των οστών στη ροή του αίματος.
- Στη συνέχεια, τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα μπορούν να συλλεχθούν με ένα μηχάνημα που διαχωρίζει τα συστατικά του αίματος (*μηχάνημα αιμαφαίρεσης*). Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερες από 1 ημέρες για τη συλλογή αρκετών αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων για την παρασκευή του Libmeldy.

### **Τα αρχέγονα κύτταρα που έχουν συλλεχθεί από τον μυελό των οστών ή το αίμα διαιρούνται σε δύο κατηγορίες:**

- Στο **εφεδρικό δείγμα**, το οποίο θα καταψυχθεί και θα αποθηκευτεί για να χορηγηθούν στο παιδί σας αρχέγονα κύτταρα υποκατάστασης σε περίπτωση που το Libmeldy δεν μπορεί να χορηγηθεί ή δεν έχει αποτέλεσμα (βλ. «Όταν η θεραπεία με το Libmeldy δεν μπορεί να ολοκληρωθεί» στην παράγραφο 2).
- Στο **δείγμα θεραπείας**, το οποίο θα σταλεί για την παρασκευή του Libmeldy, με την παρεμβολή ενός λειτουργικού αντιγράφου του γονιδίου ARSA στα αρχέγονα κύτταρα του δείγματος.



### Πώς χορηγείται το Libmeldy στο παιδί σας

- Το Libmeldy θα χορηγηθεί στο παιδί σας σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας και από γιατρούς εκπαιδευμένους στη χρήση ανάλογου τύπου φαρμάκων.
- Οι γιατροί θα βεβαιωθούν ότι όλοι οι ασκοί έγχυσης του Libmeldy φέρουν τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι έχει παρασκευαστεί από το δείγμα του ίδιου του παιδιού σας.
- Το Libmeldy είναι θεραπεία που χορηγείται μόνο μία φορά. Δεν θα χορηγηθεί ξανά στο παιδί σας.

<b>Πότε</b>	<b>Τι συμβαίνει</b>	<b>Γιατί</b>
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Libmeldy	Χορηγείται φάρμακο κινητοποίησης αν το Libmeldy παρασκευαστεί από αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα	Για να μετακινηθούν τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα από τον μυελό των οστών του παιδιού σας στη ροή του αίματος.
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Libmeldy	Συλλέγεται αίμα ή μυελός των οστών	Για την παρασκευή του Libmeldy και για χρήση αυτού ως κύτταρα υποκατάστασης, αν χρειαστεί.
5 ημέρες πριν από την έγχυση του Libmeldy	Ένα φάρμακο προετοιμασίας χορηγείται για 3-4 ημέρες εντός του νοσοκομείου	Για να προετοιμαστεί ο μυελός των οστών του παιδιού σας για τη θεραπεία, μέσω της καταστροφής κυττάρων στον μυελό των οστών που θα αντικατασταθούν με τα τροποποιημένα κύτταρα που περιέχονται στο Libmeldy.
15 έως 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Libmeldy	Ενδέχεται να χορηγηθεί ένα φάρμακο που ονομάζεται αντισταμινικό	Για την πρόληψη αλλεργικής αντίδρασης στην έγχυση.
Έναρξη της έγχυσης του Libmeldy	Το Libmeldy χορηγείται στάγδην (έγχυση) μέσα σε φλέβα. Η χορήγηση γίνεται σε νοσοκομείο και διαρκεί περίπου 30 λεπτά για κάθε ασκό έγχυσης. Ο αριθμός ασκών διαφέρει σε κάθε ασθενή.	Για να προστεθούν στον μυελό των οστών του παιδιού σας αρχέγονα κύτταρα που περιέχουν το γονίδιο ARSA.
Μετά την έγχυση του Libmeldy	Το παιδί σας θα παραμείνει στο νοσοκομείο για περίπου 4-12 εβδομάδες	Για ανάρρωση και για παρακολούθηση, ώστε να ελέγχεται η επιτυχία της θεραπείας και να αντιμετωπίζονται τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, έως ότου ο γιατρός κρίνει ότι είναι ασφαλές να αποχωρήσει το παιδί σας από το νοσοκομείο.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες συνδέονται με το φάρμακο προετοιμασίας που χρησιμοποιείται για να προετοιμαστεί ο μυελός των οστών του παιδιού σας για τη θεραπεία με το Libmeldy.

Συζητήστε με τον γιατρό του παιδιού σας σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου προετοιμασίας. Μπορείτε επίσης να διαβάσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης του συγκεκριμένου φαρμάκου.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου προετοιμασίας**

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο** αν το παιδί σας εμφανίσει κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου προετοιμασίας. Εμφανίζονται συνήθως από τις πρώτες ημέρες έως μερικές εβδομάδες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου προετοιμασίας, όμως ενδέχεται να εκδηλωθούν και πολύ αργότερα.

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- αιματολογικές εξετάσεις που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό
- μεταβολική οξέωση, μια πάθηση κατά την οποία αυξάνονται τα επίπεδα οξέων στο αίμα
- φλεγμονή και πληγές στο στόμα και στα χείλη
- αδιαθεσία (έμετος)
- διόγκωση του ήπατος
- πόνος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα (κοιλιά) κάτω από τα πλευρά, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος, γρήγορη αύξηση του σωματικού βάρους, πρήξιμο στα χέρια, στα πόδια και στην κοιλιακή χώρα, και δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να είναι ενδείξεις μιας σοβαρής ηπατικής νόσου που ονομάζεται *φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια*
- απώλεια λειτουργίας ή μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα)**

- μη φυσιολογική αιμορραγία ή μελάνιασμα - μπορεί να προκληθεί από χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, περιορίζοντας την ικανότητα του αίματος να πήζει
- λοιμώξεις που μπορούν να κάνουν το παιδί σας να αισθάνεται θερμότητα (πυρετό), ρίγος ή εφίδρωση
- λοίμωξη του αναπνευστικού (*πνευμονία*)
- λοίμωξη των οργάνων που συμμετέχουν στην αποβολή των ούρων (όπως η ουροδόχος κύστη και η ουροφόρος οδός)
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*)
- υπερβολική ποσότητα υγρών στο σώμα
- συσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα
- διαταραχές ύπνου
- κεφαλαλγία
- ρινορραγίες
- πόνος στο στόμα και στον λαιμό
- διάρροια
- αιμορραγία στον πεπτικό σωλήνα
- τάση για εμετό (*ναυτία*)
- αύξηση ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινάσες και αμινοτρανσφεράσες) που παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις
- φαγούρα στο δέρμα
- πόνος στην πλάτη
- πόνος στα οστά
- μειωμένη παραγωγή ούρων
- πυρετός
- θετικό τεστ για *Aspergillus* (πνευμονοπάθεια που προκαλείται από μύκητα)

## **Ανεπιθύμητες ενέργειες του Libmeldy**

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Libmeldy:

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- θετικό τεστ για αντισώματα κατά της ARSA. Τα αντισώματα είναι η φυσική άμυνα του οργανισμού ενάντια σε οτιδήποτε ο οργανισμός αντιμετωπίζει ως ξένο.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Libmeldy**

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται αποκλειστικά σε γιατρούς.

Καθώς το φάρμακο αυτό θα χρησιμοποιηθεί εντός νοσοκομείου, το νοσοκομείο είναι υπεύθυνο για την ορθή φύλαξη του προϊόντος τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της χρήσης του, καθώς και για την ορθή απόρριψή του.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του εξωτερικού περιέκτη και του ασκού έγχυσης.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν ο ασκός έγχυσης έχει καταστραφεί ή παρουσιάζει διαρροή.

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία <-130°C για έως 6 μήνες. Μην αποψύχετε το προϊόν έως ότου είναι έτοιμο για χορήγηση. Μόλις αποψυχθεί, πρέπει να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) και να χρησιμοποιηθεί εντός 2 ωρών. Μην επανακαταψύχετε.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Τα αχρησιμοποιήτα φάρμακα ή υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον χειρισμό βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Libmeldy**

Η δραστική ουσία που περιέχει το Libmeldy συνίσταται στα αρχέγονα κύτταρα του ίδιου του παιδιού σας που περιέχουν λειτουργικά αντίγραφα του γονιδίου ARSA. Η συγκέντρωση ανά ασκό είναι 2–10 × 10<sup>6</sup> κύτταρα ανά χιλιοστόλιτρο.

Τα υπόλοιπα συστατικά είναι ένα διάλυμα που χρησιμοποιείται για τη συντήρηση κατεψυγμένων κυττάρων και νάτριο χλωριούχο (βλ. παράγραφο 2, *Το Libmeldy περιέχει νάτριο*).

## **Εμφάνιση του Libmeldy και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Libmeldy είναι μια διαυγής έως ελαφρώς θολή, άχρωμη έως κίτρινη ή ροζ διασπορά κυττάρων που περιέχεται σε έναν ή περισσότερους διαφανείς ασκούς έγχυσης, οι οποίοι φυλάσσονται καθένας σε ξεχωριστό σάκο εντός σφραγισμένου μεταλλικού περιέκτη.

Το ονοματεπώνυμο και η ημερομηνία γέννησης του παιδιού σας, καθώς και κωδικοποιημένες πληροφορίες που ταυτοποιούν το παιδί σας ως τον αποδέκτη ασθενή αναγράφονται πάνω σε κάθε ασκό έγχυσης και σε μεταλλικό περιέκτη.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

## **Παρασκευαστής**

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Μιλάνο  
Ιταλία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

## **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν από τη χορήγηση του Libmeldy.

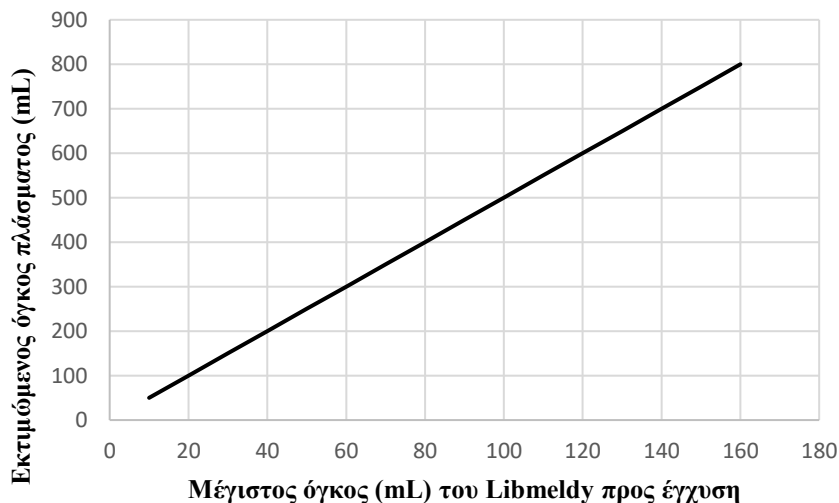
Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοσφαίρια. Κατά τον χειρισμό του Libmeldy οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (χρήση γαντιών, προστατευτικού ρουχισμού και γυαλιών προστασίας) για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.
- Το Libmeldy πρέπει να διατηρείται διαρκώς σε θερμοκρασία <-130°C μέχρι την απόψυξη του περιεχομένου του ασκού για την έγχυση.

### Καθορισμός της δόσης προς χορήγηση

- Η δόση που πρέπει να εγχυθεί και ο αριθμός ασκών έγχυσης που πρέπει να χρησιμοποιηθούν ορίζεται βάσει του συνολικού αριθμού των CD34<sup>+</sup> κυττάρων που υποδεικνύεται στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας (ήτοι η «χορηγούμενη δόση» υπολογίζεται βάσει του βάρους του ασθενούς κατά τη χρονική στιγμή της συλλογής των κυττάρων). Για τον υπολογισμό της απαιτούμενης δόσης του Libmeldy πρέπει να λαμβάνεται επίσης υπόψη το βάρος του ασθενούς κατά τη χρονική στιγμή της θεραπείας, καθώς και το ότι το περιεχόμενο κάθε χρησιμοποιούμενου ασκού πρέπει να χορηγείται στο ακέραιο.
- Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς. Όταν η δόση του Libmeldy που πρόκειται να εγχυθεί αντιστοιχεί σε περισσότερους από έναν ασκούς, πριν από την έγχυση πρέπει να διασφαλίζεται ότι ο όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος που πρόκειται να εγχυθεί είναι συμβατός με το συνιστώμενο όριο DMSO, ήτοι ο χορηγούμενος συνολικός όγκος DMSO πρέπει να παραμείνει <1% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς. Ως εκ τούτου, ο συνιστώμενος μέγιστος όγκος του Libmeldy πρέπει να παραμείνει <20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.
- Το ακόλουθο διάγραμμα παρέχεται ως αναφορά για τον καθορισμό του μέγιστου όγκου του Libmeldy που μπορεί να εγχυθεί σε έναν ασθενή βάσει του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.

**Οδηγίες για το όριο ασφαλείας DMSO: ο μέγιστος όγκος του Libmeldy που πρόκειται να χορηγηθεί πρέπει να παραμείνει <20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.**



### Προετοιμασία για έγχυση

- Σε έναν ασθενή μπορούν να αντιστοιχούν περισσότεροι από έναν ασκοί έγχυσης. Κάθε ασκός έγχυσης παρέχεται μέσα σε σάκο περιτύλιξης και εντός μεταλλικής θήκης.
- Οι περιτυλιγμένοι ασκοί έγχυσης πρέπει να διατηρούνται εντός της μεταλλικής θήκης σε ατμό υγρού αζώτου σε θερμοκρασία <-130°C μέχρι την απόψυξη και την έγχυση.
- Ελέγξτε όλους τους ασκούς έγχυσης και βεβαιωθείτε, για κάθε ασκό ξεχωριστά με τη βοήθεια του Φύλλου Πληροφοριών Παρτίδας, ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%) για την προετοιμασία της σωλήνωσης πριν από την έγχυση, και για έκπλυση του ασκού και της σωλήνωσης μετά την έγχυση.

### Έλεγχος πριν από την απόψυξη

- Μην αφαιρείτε τη μεταλλική θήκη από τον κρυογονικό περιέκτη και μην αποψύχετε το Libmeldy έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για την έγχυση. Η απόψυξη των ασκών έγχυσης που περιέχουν το Libmeldy και η διαδικασία έγχυσης πρέπει να είναι χρονικά συντονισμένες. Επιβεβαιώστε εκ

των προτέρων την ώρα έγχυσης και προσαρμόστε την ώρα έναρξης της απόψυξης έτσι ώστε το Libmeldy να είναι διαθέσιμο προς έγχυση μόλις ο αποδέκτης είναι έτοιμος.

- Ανοίξτε τη μεταλλική θήκη και βεβαιωθείτε για την ακεραιότητα του σάκου περιτύλιξης και του ασκού έγχυσης πριν από την απόψυξη. Αν κάποιος ασκός έγχυσης παρουσιάζει πρόβλημα, ακολουθήστε τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό αποβλήτων ανθρώπινου βιολογικού υλικού και επικοινωνήστε αμέσως με την Orchard Therapeutics.
- Πριν από την απόψυξη του Libmeldy πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις πληροφορίες που αναγράφονται στις ετικέτες της συσκευασίας και στο συνοδευτικό Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας. Το Libmeldy προορίζεται μόνο για αυτόλογη χρήση. Μην αποψύχετε και μην εγχύετε το Libmeldy αν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ετικέτα του ασκού έγχυσης δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.

### Απόψυξη

- Αφού αφαιρέσετε προσεκτικά τον ασκό έγχυσης από τη μεταλλική θήκη, αποψύξτε τον μέσα στον σφραγισμένο σάκο περιτύλιξης σε θερμοκρασία 37°C εντός συσκευής ελεγχόμενης απόψυξης, έως ότου δεν υπάρχει πλέον ορατός πάγος μέσα στον ασκό έγχυσης.
- Μόλις ολοκληρωθεί η απόψυξη, ο ασκός πρέπει να αφαιρεθεί αμέσως από τη συσκευή απόψυξης.
- Ο σάκος περιτύλιξης πρέπει να ανοίγεται προσεκτικά για να αφαιρεθεί ο ασκός έγχυσης, ο οποίος πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) μέχρι τη στιγμή της έγχυσης.
- Τρίψτε απαλά τον ασκό έγχυσης για να επαναιωρηθούν τα κύτταρα. Το περιεχόμενο του ασκού έγχυσης πρέπει να ελέγχεται για τυχόν υπολειμματικές ορατές συσσωματώσεις κυττάρων. Οι μικροί σβώλοι κυτταρικού υλικού θα πρέπει να διαλύονται με απαλή χειροκίνητη ανάδευση. Μην ανακινείτε τον ασκό.
- Δεν επιτρέπεται η πλύση, η φυγοκέντρωση, η δειγματοληψία ή/και η ανασύσταση του ασκού έγχυσης σε νέο περιέκτη πριν από την έγχυση.
- Το Libmeldy δεν πρέπει να υποβάλλεται σε ακτινοβολία διότι η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει αδρανοποίηση του προϊόντος.
- Αν παρασχεθούν περισσότεροι του ενός ασκοί έγχυσης για τη θεραπευτική δόση του ασθενούς, ο επόμενος ασκός πρέπει να αποψύχεται μετά την έγχυση όλου του περιεχομένου του προηγούμενου ασκού.

### Χορήγηση

- Το Libmeldy χορηγείται υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα, σύμφωνα με τις καθιερωμένες διαδικασίες χορήγησης προϊόντων κυτταρικής θεραπείας του εξουσιοδοτημένου κέντρου θεραπείας.
- Το συνιστώμενο σετ χορήγησης συνίσταται σε σετ μετάγγισης αίματος εξοπλισμένο με φίλτρο 200 μm.
- Κάθε ασκός εγχύεται μέσω βαρύτητας εντός 2 ωρών μετά την απόψυξη, συμπεριλαμβανομένων τυχόν διακοπών κατά την έγχυση, προκειμένου να διασφαλίζεται η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος.
- Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης είναι 5 mL/kg/h, και το περιεχόμενο κάθε ασκού πρέπει να εγχύεται εντός περίπου 30 λεπτών.
- Αν απαιτούνται περισσότεροι από ένας ασκοί Libmeldy, μόνο ένας ασκός προϊόντος πρέπει να εγχύεται ανά ώρα.
- Οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί στο DMSO στο παρελθόν πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) καθώς και η εμφάνιση οποιουδήποτε συμπτώματος πρέπει να παρακολουθούνται για έως 3 ώρες μετά την έγχυση.
- Στο τέλος της έγχυσης, ξεπλύνετε κάθε ίχνος του Libmeldy που έχει παραμείνει στο εσωτερικό του ασκού έγχυσης και στη συνδεδεμένη σωλήνωση χρησιμοποιώντας ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλίζεται ότι εγχύεται όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων στον ασθενή. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

- Το Libmeldy περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα. Σε ό,τι αφορά τα αγρησιμοποιήτα φαρμακευτικά προϊόντα ή υπολείμματα, πρέπει να τηρούνται οι κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.
- Όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Libmeldy (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να συλλέγονται και να απορρίπτονται ως δυνητικά λοιμώδη απόβλητα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

### Τυχαία έκθεση

- Η τυχαία έκθεση στο Libmeldy πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης πρέπει να τηρούνται οι κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό βιολογικού υλικού ανθρώπινης προέλευσης, συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως της πλύσης του μολυσμένου δέρματος και της αφαίρεσης του μολυσμένου ρουχισμού. Οι επιφάνειες εργασίας που έρχονται ενδεχομένως σε επαφή με το Libmeldy πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.