

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Libmeldy  $2...10 \times 10^6$  rakku/ml infusioonidispersioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldkirjeldus

Libmeldy (atidarsageenautotemtseel) on geeniteraapia ravim, mis sisaldab autoloogsete CD34<sup>+</sup> rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni, milles on *ex vivo* arüülsulfataas A (ARSA) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga transdutseeritud hematopoeetilised tüvirakud ja nende eellasrakud (HSPC).

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Ravim koosneb ühest või mitmest infusioonikotist, mis sisaldavad külmsäilituslahuses suspendeeritud rakkude dispersiooni  $2...10 \times 10^6$  rakku/ml. Iga infusioonikott sisaldab 10...20 ml Libmeldyt.

Kuna rakkude koguarv ja CD34<sup>+</sup> rakkude kontsentratsioon on individuaalsest patsiendist olenevalt varieeruv, on kvantitatiivne teave tarnitud CD34<sup>+</sup> rakkude tugevuse (kõigi elujõuliste rakkude kontsentratsioon), dispersioonimahu, ühes kotis sisalduvate CD34<sup>+</sup> rakkude koguarvu ja ravimi annuse kohta kirjas ravimiga kaasasoleval teabelehel. Teabeleht on lisatud transportimiseks kasutatavale krüokonteinerile.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 3,5 mg naatriumi ühes ml ja 55 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ühes ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Selge või kergelt hägune, värvitu kuni kollakas või roosa dispersioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Libmeldy on näidustatud metakromaatilise leukodüstroofia (MLD) raviks, mida iseloomustavad bialleelsed mutatsioonid arüülsulfataasi A (ARSA) geenis, mille tulemusel väheneb ARSA ensümaatiline aktiivsus:

- lastel, kellel on hilisinfantiilne või varajuveniilne vorm ilma haiguse kliiniliste nähtudeta;
- varajuveniilse vormiga lastel, kellel on haiguse varane kliiniline avaldumine ja kes suudavad veel iseseisvalt kõndida, enne kognitiivse allakäigu algust (vt lõik 5.1).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Libmeldyt tuleb manustada kvalifitseeritud ravikeskuses, mille töötajatel on kogemusi hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisel (*Haematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT).

Eeldatakse, et patsiendid osalevad pikaajalises järeluuringus, et paremini mõista Libmeldy pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

### Annustamine

Libmeldy annus määratakse vastavalt patsiendi kehamassile infusiooni ajal.

Libmeldy minimaalne soovitatav annus on  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

Libmeldy maksimaalne manustatav kogus peab olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmamahust (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

Libmeldy on ette nähtud autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult üks kord.

### *Luuüdi kogumine või perifeerse vere mobiliseerimine ja aferees*

Autoloogseid CD34<sup>+</sup> rakke isoleeritakse luuüdist (BM) või mobiliseeritud perifeersest verest (mPB). Kui CD34<sup>+</sup> rakud isoleeritakse mobiliseeritud perifeersest verest, tehakse afereesiprotseduur(id) pärast perifeerse vere mobiliseerimist.

Otsuse kasutada luuüdi või mobiliseeritud perifeerset verd CD34<sup>+</sup> rakkude isoleerimise algmaterjalina teeb raviarst, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi, kliinilist seisundit ja venoosse juurdepääsu sobivust.

Üldiselt on mobiliseeritud perifeerne veri Libmeldy tootmiseks eelistatav rakkude allikas, sest see on patsiendile vähem invasiivne.

Siiski kasutatakse luuüdi rakkude allikana alla 7kg kehamassiga imikutel ja lastel, kui esineb vastunäidustus kasvufaktorite/mobiliseerivate ainete kasutamisele ja kui venooset juurdepääsu peetakse afereesi kateetri paigaldamiseks sobimatuks.

Sõltuvalt rakkude allikast peab patsient annetama vähemalt  $8...10 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg, mis on vajalik Libmeldy tootmiseks (vt tabel 1).

Kui CD34<sup>+</sup> rakud isoleeritakse luuüdist, tuleb minimaalne CD34<sup>+</sup> rakkude kogus võimalusel võtta ühe luuüdi kogumise protseduuri käigus. Rakkude arvu testimiseks enne protseduuri kasutatakse tavaliselt luuüdi algaspiraati, et hinnata rakkude koguarvu, mida on vaja ravimi tootmiseks piisava rakkude koguse saamiseks (vt lõik 5.1).

Kui CD34<sup>+</sup> rakud isoleeritakse mobiliseeritud perifeersest verest, võib CD34<sup>+</sup> rakkude väikseima koguse saada afereesi ühe või mitme tsükliga.

**Tabel 1 Libmeldy tootmiseks vajalike CD34<sup>+</sup> rakkude kogus sõltuvalt rakuallikast (rakkude arv väljendatuna  $10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg)**

Rakuallikas	Minimaalne arv	Optimaalne vahemik
luuüdi	10	20...40
mobiliseeritud perifeerne veri	8	20...30

Kui pärast ravimi tootmist ei ole saavutatud Libmeldy minimaalset annust  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg, võib patsiendile teha veel ühe luuüdi kogumise või mobiliseerimisprotokolli koos afereesi ühe või mitme tsükliga, et saada täiendavaks tootmiseks rohkem rakke (vt „Mobilisatsioon ja aferees“ lõik 5.1).

Samuti on vaja päästeraviks hematopoeetiliste tüvirakkude ja eellasrakkude varukogu, mis sisaldab vähemalt  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg, juhuks kui Libmeldy kvaliteet on halvenenud pärast

müeloablatiivse konditsioneerimise alustamist või ja enne Libmeldy infusiooni, kui esmane siirdamine on ebaõnnestunud või pärast Libmeldyga ravimist on tekkinud pikaajaline luuüdi aplaasia (vt lõik 4.4). Need rakud tuleb koguda patsiendilt luuüdi kogumise või mobiliseeritud perifeerse vere afreesi ajal ning külmsäilitada enne müeloablatiivset konditsioneerimist asutusesiseste protseduuride järgi.

#### *Perifeerse vere mobiliseerimine*

Kui tehakse otsus kasutada lähtematerjalina mobiliseeritud perifeerset verd, tuleb patsientidele teha hematopoeetiliste tüvirakkude ja eellasrakkude mobiliseerimine granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (G-CSF) koos pleriksafooriga või ilma ning seejärel afreeses, et saada ravimi tootmiseks CD34<sup>+</sup> tüvirakke (vt kliinilistes uuringutes kasutatava mobiliseerimisrežiimi kirjeldus lõik 5.1).

#### *Soovitav ravieelne konditsioneerimine*

Raviarst peab enne müeloablatiivse konditsioneerimise alustamist veenduma, et autoloogne HSPC-geeniteraapia on patsiendile kliiniliselt sobiv (vt lõik 4.4).

Enne Libmeldy infusiooni on nõutav müeloablatiivne konditsioneerimine, et soodustada geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34<sup>+</sup> rakkude efektiivset siirdumist (vt kliinilistes uuringutes kasutatava müeloablatiivse režiimi kirjeldus lõik 5.1).

Busulfaan on soovitatav konditsioneeriv preparaat.

Müeloablatiivset konditsioneerimist ei tohi alustada enne, kui Libmeldy annust sisaldava(te) infusioonikoti/-kottide täiskomplekt on kätte saadud, talletatud kvalifitseeritud ravikeskuses ja varukoguse kättesaadavus on kinnitatud.

Samaaegselt konditsioneerimisrežiimiga ja enne ravi Libmeldyga on soovitatav kooskõlas kohalike suunistega teha patsiendile profülaktikat venooklusiivse haiguse ja seonduvate endoteelivigastuste, st transplantaadiga seotud trombootilise mikroangiopaatia (TA-TMA) või atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) ennetamiseks.

Sõltuvalt kasutatavast müeloablatiivsest konditsioneerimisrežiimist tuleb kaaluda ka krambihoogude profülaktikat. Fenütoiini ei soovitata kasutada, sest see võib suurendada busulfaani kliirensit.

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks eelkõige konditsioneerimisjärgse neutropeenia ajal tuleb kaaluda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, antifungaalsete, antiviraalsete) preparaatide profülaktilist ja empiirilist kasutamist. Vastavalt kohalikele juhistele soovitatakse rutiinselt jälgida kõige levinumate viiruste taasaktiveerumist. Haiglaravi ajal tuleb kasutada infektsioonitõrjemeetmeid ja isoleerimisprotseduure vastavalt kohalikele standarditele.

#### *Eelravi*

Soovitav on eelravi intravenoosse kloorfeniramiiniga (0,25 mg/kg, suurim annus 10 mg) või samaväärse preparaadiga 15...30 minutit enne Libmeldy infusiooni, et vähendada allergilise infusioonireaktsiooni võimalikkust.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Libmeldy kasutamist >65-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

##### *Neerukahjustus*

Libmeldy kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Patsiente tuleb uurida neerupuudulikkuse suhtes, et veenduda autoloogse HSPC-geeniteraapia sobivuses. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

##### *Maksakahjustus*

Libmeldy toimet maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Patsiente tuleb uurida maksakahjustuse suhtes, et veenduda autoloogse HSPC-geeniteraapia sobivuses. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

### *Lapsed*

Libmeldy ohutust ja efektiivsust haiguse hilisjuveniilse vormiga (st algab tüüpiliselt pärast 7. eluaastat) patsientidel ei ole veel tõendatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Libmeldy on ette nähtud ainult veeniinfusiooniks (vt manustamisprotsessi koguteave lõik 6.6).

### *Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

See ravim sisaldab inimese geneetiliselt muundatud rakke. Tervishoiutöötajad peavad seetõttu rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist ravimi käsitlemisel.

Libmeldy ettevalmistamise, juhusliku kokkupuute korral käitumise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

### *Valmistumine infusiooniks*

Enne Libmeldy infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab infusioonikottidel olevale sildile ja kaasasolevale teabelehele.

Libmeldy sulatamine ja infusiooni ajastamine peab olema koordineeritud. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt kinnitada, võttes arvesse sulamisega, et Libmeldy oleks infusiooniks saadaval, kui patsient on valmis. Et ravimi elujõulisus oleks pärast sulatamist tagatud, on soovitatav manustada Libmeldy kohe. Manustamine peab toimuma 2 tunni jooksul pärast sulamist.

### *Manustamine*

Ravimit manustatakse veeniinfusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu. Kui on vaja mitut Libmeldy kotti, tuleb infusiooni teel manustada vaid üks kott tunnis. Iga kotti tuleb infundeerida infusioonikiirusega, mis ei ületa 5 ml/kg/h umbes 30 minuti jooksul. Soovitatav manustamiskomplekt koosneb 200 µm filtriga varustatud vereülekandekomplektist (vt lõik 6.6).

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Eelnev ravi vereloome tüvirakkude geeniteraapiaga.

Arvestada tuleb ka vastunäidustusi mobiliseerimisele ja müeloablatiivsete ravimite kasutamisele.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Täita tuleb kõrgtehnoloogiliste rakupõhiste ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimpreparaadi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitada 30 aastat.

### Autoloogne kasutamine

Libmeldy on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Libmeldyt ei tohi kasutada, kui toote silt ja teabeleht ei vasta patsiendi isikule.

### Haiguse kiiresti progresseeruv faas

Libmeldy-ravi tuleb teha enne haiguse kiiresti progresseeruvat faasi.

Raviarst peab kõigepealt hindama Libmeldyga tehtava ravi kohasust täieliku neuroloogilise läbivaatuse, motoorse funktsiooni hindamise ja neurokognitiivse hindamise teel vastavalt patsiendi vanusele.

Enne rakkude kogumisega alustamist peab raviarst veenduma, et patsiendi kliiniline seisund pole halvenenud. Seejärel peab raviarst enne konditsioneerimist veenduma, et autoloogne

HSPC-geeniteraapia on patsiendi jaoks kliiniliselt asjakohane ja ravi Libmeldyga on endiselt näidustatud.

### Mobiliseerimise ja müeloablatiivse konditsioneerimise ravimpreparaadid

Mobiliseerimise ja müeloablatiivse konditsioneerimise ravimpreparaatide kasutamisel tuleb arvesse võtta vastavaid hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

### Tsentraalse veenikateetri kasutamisega seotud tüsistused, sh infektsioonid ja tromboosid

Kliinilistes uuringutes on teatatud tsentraalse veenikateetri kasutamisega seotud infektsioonidest ja tromboosiriskist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike infektsioonide ja kateetriga seotud nähtude suhtes.

### Ülitundlikkusreaktsioonid ja infusioonireaktsioonid

On teada, et dimetüülsulfoksiid (DMSO), mis on üks Libmeldy abiainetest, võib parenteraalsel manustamisel tekitada anafülaktilisi reaktsioone. Patsiente, kes ei ole varem DMSO-ga kokku puutunud, tuleb tähelepanelikult jälgida. Elulisi näitajaid (vererõhk, pulss ja vere hapnikuküllastus) ja mis tahes sümptomite teket tuleb jälgida enne infusiooni, selle ajal umbes iga kümne minuti järel ja pärast infusiooni iga tunni järel 3 tunni jooksul.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte Libmeldy kotti, tuleb enne infusiooni tagada, et preparaadi kogus infundeeritakse kooskõlas soovitatava DMSO piirmääraga, st kogu manustatava DMSO kogus peab jääma < 1 % patsiendi hinnangulisest plasmakogusest. Seetõttu peab Libmeldy maksimaalne manustatav kogus olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmakogusest (vt lõik 6.6). Kui on vaja mitut Libmeldy kotti, tuleb infundeerida ainult üks preparaadikott tunnis.

### Siirdumishäire

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil luuüdi siirdumishäiret, mida näitas neutrofiilide hulk perifeerses veres. Neutrofiilide siirdumishäire on lühiajaline, kuid potentsiaalselt oluline risk, mida määratletakse kui neutrofiilide üldarvu (ANC) >500 rakku/ $\mu$ l mittesaavutamist ja luuüdi mittetaastumist (st hüpotsellulaarse luuüdi) 60. päevaks pärast Libmeldy infusiooni. Siirdumishäire korral tuleb kohalike standardite järgi infundeerida varundatud transdutseerimata tüvirakke (vt lõik 4.2).

### Pikaajaline tsütopeenia

Patsientidel võib esineda raskeid tsütopeeniasid, sh rasket neutropeeniat (määratletud kui neutrofiilide üldarv (ANC) < 500/ $\mu$ l) ja pikaajalist trombotsütopeeniat, mitme nädala jooksul pärast müeloablatiivset konditsioneerimist ja Libmeldy infusiooni. Kliinilistes uuringutes täheldati hematoloogiliste näitajate paranemist pärast konditsioneerimist busulfaaniga harilikult 4...5 nädala jooksul alates Libmeldy infusioonist. Kliinilises uuringus, kus kasutati krüosäilitatud (kaubanduslikku) ravivormi, toimus neutrofiilide siirdumine 36,5 (31...40) päeva (mediaanväärtus, min, max) pärast geeniteraapiat. Seetõttu tuleb patsiente jälgida tsütopeenia nähtude ja sümptomite suhtes vähemalt 6 nädalat pärast infusiooni.

Vere punaliblesid tuleb jälgida vastavalt meditsiinilisele hinnangule, kuni saavutatakse rakkude siirdumine asukohta ja patsiendi paranemine. Toetav punaliblede ja vereliistakute ülekannet tuleb teha meditsiinilise hinnangu ja institutsionaalsete tavade kohaselt. Vererakkude arvu määramist ja muid vajalikke analüüse tuleb kaaluda kohe, kui tekivad aneemiale viitavad kliinilised sümptomid. Kui tsütopeenia püsib kauem kui 6...7 nädalat, tuleb hoolimata granulotsüüte mobiliseeriva preparaadi kasutamisest infundeerida varundatud transdutseerimata tüvirakke. Kui tsütopeenia püsib hoolimata transdutseerimata tüvirakkude infusioonist, tuleb kaaluda muid ravivõimalusi.

### Vereliistakute hilinevad siirdumine

Vereliistakute siirdumine on määratletud kui esimesed 3 järjestikust päeva, mil saavutati vereliistakute sisaldus  $\geq 20 \times 10^9/l$ , mõõdetuna erinevatel päevadel pärast Libmeldy infusiooni, kusjuures vereliistakute transfusiooni ei tehtud 7 päeval vahetult enne hindamist ega selle ajal (kuni 60 päeva pärast geeniteraapiat).

Kliinilise arenduse ajal ilmnes 4-l patsiendil 35-st (11,4%) vereliistakute hilinevad siirdumine (mediaan: 73,5 päeva, vahemik 65...109 päeva), mis ei olnud korrelatsioonis veritsusjuhtumite sagenemisega. Standardravi/-profülaktika raames said kõik integreeritud ohutusandmete rühma patsiendid (N=29) transfusiooni toetava vereliistakute ülekande. Vereliistakute arvu tuleb jälgida vastavalt meditsiinilisele hinnangule, kuni saavutatakse rakkude siirdumine ja patsiendi paranemine. Toetav vereliistakute ülekanne tuleb teha vastavalt meditsiinilisele hinnangule ja institutsionaalsete tavade kohaselt.

### Metaboolne atsidoos

Enne Libmeldyga ravi alustamist tuleb hinnata renaalse tubulaaratsidoosi esinemist koos konditsioneeriva ravi ja geeniteraapiaga seotud riskidega, mis võivad soodustada metaboolse atsidoosi teket. Kogu konditsioneerimise vältel ja kuni metaboolne stress on kadunud, tuleb jälgida happe-aluse tasakaalu. Raviarst peab kaaluma naatriumbikarbonaadi asendamist koos muu vajaliku raviga ning püüdma ennetada mis tahes samaaegseid kõrvaltoimeid, mis võivad soodustada metaboolse atsidoosi teket.

### Nakkusetekitaja ülekanndumine

Kuigi Libmeldy testitakse väljalaskmisel steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on olemas väike nakkusetekitajate ülekanndumise oht. Seetõttu peavad Libmeldyt manustavad tervishoiutöötajad jälgima patsiente ravi järel infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning tegema vajadusel asjakohast ravi.

### Kilpnäärme funktsiooni jälgimine

Mõnel patsiendil täheldati kliiniliste uuringute käigus kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH), vaba T4 (FT4; türoksiin) ja vaba T3 (FT3; trijodotüroniin) koguse ajutist suurenemist. Kuna kriitilised haigused võivad kilpnäärmehäireid varjata ja samaaegselt manustatavad ravimid neid tekitada, tuleb enne Libmeldyga ravimist hinnata patsientide kilpnäärme talitlust ja struktuuri. Kilpnäärme talitlust ja struktuuri tuleb jälgida ka lühikest aega pärast ravi ja vajadusel kauem.

### Insertsiooniline onkogenees

Teoreetiliselt võib pärast Libmeldyga ravimist tekkida leukeemia- või lümfoomioht. Kui mõnel Libmeldyt saanud patsiendil avastatakse leukeemia või lümfoom, tuleb integratsioonikoha analüüsimiseks võtta vereproovid.

### ARSA-vastased antikehad

Kliinilise arenduse ajal teatati 5 patsiendil ARSA-vastastest antikehadest. Tiitrid olid üldiselt madalad ja kadusid iseenesest või pärast ravi rituksimabiga (vt lõik 4.8). Mõju kliinilisele efektiivsusele või ohutusele ei täheldatud.

ARSA-vastaseid antikehi soovitatakse jälgida enne ravi, 1...2 kuud pärast geeniteraapiat ning seejärel 6 kuu, 1 aasta, 3 aastat, 5 aastat, 7 aastat, 9 aastat, 12 aastat ja 15 aastat pärast ravi.

Haiguse tekke või märkimisväärse süvenemise korral on soovitatav ARSA-vastaseid antikehi täiendavalt jälgida.

### Seroloogiline testimine

Libmeldy kasutamist HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV või mükoplasmainfektsiooniga patsientidel ei ole uuritud.

Kõiki patsiente tuleb enne mobiliseerimist või luuüdi kogumist kontrollida HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV, HCV ja mükoplasma suhtes, et tagada rakumaterjali sobivus Libmeldy tootmiseks.

### Retroviirusvastane kasutamine

Patsiendid ei tohi võtta retroviirusvastaseid ravimeid vähemalt üks kuu enne mobiliseerimist ja/või luuüdi kogumist kuni vähemalt 7 päeva pärast Libmeldy infusiooni (vt lõik 4.5). Kui patsient vajab pärast kokkupuudet HIV/HTLV-ga retroviirusvastaseid ravimeid, tuleb Libmeldy-ravi edasi lükata, kuni on tehtud HIV/HTLV immunoblotanalüüs ja vireemia taseme test 6 kuud pärast kokkupuudet.

### Toime HIV-testidele

Libmeldyt saanud patsientidel annab HIV-testimine polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) analüüsiga LVV proviiruse insertsiooni tõttu tõenäoliselt positiivse tulemuse ja tulemuseks on valepositiivne HIV-test. Seetõttu ei tohi Libmeldyt saanud patsientidele teha HIV-infektsiooni uuringut PCR-põhise analüüsiga.

### Vere-, organi-, koe- ja rakudoonorlus

Libmeldyga ravitud patsiendid ei tohi edaspidi kunagi annetada transplantatsiooniks verd, organeid, kudesid ega rakke. See teave kantakse hoiatuskaardile, mis tuleb anda patsiendile pärast ravi.

### Pärast Libmeldy manustamist

Infusioonile peavad järgnema hematopoeetiliste tüvirakkude ja eellasrakkude transplantatsiooni järgsed standardsed patsiendi hooldamise protseduurid.

Afereesist / luuüdi kogumisest ja konditsioneerimisest tingitud hüpogammaglobulineemiaga seotud raskete hiliste infektsioonide (esinevad hiljem kui 100 päeva pärast ravi) ennetamiseks tuleb immunoglobuliin G sisaldus hoida üle 5 g/l.

Pärast Libmeldy infusiooni tuleb kõiki esimese kolme kuu jooksul vajalikke veretooteid kiiritada.

### Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 35...560 mg naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 2...28%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Libmeldy olemus on selline, et farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimitega ei eeldata.

Patsiendid ei tohi võtta retroviirusvastaseid ravimeid vähemalt üks kuu enne mobiliseerimist ja/või luuüdi kogumist kuni vähemalt 7 päeva pärast Libmeldy infusiooni (vt lõik 4.4).

### Elusvaktsiinid

Viraalsete elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust Libmeldyga tehtava ravi ajal või järel ei ole uuritud. Vaktsineerimist viraalsete elusvaktsiinidega ei soovitata 6 nädalat enne müeloablatiivset konditsioneerimist ja kuni Libmeldy-ravi järgse hematoloogilise paranemiseni.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Et Libmeldy ei ole ette nähtud täiskasvanutele, puuduvad andmed inimestel kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal; tehtud pole ka loomade reproduktsiooniuuringuid.



Fertiilsuse kohta lugege müeloablatiivse konditsioneeriva preparaadi omaduste kokkuvõttest. Raviarst peab teavitama patsiendi vanemaid/hooldajaid spermatogoonsete tüvirakkude või munasarjakoe krüopreservatsiooni võimalustest.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Libmeldy ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Arvestada tuleb ka mobiliseerivate ainete ja müeloablatiivse konditsioneeriva aine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Libmeldy ohutust hinnati 35 metakromaatilise leukodüstroofiaga patsiendil.

Integreeritud ohutusandmete rühmas oli uue (uuritava) ravimvormiga ravitud 29 patsiendi jälgimise mediaankestus 4,51 aastat (vahemik: 0,64...8,85 aastat). Kolm patsienti suri ja jälgimisfaasi jäi kokku 26 patsienti.

Külmsäilitatud (kaubandusliku) ravimvormiga ravitud 6 patsiendi jälgimise mediaankestus oli 0,87 aastat (vahemik: 0,0...1,47 aastat). Kõik nad jäid jälgimisfaasi (vt lõik 5.1).

Arvestades väikest patsiendipopulatsiooni, ei anna allolevas tabelis loetletud kõrvaltoimed nende juhtude olemusest ja esinemissagedusest täielikku ülevaadet.

Libmeldyga ravimisele eelnevad meditsiinilised sekkumised, nimelt vereloome tüvirakkude kogumine luuüdi kogumise või perifeerse vere mobiliseerimise teel G-CSF-iga koos pleriksafooriga või ilma, millele järgnevad aferees ja müeloablatiivne konditsioneerimine (eelistatavalt busulfaaniga), millega samuti kaasnevad riskid. Libmeldyga tehtava ravi ohutuse hindamisel tuleb lisaks geeniteraapiaga seotud riskidele uurida ka perifeerse vere mobiliseerimiseks ja müeloablatiivseks konditsioneerimiseks kasutatavate ravimite ohutusprofiili ja ravimiteavet.

##### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on tabelis loetletud MedDRA organsüsteemide klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ) ja sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ).

**Tabel 2 Libmeldyga seotud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired	Antikehade test positiivne (ARSA-vastane antikeha)	

**Tabel 3 Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud müeloablatiivse konditsioneerimisega\***

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		Tsütomegaloviirusest põhjustatud vireemia, pneumoonia, stafülokokkinfektsioon, kuseteede infektsioon, viirusinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia, neutropeenia	Aneemia, trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Metaboolne atsidoos	Vedelikuliigsus
Psühhiaatrilised häired		Unetus
Närvisüsteemi häired		Peavalu

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks, orofarüingealne valu
Seedetrakti häired	Stomatiit, oksendamine	Astsiit, kõhulahtisus, seedetrakti verejooks, iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Hepatomegalia, venooklusiivne maksahaigus	Hüpertransaminaseemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahaketendus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired		Oliguuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Munasarjade puudulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik
Uuringud		Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine, <i>Aspergilluse</i> testi tulemus positiivne

\* *Uuringus osales 29 patsienti, kellel on integreeritud andmestikus müeloablatiivne konditsioneerimine busulfaaniga.*

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *ARSA-vastaste antikehade olemasolu*

Viiel patsiendil 35-st andis ARSA-vastaste antikehade test ravijärgsel ajahetkel positiivse tulemuse ja neil tekkis uurija teatel näht „Antikehade test positiivne / arüülsulfataas A vastaste antikehade olemasolu“.

Antikehade tiitrid olid üldiselt madalad ja kadusid kas iseenesest või pärast lühiajalist rituksimabi kuuri.

Ühelgi ARSA-vastaste antikehade testi positiivse tulemusega patsiendil ei täheldatud negatiivseid toimeid ravijärgse perifeerse vere või luuüdi rakkude alampopulatsioonide ARSA aktiivsusele ega ARSA aktiivsusele tserebrospinaalvedelikus.

Libmeldyga ravitavaid patsiente tuleb ARSA-vastaste antikehade suhtes regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

##### *Luuüdi kogumine ja perifeerse vere mobiliseerimine ja aferees*

Kliinilistes uuringutes vastas luuüdi kogumise ja mobiliseerimise/afereesi ohutusprofiil mõlema protseduuri teadaolevale ohutusele ja talutavusele ning mobiliseerivate ainete (G-CSF ja pleriksafoor) toote omaduste kokkuvõttele.

Kogutud luuüdi koguste piires (mediaankogus 35,5 ml/kg; vahemik: 15,1...56,4 ml/kg) ei teatud rasketest kõrvaltoimetest, mida võiks seostada luuüdi kogumisega. Integreeritud ohutusandmete rühmas (n=29) esines ühel patsiendil luuvalu, mis kvalifitseeriti 2. astme kõrvaltoimeks ja loeti seotuks luuüdi kogumise protseduuriga, kuid mitteseotuks kogutud kogusega.

Ei teatud ühestki raskest kõrvaltoimest, mis võiks olla seotud mobiliseerimise ja afereesiga, ning ühelgi patsiendil, kellele tehti mobilisatsioon, ei esinenud ravieelses faasis mingeid kõrvaltoimeid, mida oleks saanud seostada mobilisatsiooni ainetega.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Puuduvad kliiniliste uuringute andmed Libmeldy üleannustamise kohta.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, ATC-kood: A16AB21.

#### Toimemehhanism

Libmeldy on *ex vivo* geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34<sup>+</sup> hematopoeetiliste tüvi- ja eellasrakkudega (HSPC) geeniteraapia. Autoloogsed CD34<sup>+</sup> hematopoeetilised tüvi- ja eellasrakud kogutakse patsiendi lüüdist või mobiliseeritud perifeerses verest ning transdutseeritakse lentiviirusvektoriga (ARSA LVV), mis sisestab rakkude genoomi inimese ARSA komplementaarse desoksüribonukleiinhappe (cDNA) ühe või mitu koopiat, et geneetiliselt muundatud rakud suudaksid ekspresseerida funktsionaalset ARSA ensüümi. Pärast müeloablatiivset konditsioneerimist patsiendile manustatavad geneetiliselt muundatud rakud siirduvad ja suudavad hematopoeetilise piirkonna uuesti asustada. Infundeeritud hematopoeetiliste tüvi- ja eellasrakkude ja/või nende müeloidsete järglaste alampopulatsioon on võimeline migreeruma üle hematoentsefaalbarjääri aju ning siirduma nii kesknärvisüsteemi residentse mikrogliana ja perivaskulaarse kesknärvisüsteemi makrofaagidena kui ka perifeerse närvisüsteemi endoneuraalsete makrofaagidena. Need geneetiliselt muundatud rakud suudavad toota ja eritada funktsionaalset ARSA ensüümi, mida ümbritsevad rakud saavad omastada (nn ristkorrektsiooni protsess) ja mida saab kasutada kahjulike sulfatiidide lõhustamiseks või nende kogunemise takistamiseks.

Pärast ravimi edukat ja stabiilset siirdumist patsiendis võib eeldada selle toime püsimist.

#### Farmakodünaamilised toimed

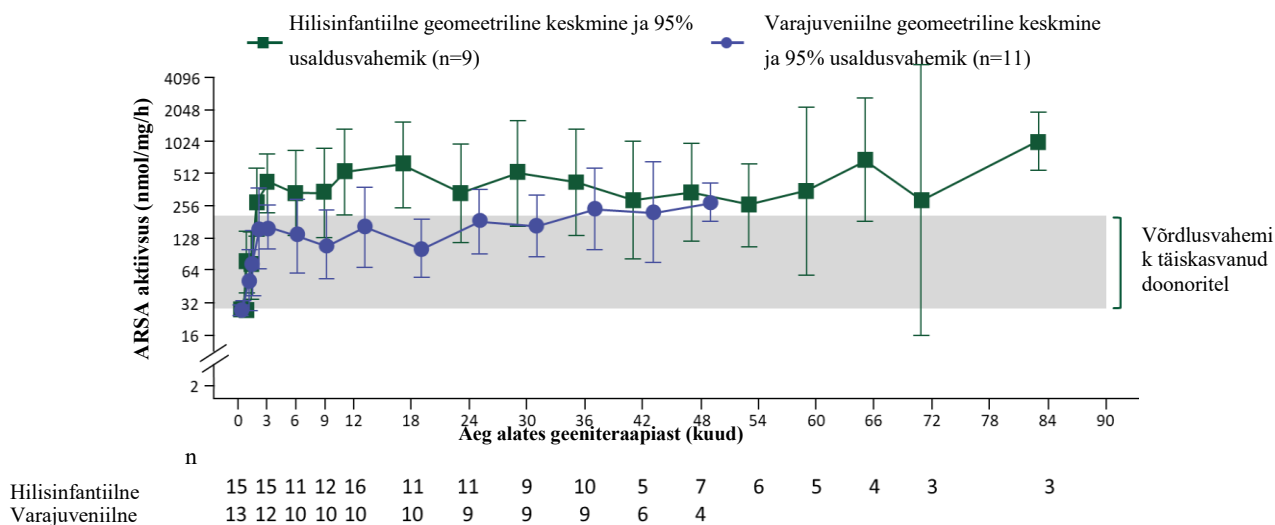
Üks kuu pärast Libmeldy manustamist täheldati kõigil hinnatavatel patsientidel geneetiliselt muundatud rakkude püsivat ja stabiilset perifeerset siirdumist. Kogu jälgimisperioodi vältel täheldati ka püsivat vektorikoopiate arvu lüüdist isoleeritud CD34<sup>+</sup> rakkudes. Need bioloogilised leiud näitavad korrigeeritud geeniga rakkude püsivat mitmeliinilist siirdumist, mis on oluline ARSA pikaajalise tootmise tagamiseks ja sellest tuleneva pikaajalise kliiniline kasu saamiseks.

Järeldravi 1. aastal oli lüüdist saadud LVV-genoomiga (%LV<sup>+</sup>) kolooniate osakaal kogu ravitavas populatsioonis 54,8% (vahemik: 20,0...100%, [N=23]). 5. aastal oli lüüdist saadud LVV-genoomiga (%LV<sup>+</sup>) kolooniate osakaal 45,0% (vahemik: 18,8...90,6% [n=6, 4 hilisinfantiilset (*Late Infantile*, LI) ja 2 varajuveniilset (*Early Juvenile*, EJ)], mis viitab ajas stabiilsele siirdumisele ravitud populatsioonis.

Kõigil ravitavatel metakromaatilise leukodüstroofiaga patsientidel täheldati ARSA aktiivsuse taastumist hematopoeetilises süsteemis koos ARSA tasemete järkjärgulise taastumisega perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC), mis saavutasid normivahemiku väärtused 3 kuu jooksul pärast järeldravi ja püsisid kogu jälgimisaja jooksul stabiilsena kas normivahemikus või sellest kõrgemal (vt joonis 1).

## Joonis 1

### ARSA aktiivsus perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes aja jooksul (geomeetriline keskmine ja 95% usaldusvahemik) haiguse alatüübi järgi (integreeritud efektiivsuse rühm; N=29)



NB! Väärtused < LLQ esitatakse LLQ-l. LLQ on 25,79 nmol/mg/h. Geomeetriline keskmine ja 95% usaldusvahemik esitatakse, kui on vähemalt 3 patsienti, kelle kohta pole puuduvaid andmeid. ARSA: artüülsulfataas A; LLQ: alumine määramispiir (*lower limit of quantification*)

ARSA aktiivsust mõõdeti ka tserebrospinaalvedelikus kui metaboolse korrektsiooni asenduskomponenti ajus. ARSA aktiivsus tserebrospinaalvedelikus muutus algselt tuvastamatust tuvastatavaks kõigil hinnatavatel patsientidel järelravi 6. kuuks ja jõudis võrdlusvahemiku tasemeteni 1. aasta järelravis. Seejärel püsis keskne ARSA ensümaatilise aktiivsuse taastumine stabiilsena võrdlusvahemikus.

#### Kliiniline efektiivsus

Kliiniline efektiivsus põhines värsket (külmsäilitamata) Libmeldyt saanud varase metakromaatilise leukodüstroofiaga 29 patsiendi tulemuste integreeritud analüüsil. Need tulemused saadi kahekümnele (20) patsiendilt, keda raviti registreerimisuurings (uuring 201222 – avatud randomiseerimata üheharuline kliiniline ohutus- ja efektiivsusuuring), ravijärgse järelkontrolli mediaankestusega 4,0 aastat (vahemik: 0,6...7,5 aastat), ja üheksalt (9) patsiendilt, keda raviti 3 laiendatud juurdepääsuprogrammi raames, jälgimisperioodi mediaankestusega 1,5 aastat (vahemik: 0,99...2,72 aastat).

Lisaks on allpool esialgsed tulemused 9 patsiendilt, keda raviti jätku-uuringus Libmeldy kaubandusliku (külmsäilitatud) ravimvormiga (uuring 205756).

Metakromaatiline leukodüstroofia võib esineda erinevates kliinilistes vormides, mis põhinevad peamiselt vanusel, mil ilmnesid haiguse esimesed sümptomid. Libmeldy kliinilise arendusse kaasati eelsümptomaatilised hilisinfantiilse (LI) või varajuveniilse (EJ) metakromaatilise leukodüstroofiaga patsiendid, kelle ARSA geenid olid toimunud bialleelsed mutatsioonid, mis vähendasid ARSA ensümaatilist aktiivsust. „Bialleelsed mutatsioonid, mis vähendavad ARSA ensümaatilist aktiivsust“ on mutatsioonid, mis põhjustavad ARSA ensümaatilise aktiivsuse osalist või täielikku häirumist ja sulfatiidide kogunemist. Need bialleelsed mutatsioonid välistavad tavalised neutraalsed mutatsioonid, mida on kirjeldatud seoses ARSA pseudopuudulikkuse alleeliga.

#### *Patsientide ja haiguste omadused*

Metakromaatilise leukodüstroofia vorme (variante) määratleti kliinilise arenduse ajal järgmiste kriteeriumide järgi:

- Hilisinfantiilne (LI): vanemate õdede-vendade vanus sümptomite tekkimisel  $\leq 30$  kuud ja/või 2 nullmutantset (0) ARSA alleeli ja/või perifeerne neuropaatia elektroneurograafia uuringus.
- Varajuveniilne (EJ): vanus sümptomite tekkimisel (patsiendil või vanematel õdedel-vendadel) 30 kuust kuni 7. eluaastani ja/või 1 nullmutantne (0) ja 1 ARSA jäänukalleel ja/või perifeerne neuropaatia elektroneurograafia uuringus.

Eespool toodud määratluse kohaselt viitavad null- (0) või jäänukalleelid kas teadaolevatele või uutele mutatsioonidele.

Patsientide sümptomaatilist seisundit määratleti järgmiselt:

- Eelsümptomaatilised: uuringusse kaasamise ajal olid hilisinfantiilse või varajuveniilse haigusvormiga patsiendid ilma neuroloogilise häireta (haigusega seotud sümptomid), instrumentaalsel hindamisel, st elektroneurograafia uuringus ja aju magnetresonantstomograafia uuringus tuvastatud haigusnähtudega või ilma.

Lähtudes kliinilise arenduse programmi käigus ravitud hilisinfantiilse või varajuveniilse haigusvormiga eelsümptomaatiliste patsientide algnäitajate analüüsist, täpsustati eelsümptomaatilise seisundi määratlust, et suurendada ravist saadavat kasu.

Selle analüüsi tulemusi arvesse võttes tuleb kaaluda eelsümptomaatilise patsiendi ravimist Libmeldyga:

- haiguse hilisinfantiilse vormiga patsientidel, kellel puudub neuroloogilises uuringus ilmnevate kõrvalekalletega seotud viivitus enne iseseisva seismise või kõndimise saavutamist;
- haiguse varajuveniilse vormiga patsientidel, kellel puuduvad neuroloogilised tunnused või haigussümptomid, mis põhjustaksid kognitiivseid, motoorseid või käitumuslikke funktsionaalseid häireid või regressiooni (tõendatud neuroloogilise uuringu, jämemotoorsete funktsioonide hindamise ja/või eakohaste neuropsühholoogiliste testidega);

- varasümptomaatilistel patsientidel, kui kliinilistesse uuringutesse kaasamise ajal vastasid varasümptomaatilised varajuveniilse vormiga patsiendid järgmisele kahele kriteeriumile: intelligentsuskoefitsient (IQ)  $\geq 70$  ja suutlikkus iseseisvalt kõndida  $\geq 10$  sammu.

Analüüsides kliiniliselt olulist kasu motoorsetele ja kognitiivsetele funktsioonidele, tõestati efektiivsus ainult neil patsientidel, keda raviti enne kognitiivsete võimete langust, kui nad suutsid veel iseseisvalt kõndida.

Neid tulemusi arvesse võttes tuleb kaaluda ravi Libmeldyga varasümptomaatilise varajuveniilse vormiga patsientidel,

- kui patsient suudab iseseisvalt kõndida, st patsiendi GMFC-MLD skoor on  $\leq 1$ , ja
- kui patsiendi kognitiivne funktsioon ei ole hakanud nõrgenema, st patsiendi IQ on  $\geq 85$ .

Kliinilistesse uuringutesse kaasamise ajal olid 29st varase metakromaatilise leukodüstroofiaga patsiendist 20 eelsümptomaatilised ja 9 varasümptomaatilised, 16-l oli diagnoositud hilisinfantiilne metakromaatilne leukodüstroofia (LI MLD) ja 13-l varajuveniilne metakromaatilne leukodüstroofia (EJ MLD). Kõik LI MLD uuringu patsiendid ja mõni EJ MLD patsient identifitseeriti pärast seda, kui nende vanemal õel-vennal olid tekkinud sümptomid ja ta oli saanud metakromaatilise leukodüstroofia diagnoosi, mis ärgitas uurima ka teisi pereliikmeid.

**Tabel 4 Kokkuvõte demograafilistest tunnustest geeniteraapiaaegse sümptomaatilise seisundi ja haiguse alatüübi järgi (integreeritud efektiivsuse rühm)**

	Presümptomaatilised patsiendid		Varasümptomaatilised patsiendid	
	Hilisinfantiilse vormiga alarühm (N=15)	Varajuveniilse vormiga alarühm (N=5)	Hilisinfantiilse vormiga alarühm (N=1)	Varajuveniilse vormiga alarühm (N=8)
<b>Sugu, n (%)</b>				
Naine	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Mees	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
<b>Vanus GT-uuringu ajal, kuudes</b>				
Mediaan	13,1	48,9	23,3	77,9
Min	7,6	11,4	23,3	38,8
Max	17,8	66,8	23,3	139,9

#### *Luuüdi kogumine*

Kliinilise arenduse ajal kohandati kogutava luuüdi kogus igale patsiendile. Kogutud luuüdi mediaankogus oli 35 ml/kg (vahemik 15...56 ml/kg) ilma seonduvate ohutusprobleemideta.

#### *Mobiliseerimine ja aferees*

Kliinilise arenduse ajal manustati CD34<sup>+</sup> rakkude mobiliseerimiseks enne afereesiprotseduuri G-CSF-i (10...12,5 µg/kg ööpäevas) kõigile (kümnele) patsientidele, kelle puhul tehti otsus kasutada lähtematerjalina mobiliseeritud perifeerset verd. Alates G-CSF-i manustamise 3. päevast anti kord ööpäevas täiendavat mobiliseerivat ravimit pleriksafoori (0,24 mg/kg subkutaanselt), kui see oli kliiniliselt näidustatud leukotsüütide ja CD34<sup>+</sup> rakkude sisalduse põhjal patsiendi perifeerses veres. Aferees viidi läbi niipea, kui CD34<sup>+</sup> rakkude hulk saavutas standardprotseduuriks piisava taseme.

Kui Libmeldy tootmiseks ja varutransplantatsiooniks vajalik CD34<sup>+</sup> rakkude arv ei täitunud ühe afereesiga, tehti veel üks protseduur. Kõigil patsientidel koguti Libmeldy tootmiseks vajalik minimaalne arv CD34<sup>+</sup> rakke ( $8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg) ühe mobiliseerimistsükliga ja ühe või kahe afereesiga.

#### *Ravieelne konditsioneerimine*

Kõiki patsiente konditsioneeriti enne ravi Libmeldyga süsteemselt busulfaaniga.

13 patsienti (45%) raviti submüeloablatiivse konditsioneerimise (*sub-myeloablative conditioning*, SMAC) režiimiga, et saavutada kumulatiivne AUC 67 200 µg\*h/l. 16 patsienti (55%) raviti müeloablatiivse konditsioneerimise (*myeloablative conditioning*, MAC) režiimiga, et saavutada kumulatiivne AUC 85 000 µg\*h/l.

SMAC-režiimi patsiendid said kokku 14 busulfaani annust (vastavalt patsiendi kehamassile) 2-tunnise veeniinfusioonina iga 6 tunni järel alates päevast -4 kuni päevani -1. Busulfaani plasmakontsentratsiooni jälgiti farmakokineetiliste proovide analüüsiga ja reguleeriti sihtannuse AUC-ga 4800 µg\*h/l (vahemik: 4200...5600 µg\*h/l), mis vastas oodatavale kumulatiivsele AUC-le 67 200 µg\*h/l (vahemik 58 800...78 400 µg\*h/l). Keskmise, kumulatiivne AUC oli SMAC-režiimi

patsientidel oodatust suurem, kuid jäi ikkagi sihtvahemikku (geomeetriline keskmine 71 923,53 [95% usaldusvahemik: 68 751,04, 75 242,41]).

MAC-režiimi patsiendid said kehapinnajärgsed busulfaani annused kooskõlas patsiendi vanusega (80 mg/m<sup>2</sup>/annus ≤ 1 aasta; 120 mg/m<sup>2</sup>/annus >1 aasta): kokku 4 annust 3-tunnise veeniinfusioonina iga 20...24 tunni järel päevast -4 päevani -1. Busulfaani plasmakontsentratsiooni jälgiti farmakokineetiliste proovide analüüsiga ja reguleeriti kumulatiivse siht-AUC-ga 85 000 µg\*h/l (vahemik: 76 500...93 500 µg\*h/l).

Alarühmade analüüsid konditsioneerimisrežiimi järgi, st MAC- ja SMAC-režiimi patsientide alarühmade võrdluses, ei näidanud märkimisväärseid erinevusi transdutseeritud rakkude siirdumise taseme ega ARSA ensüümi aktiivsuse osas (perifeerse vere mononuklearsed rakud ja luuüdist saadud mononuklearsed rakud kokku). Lisaks osutusid mõlema režiimi ohutusprofiilid võrreldavaks.

Seetõttu otsustab raviarst, kas kasutada ravieelseks konditsioneerimiseks MAC- või SMAC-režiimi, arvestades patsiendi kliinilisi näitajaid, nt vanust, maksatalitlust, varaküpsust ja trombofiiliat.

Kliinilise arenduse ajal oli ursodeoksükoolhappe või defibrotiidi kasutamisel institutsionaalses praktikas vaja venooklusiivse haiguse ja sellega seotud endoteelikahjustuse tüsistuste profülaktikat.

### *Libmeldy manustamine*

Kõigile patsientidele (N=29) manustati ravimit veeniinfusioonina keskmise (min, max) rakuannusega  $10,81 \times 10^6$  (4,2, 25,9) CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

### *Integreeritud efektiivsuse tulemused (N=29)*

Esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid:

- Jämemotoorsete funktsioonide hindamine (*Gross Motor Function Measure*, GMFM): ravitud patsientide GMFM-üldskoori paranemine >10% võrreldes GMFM-skooridega vastavas vanuses ravimata metakromaatilise leukodüstroofiaga kontrollisikute populatsioonis (loomuliku kulu uuring TIGET [NHx]), mida hinnati 2. aastal pärast ravi (vt tabel 5), ning
- ARSA aktiivsus: ARSA jääkaktiivsuse oluline suurenemine ( $\geq 2$  SD) võrreldes ravieelsete näitajatega mõõdetuna perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes 2. aastal pärast ravi (vt farmakodünaamilised toimed, joonis 1 ja tabel 6).

Varase algusega metakromaatilise leukodüstroofiaga patsientidel, keda raviti enne ilmsete sümptomite tekkimist, ilmnes normaalne motoorne areng, stabiliseerumine või motoorse düsfunktsiooni progresseerumise hilinemine, mõõdetuna GMFM-üldskooriga (%) (vt tabel 5).

Vanusele kohandatud ANCOVA mudeli kasutamisel GMFM-hindamisel ja ravis oli keskmine erinevus ravitud eelsümptomaatiliste hilisinfantiilse vormiga patsientide ja NHx-uuringu vastavas vanuses ravimata hilisinfantiilse vormiga patsientide vahel 71,0% 2. aastal ja 79,8% 3. aastal. Samamoodi oli keskmine erinevus ravitud varajuveniilse vormiga eelsümptomaatiliste patsientide ja vastavas vanuses ravimata varajuveniilse vormiga patsientide vahel 52,4% 2. aastal ja 74,9% 3. aastal. Need ravierinevused olid statistiliselt olulised ( $p \leq 0,008$ ) Libmeldy kasuks.

Statistiliselt ebaolulist, kuid siiski selget erinevust GMFM-üldkooris täheldati ka ravitud varasümptomaatiliste varajuveniilse vormiga patsientide ja vastavas vanuses ravimata varajuveniilse vormiga patsientide vahel (28,7% aastal 2,  $p=0,350$  ja 43,9% aastal 3,  $p=0,054$ ).

**Tabel 5 Jämemotoorsete funktsioonide hindamise (GMFM) üldskoor (%) 2. aastal ja 3. aastal eelsümpptomaatilistel ja varasümpptomaatilistel patsientidel (hilisinfantiilse ja varajuveniilse vormiga alarühmad) võrreldes vastavas eas loomuliku kuluga patsientide andmetega (integreeritud efektiivsuse rühm).**

	Kohandatud keskmine GMFM-üldskoor		Keskmine ravitulemuste erinevus GMFM-üldskooris ravitud patsientide ja vastavas vanuses mitteravitud loomuliku kuluga patsientide vahel	
	Ravitud patsiendid	Mitteravitud loomuliku kuluga patsiendid		
<b>Presümpptomaatilised patsiendid</b>	<b>Hilisinfantiilne vorm</b>			
	<b>Aasta 2 *</b>	79,5% (n=10)	8,4% (n=8)	71,0% (95% CI: 60,4...81,7) ; p<0,001
	<b>Aasta 3</b>	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (95% CI: 66,2...93,3) ; p<0,001
	<b>Varajuveniilne vorm</b>			
	<b>Aasta 2 *</b>	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (95% CI: 25,1...79,6) ; p=0,008
	<b>Aasta 3</b>	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95% CI: 50,8...99,1) ; p<0,001
<b>Varasümpptomaatilised patsiendid</b>	<b>Varajuveniilne vorm</b>			
	<b>Aasta 2 *</b>	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95% CI: -14,1...71,5) ; p=0,350
	<b>Aasta 3</b>	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95% CI: 9,2...78,5) ; p=0,054

\* Jämemotoorsete funktsioonide hindamine kaks aastat pärast ravi oli kliinilise registreerimisuringu esmaseks kaastulemusnäitajaks. Märkus: kodispersiooni analüüs ravi ja vanuse järgi kohandamiseks. P-väärtused pärinevad kahepoolsest 5% hüpoteesi testist 10% erinevuse nullhüpoteesiga. CI: usaldusvahemik; EJ: varajuveniilne; GMFM: jämemotoorsete funktsioonide hindamine; LI: hilisinfantiilne; MLD: metakromaatile leukodüstroofia.

Jämemotoorse funktsiooni langust hinnati alates haiguse tekkimisest varajuveniilse vormiga patsientidel, kes olid geeniteraapia ajal varasümpptomaatilised. Neli aastat pärast haiguse algust oli liikumise ja iseseisvalt istumise võime säilitanud ellujäänud patsientide (GMFC-MLD tase 5 või kõrgem) hinnanguline osakaal ravitud rühmas 62,5% ja ravimata rühmas 26,3%, mis näitab haiguse progresseerumise edasilükkumist Libmeldy-ravi järel.

Statistiliselt olulist ARSA aktiivsuse suurenemist perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes täheldati ka 2. ravijärgsel aastal võrreldes ravieelsete lähtetasemega nii eelsümpptomaatilistel patsientidel (20,0-kordne suurenemine; p<0,001) kui ka varasümpptomaatilistel patsientidel (4,2-kordne suurenemine; p=0,004) (vt tabel 6).



**Tabel 6 ARSA aktiivsus mõõdetuna perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes (geomeetriline keskmine) lähtetasemel ja 2. aastal pärast ravi eel- ja varasümptomaatilistel patsientidel (integreeritud efektiivsuse rühm).**

	Geomeetriline keskmine (%CVb) ARSA aktiivsus perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes		Suurenemine kordades lähtetasemest aastani 2 *
	Lähtetase	Aasta 2	
<b>Eelsümptomaatilised</b>	26,923 (6,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95% CI: 9,0, 44,0) p<0,001
<b>Varasümptomaatilised</b>	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95% CI: 1,6, 11,2) p=0,004

\* Suhe kohandatud keskmiste segamudeli andmete korduvmõõtmiste logiskaalal, kohandamine visiidi, lähtetaseme, lähtetaseme\*visiidi, haiguse alatüübi ja haiguse alatüübi\*visiidi järgi.

Integreeritud efektiivsuse analüüsi teisene efektiivsusnäitaja oli pärast Libmeldy-ravi neuropsühholoogiliste testide IQ skoor üle 55, mis on mõõduka vaimse alaarengu lävi (DSM-IV). Intelligentsus-/arengukoefitsiendi (IQ/DQ), st kognitiivsete ja keeleliste võimete mõõtmised täiendavad GMFM-tulemusi ning annavad lisatõendeid selle kohta, et siirdumise ja ensümaatilise rekonstitutsiooni kõrged tasemed näitavad ravi asjakohast mõju metakromaatilise leukodüstroofiaga patsientide olulistele haigusnähtudele.

Hilisinfantilise vormi alarühmas (kõik eelsümptomaatilised patsiendid ravi ajal peale ühe) oli 12 patsiendil 15 hinnatud patsiendist üsna püsiv IQ/DQ normvahemikus (IQ/DQ skoor 100 +/- SD 15) kogu järelkontrolli vältel. Kõik need patsiendid peale kahe (üks eelsümptomaatiline, üks varasümptomaatiline) jäid üle raske vaimse alaarengu läve (IQ/DQ > 55) kronoloogilises vanuses, milles neuropsühholoogiline hindamine näitas kõigil 14 ravimata NHx-patsiendil märke rasket kognitiivset häiret (st IQ/DQ oli alla 55 ja nullilähedane).

10 –st ellujäänud varajuveniilse vormiga patsiendist kõik 4 eelsümptomaatilist patsienti ja 4 kuuest varasümptomaatilise patsiendist näitasid kogu järelkontrolli vältel normaalset IQ/DQ-d. Seevastu 11 patsiendil 12 NHx-patsiendist näitas neuropsühholoogiline hindamine järelkontrolli ajal rasket kognitiivset häiret.

Integreeritud andmeanalüüsi ajal, st järelkontrolli mediaankestuse 3,035 aastat pärast ravi (vahemik 0,99...7,51), polnud surnud ükski 16 ravitud hilisinfantilise vormi alarühma patsiendist, kes kõik peale ühe olid ravi ajal eelsümptomaatilised (100% üldine elumus). Neli eelsümptomaatilist hilisinfantilise vormiga patsienti olid pärast ravi elus 6 aastat või kauem ja kaks eelsümptomaatilist hilisinfantilise vormiga patsienti olid pärast ravi elus 7 aastat või kauem. Seevastu 12 patsienti 19-st (63,2%) ravimata hilisinfantilise vormiga patsiendist NHx-uuringus olid analüüsi ajaks surnud.

Ravitud ja ravimata varajuveniilse vormiga rühmades täheldati võrreldavat üldist elumust jälgimisperioodil mediaankestusega 3,49 aastat pärast ravi (vahemik 0,64...6,55). Üks viiest (20 %) eelsümptomaatilises staadiumis ravitud varajuveniilse vormiga patsiendist suri isheemilise insuldi tagajärjel, mida ei peeta Libmeldyga seotuks. Kaheksa varajuveniilse vormiga patsiendi hulgas (25,0%), keda raviti varasümptomaatilises staadiumis, oli kaks surmajuhtumit: mõlemad haiguse progresseerumise tagajärjel, mida samuti ei peeta Libmeldyga seotuks. NHx-uuringus suri analüüsi ajal kolm 12 varajuveniilse vormiga ravimata patsiendist (25 %).

Tundlikkusanalüüs, millega püüti tuvastada kliinilisi tegureid, mis võisid mõjutada Libmeldyga ravimisest saadavat kasu, ja optimeerida soovitatud kasutamist, tuvastas neli ravi ebaõnnestumise juhtu:

- Ühel hilisinfantilise vormiga patsiendil tekkisid haigusega seotud sümptomid sõeluuringu ja Libmeldy manustamise vahel ning ta loeti ravi ajal sümptomaatiliseks. Selle patsiendi ravijärgne progressioon oli võrreldav ravimata NHx-patsientide omaga nii kognitiivse funktsiooni kui ka motoorse arengu osas.
- Kolmel varasümptomaatilisel varajuveniilse vormiga patsiendil, keda raviti Libmeldyga, täheldati nii motoorsete kui ka kognitiivsete funktsioonide langust, mis oli võrreldav ravimata NHx-patsientidega,

ning kaks neist surid haiguse progresseerumise tagajärjel. Kahel patsiendil kolmest oli ravi ajal  $IQ < 85$  (82 ja 58). Kahel patsiendil kolmest täheldati langust söeluuringute ja ravi alustamise (konditsioneerimise alguse) vahel.

#### *Uuring 205756 (külmsäilitatud kaubanduslik ravimvorm)*

Uuring 205756 on avatud üheharuline uuring, mille eesmärk on hinnata Libmeldy külmsäilitatud (kaubanduslikku) ravimvormi eelsümptomaatiliste hilisinfantiilse vormiga ning eelsümptomaatiliste ja varasümptomaatiliste varajuveniilse vormiga metakromaatilise leukodüstroofiaga patsientide ravis. Rakkude annuse vahemik, mida kasutati uuringus 205756 esimesel 9 patsiendil ( $10,45 \dots 30,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg) on lähedane värske (uuritava) ravimvormiga ravitud patsientidel kasutatud vahemikule ( $4,2 \dots 25,9 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg).

Andmete esitamise ajaks oli ravitud 6 patsienti, kes kõik olid ravi ajal eelsümptomaatilised (3 hilisinfantiilse vormiga, 3 varajuveniilse vormiga), ravijärgse järelkontrolliperioodi mediaankestus oli 0,87 aastat (vahemik: 0,0...1,47 aastat). Esialgsed efektiivsusandmed näitavad geeniteraapia järgselt erinevates ajapunktides siirdumise tasemeid, vektori koopiade arvu, ARSA aktiivsust perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja tserebrospinaalvedelikus samades vahemikes, mida täheldati Libmeldy värske ravimvormiga ravitud patsientide integreeritud andmeanalüüsis.

Esialgsed ohutusandmed näitavad, et Libmeldyt taluti hästi. Külmsäilitatud ravimvormi uuringus täheldatud ohutusprofiil teatatud kõrvaltoimete iseloomu ning avaldumisaja ja -sageduse osas on kooskõlas profiiliga, mis tehti kindlaks värske ravimvormiga ravitud patsientidel.

#### *Lapsed*

Libmeldyt uuriti lastel vanusevahemikus 7,6 kuud kuni 11,6 aastat.

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada metakromaatilise leukodüstroofiaga laste (st metakromaatilise leukodüstroofiaga patsiendid, kes olid haiguse avaldumise ajal vanusevahemikus 7 aastat kuni alla 17 aasta) hilisjuveniilse haigusvormi alarühmas Libmeldyga tehtud uuringute tulemused (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Libmeldy on geeniteraapia ravim, mis koosneb *ex vivo* geneetiliselt modifitseeritud autoloogsetest rakkudest. Libmeldy olemus on selline, et tavapäraseid farmakokineetika, imendumise, metabolismi ja eliminatsiooni uuringuid ei kohaldata. Siiski uuriti Libmeldy biojaotumist ja tõestati ravimi jaotumine hematopoeetilistesse kudedesse ja haiguse sihtorganitesse (sealhulgas ajju).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Libmeldy olemuse tõttu ei olnud standardne toksikoloogiline hindamine kohaldatav ning tavapäraseid mutageensuse, kantserogeensuse ning reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Libmeldy farmakoloogiat, toksikoloogiat ja genotoksilisust hinnati *in vitro* ja *in vivo*.

Integreerumiskoha analüüs (ISA) ARSA LVV-ga transdutseeritud hiire Lin- lüüüdirakkudega ja inimese CD34<sup>+</sup> rakkudega tehti enne ja pärast transplanteerimist hiirtesse: see ei näidanud insertsioonide sagenemist vähiga seotud geenidesse ega nende lähedusse ega klonaalset domineerimist. ARSA LVV-ga seotud lentiviirusvektori prototüüp ei indutseerinud *in vitro* transformatsiooni ja tagas transdutseeritud metsik-tüüpi hiire Lin- lüüüdirakkude kasvuinsertsioonilise transformatsiooni tõttu. Cdkn2a-/- hiirte Lin- lüüüdirakud – tüvi, mis on vastuvõtlik gammaretroviiruse insertsioonilise mutageneesi poolt põhjustatud vähile ja mis transdutseeriti sama lentiviirusvektori prototüübiga – ei näidanud metsikut tüüpi hiirtesse transplanteerimisel genotoksilist potentsiaali.

Toksilisuse ja onkogeneesi (tumorigeensuse) uuringud viidi läbi metakromaatilise leukodüstroofia hiiremudelis. ARSA üleekspressioonist tingitud toksilisust ja siiratud rakkude ebanormaalset või pahaloomulist kasvu või ARSA LVV integratsiooniga seotud hematopoeetilisi kasvujaid ei täheldatud. ARSA üleekspressioon inimese hematopoeetilistes tüvirakkudes ja nende eellasrakkudes ning ARSA

Tg hiirtes ei kahjustanud teiste SUMF-1 sulfataasi aktivaatorist sõltuvate sulfataaside aktivatsiooni, ei mõjutanud transdutseeritud rakkude proliferatsiooni ja diferentseerumisvõimet ega tekitanud ARSA Tg hiirtes toksilisust või funktsionaalseid häireid.

Lisauuringud ARSA LVV-ga transdutseeritud inimese CD34<sup>+</sup> rakkudega, mida manustati immuunpuudulikkusega, müeliinitutele hiirtele, ei näidanud toksilisust, vektori mobilisatsiooni ega isaslooma sugunäärmete kaasuvat transduktsiooni.

Molekulaarne jälgimine ei tuvastanud paljunemisvõimelist lentiviirust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dimetüülsulfoksiid

Naatriumkloriid

Humaanalbumiin

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

6 kuud.

Pärast sulatamist kuni 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Libmeldy infusioonikotte tuleb kuni sulatamise ja manustamiseni hoida vedela lümfosüsteemi aurusfaasis (< -130 °C).

Hoidke infusioonikotte metallkarpides. Pärast sulatamist ei tohi neid uuesti külmutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist: vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kahe süsteavaga 50 ml etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikott EVA-st välispakendis ja metallkarbis.

Libmeldyt transporditakse tehase ravikeskuse lattu krüokonteineris, mis võib sisaldada ühe patsiendi jaoks mitut metallkarpi. Iga metallkarp sisaldab ühte Libmeldy infusioonikotti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

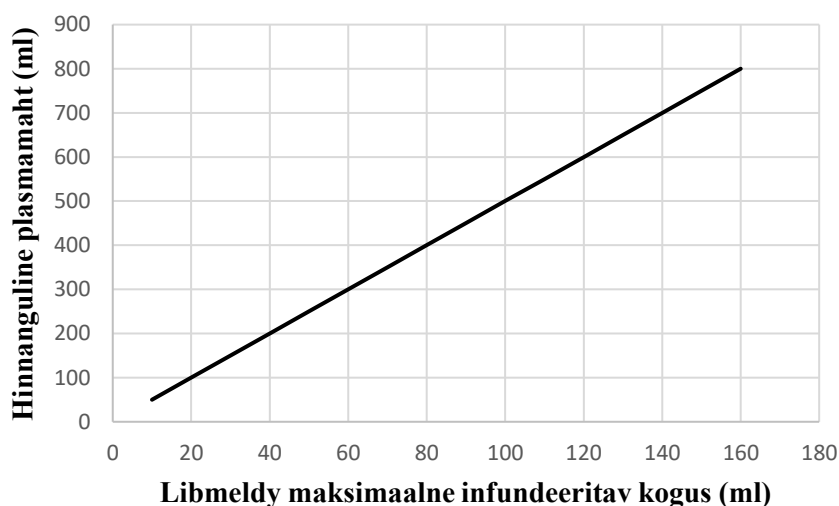
Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

- See ravim sisaldab inimese geneetiliselt muundatud vererakke. Libmeldyt käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja -prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku levikut.
- Libmeldyt tuleb hoida temperatuuril <-130 °C, kuni koti sisu sulatatakse infusiooniks.

### Manustatava annuse kindlaksmääramine

- Vastavalt lõigus 4.2 esitatud annustamisteabele tuleb infundeeritav annus ja kasutatavate kottide arv määrata vastavalt teabelehele märgitud CD34<sup>+</sup> rakkude koguarvule (st „tarnitud annuse“ järgi, mis on arvutatud patsiendi kehamassi põhjal rakkude kogumise ajal). Manustatava Libmeldy annuse puhul tuleb arvestada ka patsiendi kehamassi ravi ajal ja asjaolu, et manustada tuleb kogu koti sisu.
- Infusioonikogust tuleb määrata hoolikalt, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi. Kui manustatava Libmeldy annuseks on vaja rohkem kui ühte kotti, tuleb enne infusiooni tagada, et infundeeritava ravimi kogus vastab soovitatavale DMSO kogusele, st manustatava DMSO kogus peab olema <1% patsiendi hinnangulisest plasmamahust. Seetõttu peab manustatava Libmeldy maksimaalne kogus olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmamahust.
- Allpool esitatud graafik aitab määrata infundeeritava Libmeldy maksimaalse koguse patsiendi hinnangulise plasmamahu järgi.

**Joonis 2 DMSO ohutuspääri juhis: Libmeldy maksimaalne manustatav kogus peab olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmamahust.**



### Infusiooni ettevalmistamine

- Patsiendil võib vaja minna mitut infusioonikotti. Iga infusioonikott on välispakendis, mis on pakendatud metallist karpis.
- Infusioonikotte tuleb hoida metallist karpides välispakendis vedela lämmastiku aurufaasis < -130 °C juures kuni sulatamise ja infundeerimiseni.
- Pidage arvet kõigi infusioonikottide üle ja veenduge teabelehe põhjal, et kõikides infusioonikottides oleva ravimi kõlblikkusaeg kehtib.
- Käepärast peab olema steriilne 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahus infusioonisüsteemi ettevalmistamiseks enne infusiooni ning infusioonikoti ja -süsteemi loputamiseks pärast infusiooni.

### Kontrollimine enne sulatamist

- Ärge võtke metallkarpi krüokonteinerist välja ega sulatage Libmeldyt enne, kui patsient on infusiooniks valmis. Libmeldyt sisaldavate infusioonikottide sulatamis- ja infusiooniga tuleb koordineerida. Kinnitage eelnevalt infusiooniaeg ja määrake sulatamise algusaeg selliselt, et ravim on infundeerimiseks kasutatav, kui patsient on valmis.

- Avage metallkarp ja veenduge enne sulatamist, et välispakend ja infusioonikott on terved. Kui infusioonikott on kahjustatud, järgige kohalikke juhiseid inimpäritolu biojäätmete käitlemise kohta ja võtke viivitamatult ühendust Orchard Therapeuticsiga.
- Enne Libmeldy sulatamist veenduge, et patsiendi isik vastab pakendi etiketil ja kaasasoleval teabelehel olevatele unikaalsetele patsiendiandmetele. Libmeldy on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Ärge sulatage ega infundeerige Libmeldyt, kui teave infusioonikotil oleval patsiendispetsiifilisel etiketil ei vasta konkreetsele patsiendile.

### Sulatamine

- Kui olete infusioonikoti ettevaatlikult metallist karbist välja võtnud, sulatage see kontrollitavas sulatusseadmes kinnises välispakendis 37 °C juures, kuni infusioonikotis pole enam jääd näha.
- Pärast sulatamise lõppu tuleb kott kohe sulatusseadmest välja võtta.
- Avage välispakend ettevaatlikult ja võtke välja infusioonikott, mida tuleb hoida kuni infusioonini toatemperatuuril (20...25 °C).
- Rakkude resuspendeerimiseks masseerige õrnalt infusioonikotti. Infusioonikoti sisu tuleb kontrollida võimalike nähtavate rakukogumite suhtes. Väikesed rakumaterjali klombid tuleb õrnalt käsitsi segades hajutada. Ärge raputage kotti.
- Infusioonikotti ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifugeerida ja/või uues keskkonnas resuspendeerida ning sellest ei tohi proove võtta.
- Libmeldyt ei tohi kiiritada, sest see võib ravimi inaktiveerida.
- Kui patsiendi raviannuseks on määratud mitu infusioonikotti, tohib järgmise koti üles sulatada alles pärast kogu eelmise koti sisu infundeerimist.

### Manustamine

- Libmeldyt tuleb manustada veeniinfusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu vastavalt rakuteraapia ravimite manustamiseks ette nähtud standardprotseduuridele.
- Soovitav manustamiskomplekt koosneb 200 µm filtriga varustatud vereülekanadesüsteemist.
- Ravimi maksimaalse elujõulisuse säilitamiseks tuleb iga kott infundeerida raskusjõu mõjul pärast ülessulatamist 2 tunni jooksul, võimalikud katkestused kaasa arvatud.
- Maksimaalne infusioonikiirus on 5 ml/kg/h ja iga koti sisu tuleb infundeerida ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Kui on vaja mitut Libmeldy infusioonikotti, tuleb infundeerida ühe tunni jooksul vaid üks kott.
- Patsiente, keda ei ole varem DMSO-ga ravitud, tuleb tähelepanelikult jälgida. Elulisi näitajaid (vererõhk, pulss ja hapnikuküllastatus) ja mis tahes sümptomite tekkimist tuleb jälgida kuni 3 tunni jooksul pärast infusiooni.
- Infusiooni lõpus loputage kogu infusioonikotti ja sellega ühendatud ülekanadesüsteemi jäänud Libmeldy 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada patsiendile võimalikult paljude rakkude ülekanne. Infusioonikogus tuleb määrata hoolikalt, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi.

### Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

- Libmeldy sisaldab geneetiliselt muundatud inimrakke. Kasutamata jäänud ravimite või jäätmematerjali puhul tuleb järgida kohalikke juhiseid inimpäritoluga materjalide käitlemise kohta.
- Kõik Libmeldyga kokkupuutunud materjalid (tahked ja vedelad jäätmel) tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmel kooskõlas kohalike juhiste ja inimpäritolu materjalide käitlemise kohta.

### Juhuslik kokkupuude

- Juhuslikku kokkupuudet Libmeldyga tuleb vältida. Kokkupuutel tuleb järgida kohalikke juhiseid inimpäritolu materjalide käitlemise kohta, mis käsitlevad saastunud naha pesemist ja saastunud riie eemaldamist. Potentsiaalselt Libmeldyga kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/20/1493/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. detsember 2020

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milano  
Itaalia

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milano  
Itaalia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.



## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima kooskõlas müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavaga ja mis tahes järgmiste ajakohastatud riskijuhtimiskavadega.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Libmeldy turuletoomist igas liikmesriigis lepib müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku koolituskava ja kontrollitud jaotuskava sisu ja vormi.

Koolituskava ja kontrollitud jaotuskava eesmärk on anda teavet Libmeldy ohutu kasutamise kohta.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Libmeldyt turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid/hooldajad, kes Libmeldyt eeldatavasti välja kirjutavad, väljastavad ja/või kasutavad, juurdepääsu järgmistele õppematerjalidele:

- arsti õppematerjal;
- patsiendi teabepakett.

**Arsti õppematerjal** peab sisaldama järgmist:

- toote omaduste kokkuvõte;
- tervishoiutöötaja juhend;
- käsitlemise ja manustamise juhend.

**• Tervishoiutöötaja juhend** peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Hoiatus, et esineb teoreetiline võimalus, et Libmeldyga ravi võib olla seotud insertsioonilise mutageneesi riskiga, mis võib põhjustada pahaloomulise kasvaja teket. Kõiki patsiente tuleb jälgida onkogeense transformatsiooni, leukeemia või lümfoomi nähtude ja sümptomite suhtes ning nõustada seoses leukeemia või lümfoomi sümptomite ja nähtudega, mille ilmnemisel peavad nad viivitamatult pöörduma arsti poole.
- Hoiatus trombotsüütide hilise transplantatsiooni kohta ja selle haldamise juhised
- Hoiatus ARSA-vastaste antikehade tekke kohta ja selle haldamise juhised
- Hoiatus siirdamise ebaõnnestumise võimaliku riski ja patsientide jälgimise vajaduse kohta
- Teave pikaajalise metakromaatilise leukodüstroofia uuringu ja selle sisu kohta
- Soovitus pidada nõu patsientide ja/või nende hooldajatega seoses Libmeldyga:
  - võimalikud Libmeldyga ravimise riskid
  - mis tahes pahaloomulise kasvaja, nt leukeemia/lümfoomi nähud ja mida teha
  - patsiendi ja tema vanema/hooldaja juhendi sisu
  - vajadus kanda kaasas patsiendi hoiatuskaarti ja näidata seda igale tervishoiutöötajale
  - regulaarse järelevalve ja pikaajalise järelkontrolli tähtsus
- Kontaktandmed, kuhu tuleb teatada kõikidest võimalikest kõrvaltoimetest, osutades patsiendi hoiatuskaardil oleva ravimipartii numbrile

• **Tervishoiutöötaja juhend ravimi käsitlemise ja manustamise kohta** peab sisaldama järgmisi olulisi elemente:

- Märkus, et Libmeldyt tuleb manustada hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise kogemusega kvalifitseeritud ravikeskuses
- Juhised ettevaatusabinõude kohta, mida tuleb rakendada enne Libmeldy käsitlemist või manustamist
- Libmeldy vastuvõtmise ja hoidmise juhised
- Libmeldy manustamiseelse kontrolli juhised
- Libmeldy sulatamise juhised
- Kontaktandmed, kuhu tuleb teatada kõikidest võimalikest kõrvaltoimetest, osutades patsiendi hoiatuskaardil oleva ravimipartii numbrile

**Patsiendi teabepake** peab sisaldama järgmist:

- pakendi infoleht;
- patsiendi ja lapsevanema/hooldaja juhend;
- patsiendi hoiatuskaart.

• **Patsiendi ja tema vanema/hooldaja juhend** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:

- Hoiatus, et patsienti tuleb jälgida leukeemia või lümfoomi sümptomite suhtes ja et sümptomite ilmnemisel tuleb viivitamatult pöörduda eriarsti poole, sest esineb väike oht, et patsiendil võib tekkida leukeemia või lümfoom. Eriarst kontrollib patsiendi verd leukeemia või lümfoomi nähtude suhtes iga-aastase rutiinse kontrolli käigus, mida jätkatakse pärast ravi.
- Teade, et patsiendil või tema vanemal/hooldajal peab olema kaasas patsiendi hoiatuskaart tervishoiutöötajate teavitamiseks ravist Libmeldyga
- Märkus lapse regulaarse jälgimise ja tema raviarstile kõikidest sümptomitest ja probleemidest teatamise tähtsuse kohta
- Teave pikaajalise metakromaatilise leukodüstroofia uuringu ja selle eesmärgi kohta
- Kontaktandmed patsiendil tekkivatest kõrvaltoimetest või sümptomitest teatamiseks ja selgitus, mida tähendab täiendava järelevalve alla kuuluv ravim (▼)

• **Patsiendi hoiatuskaart** sisaldab järgmist põhiteavet:

- Märge, et patsienti raviti Libmeldyga, ravimipartii number ja ravikuupäev, et tagada jälgitavus kooskõlas kõrgtehnoloogiliste ravimite ohutuse ja efektiivsuse järelkontrolli ja riskijuhtimise suunisega (EMA/149995/2008)
- Raviarsti kontaktandmed
- Teave teatud kaubanduslike HIV-testide valepositiivsuse võimalusest Libmeldyga ravimisel
- Teave, et patsienti raviti geeniteraapiaga ja ta ei tohi annetada verd, organeid, kudesid ega rakke
- Üksikasjalik teave kõrvaltoimetest teatamise kohta ja märkus, et Libmeldy kuulub täiendava järelevalve alla ▼
- Kontaktandmed, kust tervishoiutöötaja võib saada lisateavet

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Libmeldyt turustatakse, rakendatakse süsteemi, mille eesmärk on kontrollida selle levitamist rohkem, kui on tagatud tavapäraste riski minimeerimise meetmetega. Enne ravimi määramist, tootmist, väljastamist ja kasutamist peavad olema täidetud järgmised nõuded:

Libmeldyt võib saada üksnes müügiloa hoidja poolt kvalifitseeritud ravikeskuste kaudu, et tagada patsiendi rakkude ja toodetud ravimi jälgitavus haigla ja tootmiskoha vahel. Ravikeskused valitakse koostöös asjakohaste riiklike tervishoiuasutustega. Tervishoiutöötajad saavad keskuse kvalifikatsiooniprotsessi raames arsti koolitusmaterjale käsitlevaid koolitusi.

## •Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<p>Libmeldy pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks metakromaatilise leukodüstroofia hilisinfantiilse või varajuveniilse vormiga lastel viib müügiloa hoidja kokkulepitud protokoll järgi läbi registriandmetel põhineva prospektiivse uuringu ja esitab selle tulemused.</p>	<p>Vahearuaanded, mis esitatakse kooskõlas riskijuhtimiskavaga</p> <p>Uuringu lõpparuanne: märts 2046</p>
<p>Müügiloa hoidja peab võtma meetmeid, et vähendada patsiendi sõeluuringust raviperioodini kuluvat aega kliinilise arendamise ajal täheldatud vahemikeni (mediaanväärtus 8,2 nädalat; vahemik 6...12,4 nädalat). Need meetmed peavad hõlmama ravimi katsetamiseks ja vabastamiseks vajaliku aja lühendamist.</p>	<p>Eduaruanded: juuni 2021, juuni 2022</p> <p>Meetmete rakendamise aruanne: detsember 2022</p>

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### METALLKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Libmeldy  $2 \dots 10 \times 10^6$  rakku/ml infusioonidispersioon,  
atidarsageenautotemtseel

#### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Autoloogsete CD34<sup>+</sup> rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab hematopoeetilisi tüvirakke ja nende eellasrakke (HPSC), mida on *ex vivo* transdutseeritud inimese arüülsulfataas A (ARSA) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab dimetüülsulfoksiidi, humaanalbumiini ja naatriumkloriidi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

10...20 ml

Infusioonikottide arv ja CD34<sup>+</sup> rakkude arv konkreetse patsiendi kohta vt teabeleht.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C)

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmutatult (< -130 °C). Hoidke infusioonikotti enne sulatamist ja manustamist metallist karbis. Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele juhistele inimpäritolu biojätmete käitlemise kohta.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/20/1493/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Perekonnanimi:  
Eesnimi:  
Sünniaeg:  
DIN:  
COI ID:  
Partii:  
Koti ID:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **VÄLISPAKEND (KOTT)**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Libmeldy 2...10 × 10<sup>6</sup> rakku/ml infusioonidispersioon,  
atidarsageenautotemtseel

#### **2. TOIMEAINE SISALDUS**

Autoloogsete CD34<sup>+</sup> rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab hematopoeetilisi tüvirakke ja eellasrakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud inimese arüülsulfataas A (ARSA) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga.

#### **3. ABIAINED**

Sisaldab ka dimetüülsulfoksiidi, humaanalbumiini ja naatriumkloriidi.

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

##### **Infusioonidispersioon**

10...20 ml

Infusioonikottide arv ja CD34<sup>+</sup> rakkude arv konkreetse patsiendi kohta vt teabeleht.

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

##### **Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.**

Intravenoosne.

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

#### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast sulamist: 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C)



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida ja transportida külmutatult (< -130 °C). Hoidke infusioonikotti enne sulatamist ja manustamist metallist karbis. Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele juhistele inimpäritolu biojätmete käitlemise kohta.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/20/1493/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Perekonnanimi:  
Eesnimi:  
Sünniaeg:  
DIN:  
COI ID:  
Partii:  
Koti ID:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**INFUSIOONIKOTT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Libmeldy 2...10 × 10<sup>6</sup> rakku/ml infusioonidispersioon  
atidarsageenautotemtseel  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD(ID)**

Perekonnanimi:  
Eesnimi:  
Sünniaeg:  
DIN:  
COI ID:  
Partii:  
Koti ID:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

10...20 ml rakudispersiooni koti kohta.

Infusioonikottide arv ja CD34<sup>+</sup> rakkude arv konkreetse patsiendi kohta vt teabeleht.

**6. MUU**

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

**ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA MÄRGITUD IGA PATSIENDI TEABELEHEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Libmeldy  $2 \dots 10 \times 10^6$  rakku/ml infusioonidispersioon  
atidarsageenautotemtseel

**2. TOIMEAINE SISALDUS**

Autoloogsete CD34<sup>+</sup> rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab hematopoeetilisi tüvirakke ja eellasrakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud inimese arüülsulfataas A (ARSA) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga.

**3. ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD(ID)**

## PATSIENDITEAVE

Nimi (ees- ja perekonnanimi):

Sünniaeg (PP-KK-AAAA):

Kehamass esimese kogumise ajal (kg):

DIN:

COI ID:

**4. PARTII NUMBER, PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI JA KÕLBLIKKUSAEG**

## TEAVE TARNITUD PARTII(DE) KOHTA

Tarnesse kuuluvad järgmised partiid:

<b>Partii number</b>	<b>Rakkude allikas</b> (BM või mPB)	<b>Koti ID</b>	<b>Dispersiooni kogus infundeerimiseks</b> (ml)	<b>Tugevus</b> ( $\times 10^6$ rakku/ml)	<b>Kokku CD34<sup>+</sup> rakke</b> ( $\times 10^6$ )	<b>Kõlblikkusaeg</b> (PP-KK-AAAA)

Kottide koguarv:

CD34<sup>+</sup> rakkude koguarv ( $\times 10^6$ ):

BM: luuüdi; mPB: mobiliseeritud perifeerne veri

## 5. RAVIMPREPARAADI ANNUS

**Tarnitud annus** (arvutatud rakkude kogumise ajal patsiendi kehamassi põhjal) on:  
\_\_\_\_\_  $\times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

Väikseim soovitatav Libmeldy annus on  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg.  
Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni  $30 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

**Infundeeritava annuse** määrab raviarst tarnitud CD34<sup>+</sup> rakkude koguarvu ja patsiendi raviäegse kehamassi põhjal, arvestades, et manustada tuleb iga koti kogu sisu.

Kui on vaja rohkem kui ühte Libmeldy kotti, tuleb enne infusiooni tagada, et preparaadi kogus infundeeritakse kooskõlas soovitatava **DMSO püürmääraga**, st kogu manustatava DMSO kogus peab olema < 1% patsiendi hinnangulisest plasmakogusest.

Seetõttu peab manustatava Libmeldy maksimaalne kogus olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmamahust.

## 6. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIDKE SEE DOKUMENT ALLES, ET SEE OLEKS LIBMELDY INFUSIOONI AJAL KÄTTESAADAV

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

## 7. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

HOIDMISE JA KASUTAMISE JUHISED

Hoida ja transportida külmutatult (< -130 °C). Hoidke infusioonikotti enne sulatamist ja manustamist metallist karbis. Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

Kõlblikkusaeg: 6 kuud < -130 °C juures. Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C).

## 8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravim sisaldab geneetilisel muundatud rakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele juhistele inimpäritolu biojätmete käitlemise kohta.

## 9. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

**10. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/20/1493/001

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: Teave patsiendile või hooldajale

### Libmeldy 2...10 × 10<sup>6</sup> rakku/ml infusioonidispersioon atidarsageenautotemtseel

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades kõigist võimalikest lapsel esinevatest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõigu 4 lõpp.

**Enne kui teie laps hakkab seda ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Teie lapse arst või meditsiiniõde annab patsiendi hoiatuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet teie lapsele Libmeldyga tehtava ravi kohta. Lugege seda hoolikalt ja järgige juhiseid.
- Kandke patsiendi hoiatuskaarti alati kaasas ja näidake seda iga kord arstile või meditsiiniõele, kui viite lapse tema juurde või kui teie laps läheb haiglasse.

#### Infolehe sisukord

1. Mis on Libmeldy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie lapsele antakse Libmeldyt
3. Kuidas Libmeldyt valmistatakse ja manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
  - Konditsioneeriva ravimi kõrvaltoimed
  - Libmeldy kõrvaltoimed
5. Kuidas Libmeldyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis on Libmeldy ja milleks seda kasutatakse

##### Mis on Libmeldy

Libmeldy on **geeniteraapia** ravim. Seda valmistatakse spetsiaalselt teie lapsele tema enda lüüdist või vererakkudest.

##### Milleks Libmeldyt kasutatakse

Libmeldyt kasutatakse metakromaatiliseks leukodüstroofiaks (MLD) nimetatava raske seisundi raviks:

- lastel, kellel on haiguse hilisinfantiilne või varajuveniilne vorm, kuid nähud või sümptomid pole veel avaldunud;
- lastel, kellel on haiguse hilisinfantiilne või varajuveniilne vorm koos ilmnunud sümptomitega, kuid sümptomid ei halvene kiiresti.

Metakromaatilise leukodüstroofiaga patsientidel on geeniviga, mistõttu neil ei teki ensüümi arüülsulfataas A (ARSA). See põhjustab *sulfatiidide* kogunemist ajju ja närvisüsteemi, mille tagajärjel närvisüsteem kahjustub, füüsilised ja hiljem ka vaimsed võimed hakkavad progresseeruvalt vähenema ning lõpuks saabub surm.

## Kuidas Libmeldy toimib?

Lapse luuüdist või verest kogutakse rakke, mida nimetatakse *tüvirakkudeks*. Seejärel muundatakse rakke laboris, et sisestada neisse toimiv geen ARSA tekitamiseks. Kui lapsele antakse selliselt modifitseeritud rakkudest koosnevat Libmeldyt, hakkavad need rakud tootma ARSA-t, mis lagundab sulfatiide lapse närvirakkudes ja teistes keharakkudes. See aeglustab eeldatavalt haiguse kulgu ja parandab lapse elukvaliteeti.

Libmeldyt manustatakse veeni tilgutamise teel (*veeniinfusioonina*). Lisateave ravi eel ja ajal toimuva kohta on lõigus 3 „Kuidas Libmeldyt manustatakse“.

Kui teil on küsimusi Libmeldy toime või selle kohta, miks see ravim teie lapsele määrati, pöörduge oma lapse arsti poole.

## 2. Mida on vaja teada enne Libmeldy andmist teie lapsele

### Lapsele ei tohi anda Libmeldyt:

- kui laps on selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline; kui arvate, et teie laps võib olla allergiline, küsige arstilt nõu;
- kui laps on varem saanud geeniravi oma tüvirakkudega;
- kui laps on allergiline enne Libmeldy ravi antavate ravimite mingi koostisosa suhtes või kui arst arvab, et lapsel võivad neist tekkida lubamatud kõrvaltoimed (vt lõik 3).

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Rakupõhiste ravimite, nt Libmeldy teavet tuleb säilitada haiglas 30 aastat. Teie lapse kohta säilitatakse tema nimi ja manustatud Libmeldy partii number.
- Libmeldyt valmistatakse teie lapse tüvirakkudest ja seda tohib manustada üksnes teie lapsele.

### Enne ravi Libmeldyga

- Enne otsust kasutada Libmeldyt veendub arst, et teie lapsel on metakromaatiline leukodüstroofia, ning hindab haiguse sümptomeid ja mõju. Esmase hindamise ajal ei pruugi lapsel haiguse füüsilisi nähte esineda.  
Kui lapse metakromaatiline leukodüstroofia on progresseerunud ja enne ravi algust süvenenud, võib arst konstateerida, et haigus on jõudnud „kiiresti progresseeruvasse faasi“. Sel juhul ei pruugi teie laps saada ravist kasu ja arst võib otsustada Libmeldyt mitte anda.
- Teie lapsele võidakse anda **mobiliseerivat** ja **konditsioneerivat** ravimit (vt lõikudes 3 ja 4 teavet nende ravimite ja võimalike kõrvaltoimete kohta).
- Tsentraalsed veenikateetrid on peenikesed voolikud, mille arst sisestab suurde veeni, et pääseda ligi lapse vereringele. Nendega seonduvad riskid on infektsioonid ja vereklompide teke. Arst ja õed jälgivad last tsentraalse veenikateetriga seotud komplikatsioonide suhtes.
- Enne lapsele manustamist testitakse Libmeldyt nakkuslike mikroobide suhtes. Väike infektsioonioht on olemas. Lapse arstid ja meditsiiniõed jälgivad last kogu infusiooni ajal infektsiooninähtude suhtes ja määravad vajadusel ravi.
- Arst kontrollib lapse kilpnääret. Kilpnääre asub kaelas ja toodab hormoone, mis aitavad organismil normaalselt funktsioneerida. Vajadusel jälgitakse kilpnääret ka pärast ravi.



## *Pärast ravi Libmeldyga*

- Pärast ravi võidakse paluda lapsel osaleda **järeluuringus** kuni 15 aastat, et paremini tundma õppida Libmeldy pikaajalist toimet.
- Kui teie laps vajab vereülekannet esimese 3 kuu jooksul pärast Libmeldy saamist, tuleb veretooteid kiiritada. See tähendab, et lümfotsüütideks nimetatavaid vere valgeliblesid on vähendatud, et minimeerida vereülekandereaktsiooni ohtu. Arst jälgib last igasuguse vereülekandereaktsiooni suhtes.
- Pärast Libmeldyga ravimist on teie lapse vererakkude arv teatud aja jooksul väike. See mõjutab infektsioonivastaseid vererakke neutrofiile, mida saab jälgida lihtsa vereanalüüsiga. Kui lapse neutrofiilide arv on 60 päeva pärast endiselt väike, võib seda nimetada „ebaõnnestunud siirdamiseks“. Sellisel juhul võib lapse arst otsustada lapsele tagasi kanda temalt eelnevalt kogutud päästerakud (vt lõik 3). Päästerakkudele ei ole lisatud toimivat ARSA geeni ja need ei tooda ARSA-ensüümi.
- Pärast konditsioneerivat ravi võib vereliistakute arv teie lapse veres olla väike. See tähendab, et lapse veri ei pruugi normaalselt hüübida ja tal võib pärast ravi esineda teatud aja jooksul kalduvus veritsemisele. Arst jälgib lapse vereliistakute arvu lihtsate vereanalüüsides ja määrab vajaduse korral ravi. See võib hõlmata vereliistakute ülekannet nende arvu suurendamiseks.
- Võib esineda ka metaboolset atsidoosi. See on seisund, mille korral vere happesisaldus suureneb. Sel võib olla mitmeid erinevaid põhjuseid ja seda esineb sagedamini metakromaatilise leukodüstroofiaga patsientidel. Metaboolse atsidoosi sümptomid on õhupuudustunne, kiire hingamine, iiveldus (halb enesetunne) ja oksendamine. Arst jälgib last metaboolse atsidoosi nähtude ja sümptomite suhtes.
- Uue geeni sisestamine tüvirakkudesse võib teoreetiliselt põhjustada verevähke (leukeemiat ja lümfoomi). Pärast ravi jälgib arst last leukeemia või lümfoomi nähtude suhtes.
- Kliiniliste uuringute ajal tekkisid mõnel patsiendil ARSA-vastased antikehad (vt Libmeldy kõrvaltoimed, lõik 4). Need kadusid iseenesest või pärast ravi kohandatud ravimitega. Arst jälgib lapse verd ARSA-vastaste antikehade suhtes ja määrab vajaduse korral ravi.
- Kui teie laps on saanud Libmeldyt, jälgitakse teda, tehes regulaarseid vereanalüüse. See hõlmab immunoglobuliinideks nimetatavate antikehade mõõtmist veres. Kui nende sisaldus on väike, võib laps vajada immunoglobuliini asendamist. Lapse arst arutab seda vajaduse korral teiega.
- Libmeldy valmistamisel kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) osi, mida on muundatud nii, et need ei saa põhjustada infektsiooni. Muundatud viirust kasutatakse ARSA geeni viimiseks lapse tüvirakkudesse. Kuigi see ravim ei tekita lapsel HIV-infektsiooni, võib Libmeldy olemasolu veres põhjustada valepositiivse tulemuse mõnes kaubanduslikus HIV-testis (nn PCR-testis), mis tuvastab Libmeldy valmistamisel kasutatud HIV osa. Kui teie lapse HIV-test osutub pärast Libmeldyga ravimist positiivseks, pöörduge lapse arsti või meditsiiniõe poole.
- Pärast Libmeldyga ravimist ei saa teie laps annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke. Põhjus on selles, et Libmeldy on geeniteraapia ravim.

## **Enne Libmeldy andmist lapsele teeb arst järgmist:**

- kontrollib lapse kopse, südant, neere, maksa ja vererõhku;
- otsib infektsiooninähte, et kõik infektsioonid enne Libmeldy andmist välja ravida;
- kontrollib last B-hepatiidi, C-hepatiidi, inimese T-rakkude lümfotroopse viiruse (HTLV), HIV või mükoplasmainfektsiooni suhtes;
- uurib, kas last on viimase 6 nädala jooksul vaksineeritud või seda plaanitakse teha lähikuudel.

### **Kui ravi Libmeldyga ei ole võimalik lõpule viia**

Enne Libmeldy manustamist antakse teie lapsele konditsioneerivat ravimit rakkude eemaldamiseks luuüdist.

Kui Libmeldyt ei saa manustada pärast konditsioneerivat ravi või kui modifitseeritud tüvirakud ei kohane lapse organismis (*ei siirdu*), võib arst otsustada infusiooni teel tagasi kanda lapsele temalt eelnevalt kogutud päästerakud (vt ka lõik 3, „Kuidas Libmeldyt manustatakse“). Päästerakkudele ei ole lisatud toimivat ARSA geeni ja need ei tooda ARSA-ensüümi. Lisateabe saamiseks võtke ühendust lapse arstiga.

### **Muud ravimid ja Libmeldy**

**Teatage arstile**, kui teie laps võtab või on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid.

- Laps ei tohi saada mingeid **HIV-ravimeid** vähemalt üks kuu enne mobiliseerivate ravimite saamist või luuüdiproovi võtmist kuni vähemalt 7 päeva pärast Libmeldy infusiooni (vt ka lõik 3, „Kuidas Libmeldyt valmistatakse ja manustatakse“).
- Lapsele ei tohi anda nn **elusvaktsiine** 6 nädala jooksul enne konditsioneeriva ravimi andmist Libmeldyga tehtava ravi ettevalmistamiseks ega pärast ravi, sest lapse immuunsüsteem (organismi kaitsesüsteem) on taastumas.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Libmeldy ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mobiliseerivad ja konditsioneerivad ravimid võivad siiski põhjustada peapööritust ja väsimust.

### **Libmeldy sisaldab naatriumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)**

Ravim sisaldab 35...560 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 2...28%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Kui teie laps ei ole varem kokku puutunud DMSO-ga (aine, mida kasutatakse külmutatud rakkude säilitamiseks), peab arst või õde jälgima last hoolikalt igasuguste reaktsioonide suhtes infusiooni ajal ja iga tund 3 tunni jooksul pärast infusiooni.

### **3. Kuidas Libmeldyt valmistatakse ja manustatakse**

Kuna Libmeldyt valmistatakse lapse enda tüvirakkudest, kogutakse tema luuüdi või verd ravimi valmistamiseks umbes 2 kuud enne ravi. Luuüdi võidakse võtta lapse puusaluu verest ja verd veenist. Lisateabe saamiseks pöörduge arsti poole.

#### **Kui tüvirakud kogutakse lapse luuüdist,**

- antakse lapsele lõõgastavaid ja valuvastaseid ravimeid või selliseid ravimeid, mis uimastavad lapse enne protseduuri. Arst kogub lapse luuüdi spetsiaalse süstla abil.

#### **Kui tüvirakud kogutakse lapse verest,**

- antakse lapsele esmalt mobiliseerivat ravimit vere tüvirakkude viimiseks luuüdist vereringesse.
- Seejärel kogutakse vere tüvirakke seadmega, mis eraldab vere komponendid (*afereesiseade*). Libmeldy valmistamiseks piisava hulga vere tüvirakkude kogumiseks võib kuluda rohkem kui 1 päev.

### **Luuüdist või verest kogutud tüvirakud jagatakse kaheks:**

- **varumaterjal**, mis külmutatakse ja hoiustatakse, et manustada see lapsele asendustüvirakkudena, kui Libmeldyt ei saa manustada või see ei toimi (vt lõik 2, „Kui ravi Libmeldyga ei ole võimalik lõpule viia“).
- **ravimaterjal**, millest valmistatakse Libmeldy, viies ARSA geeni toimiva koopia materjalis sisalduvatesse tüvirakkudesse.

### **Kuidas lapsele Libmeldyt antakse**

- Libmeldyt annavad lapsele seda tüüpi ravimi alase koolitusega arst kvalifitseeritud ravikeskuses.
- Arst veendub, et kõik Libmeldy infusioonikotid sisaldavad lapselt kogutud materjalist valmistatud ravimit.
- Ravi Libmeldyga on ühekordne. Seda ravimit ei manustata lapsele uuesti.

<b>Millal</b>	<b>Mis juhtub</b>	<b>Miks</b>
Umbes 2 kuud enne Libmeldy infusiooni	Kui Libmeldyt valmistatakse vere tüvirakkudest, antakse lapsele mobiliseerivat ravimit	Vere tüvirakkude viimiseks luuüdist vereringesse.
Umbes 2 kuud enne Libmeldy infusiooni	Võetakse verd või luuüdi	Libmeldy valmistamiseks ja vajadusel asendusrakkudeks.
5 ööpäeva enne Libmeldy infusiooni	Antakse haiglas 3...4 ööpäeva konditsioneerivat ravimit	Lapse luuüdi ettevalmistamiseks, hävitades luuüdis rakud, et asendada need Libmeldys olevate modifitseeritud rakkudega.
15...30 minutit enne Libmeldy infusiooni	Võidakse manustada ravimit nimega antihistamiin	See aitab vältida allergilist infusioonireaktsiooni.
Libmeldy infusiooni alustamine	Libmeldyt manustatakse veeni tilgutamise teel (veeniinfusioon). See toimub haiglas ja kestab umbes 30 minutit iga infusioonikoti kohta. Kottide arv on patsientidel erinev.	ARSA geeni sisaldavate tüvirakkude viimiseks lapse luuüdisse.
Pärast Libmeldy infusiooni	Laps jääb umbes 4...12 nädalaks haiglasse.	Laps taastub ja kontrollitakse, kas ravi toimib, ning talle antakse abi võimalike kõrvaltoimete korral, kuni arst leiab, et lapse lahkumine haiglast on ohutu.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõni kõrvaltoime on seotud konditsioneeriva ravimiga, mida kasutatakse lapse luuüdi ettevalmistamiseks raviks Libmeldyga.

Rääkige lapse arstiga kõrvaltoimetest, mis võivad tekkida seoses konditsioneeriva ravimiga. Võite lugeda ka selle ravimi pakendi infolehte.

## Konditsioneeriva ravimi kõrvaltoimed

➔ **Teatage kohe arstile või õele**, kui lapsel ilmneb pärast konditsioneeriva ravimi manustamist mõni järgmistest kõrvaltoimetest. Need ilmnevad tavaliselt esimestel päevadel kuni mõni nädal pärast konditsioneeriva ravimi manustamist, kuid võivad ilmneda ka palju hiljem.

### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)**

- vereproovid, mis näitavad valgeliblede vähesust kas palavikuta või koos palavikuga
- metaboolne atsidoos ehk seisund, mille korral hapete hulk veres on tõusnud
- põletik ning haavandid suus ja huultel
- oksendamine
- maksa suurenemine
- valu parempoolses ülakõhus roiete all, silmade või naha kollasus, kehamassi kiire suurenemine, käte, jalgade ja kõhu turse ning hingamisraskused. Need võivad viidata raskele maksaseisundile, mida nimetatakse *venooklusiivseks haiguseks*
- munasarjade talitluse kadumine või nõrgenemine

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)**

- ebanormaalne veritsemine või verevalumid tingituna vereliistakute vähesusest, mis vähendab vere hüübimisvõimet
- infektsioonid, mis võivad tekitada lapsel kuumatunnet (palavikutunnet), külmatunnet või higistamist
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- uriinieritusorganite (nt põie- ja kuseteede) infektsioon
- punaliblede vähesus (aneemia)
- liigne kehavedelik
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- unehäired
- peavalu
- ninaverejooks
- suu- ja kurguvalu
- kõhulahtisus
- veritsus seedetraktis
- iiveldus
- maksaensüümide (transaminaasid ja aminotransferaasid) sisalduse suurenemine vereanalüüsid
- nahasügelus
- seljavalu
- luuvalu
- vähenenud uriinieritus
- palavik
- positiivne Aspergilluse test (seenest põhjustatud kopsuhaigus)

## Libmeldy kõrvaltoimed

Libmeldy kasutamisel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)**

- positiivne ARSA-vastaste antikehade test. Antikehad on organismi looduslik kaitse kõige vastu, mida organism peab võõraks.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt lisa V) kaudu. Teatades aitate saada rohkem teavet ravimi ohutuse kohta.

### **5. Kuidas Libmeldyt säilitada**

See teave on ette nähtud ainult arstidele.

Kuna seda ravimit manustatakse haiglas, vastutab haigla ravimi õige säilitamise eest enne kasutamist ja kasutamise ajal, samuti selle nõuetekohase hävitamise eest.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja infusioonikotil.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikott on kahjustunud või lekib.

Säilitada temperatuuril < -130 °C kuni 6 kuud. Ärge sulatage ravimit enne, kui hakkate seda kasutama. Sulatatud ravimit tuleb hoida toatemperatuuril (20...25 °C) ning see tuleb ära kasutada 2 tunni jooksul. Mitte uuesti külmutada.

See ravim sisaldab inimese rakke, mida on geneetiliselt muundatud. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjalide käitlemise kohta.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Libmeldy sisaldab**

Libmeldy toimeaineks on patsiendi enda tüvirakud, mis sisaldavad ARSA geeni toimivaid koopiasid. Infusioonikott sisaldab  $2...10 \times 10^6$  rakku milliliitri kohta.

Teisteks koostisosadeks on rakkude külmsäilitamiseks kasutatav lahus ja naatriumkloriid (vt lõik 2, „Libmeldy sisaldab naatriumi“).

#### **Kuidas Libmeldy välja näeb ja pakendi sisu**

Libmeldy on selge või kergelt hägune värvitu kuni kollakas või roosa rakususpensioon, mida tarnitakse ühes või enamas läbipaistvas infusioonikotis, millest igaüks asub eraldi välispakendis ja metallist karbis.

Igale infusioonikotile ja metallist karbile trükitakse patsiendi nimi ja sünniaeg ning kodeeritud teave lapse identifitseerimiseks patsiendina.

#### **Müügiloa hoidja**

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

## **Tootja**

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

AGC Biologics S.p.A.  
Via Olgettina 58  
20132  
Milano  
Itaalia

## **Infoleht on viimati uuendatud**

## **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

## **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Enne Libmeldy manustamist on oluline läbi lugeda kogu protseduuri sisu.

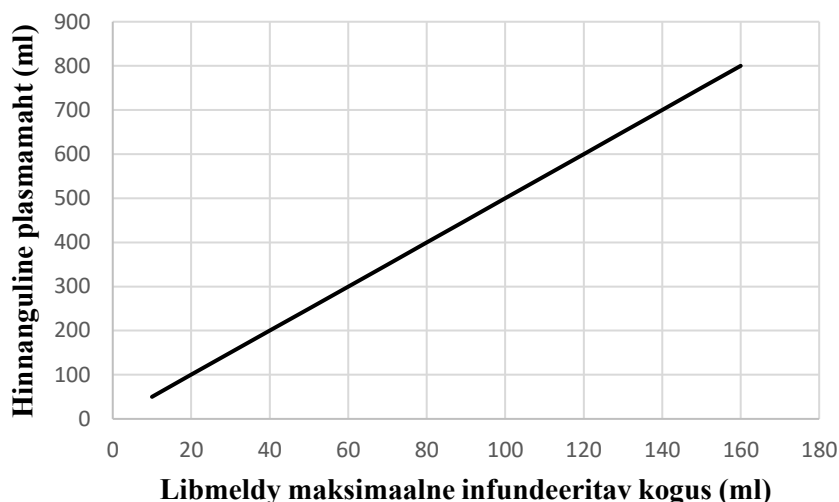
### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

- See ravim sisaldab inimese geneetiliselt muundatud vererakke. Libmeldyt käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku levikut.
- Libmeldyt tuleb säilitada temperatuuril <math>-130\text{ }^{\circ}\text{C}</math>, kuni koti sisu sulatatakse infusiooniks.

### Manustatava annuse kindlaksmääramine

- Infundeeritav annus ja vajalik Libmeldy infusioonikottide arv määratakse teabelehel näidatud CD34<sup>+</sup> rakkude koguarvu alusel („tarnitud annus“ arvutatuna patsiendi rakkude kogumisaegse kehamassi järgi). Manustatava Libmeldy annuse puhul tuleb arvestada ka patsiendi kehamassi ravi ajal ja asjaolu, et manustada tuleb kogu koti sisu.
- Infusioonikogus tuleb määrata täpselt, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi. Kui manustatavaks Libmeldy annuseks on vaja rohkem kui ühte infusioonikotti, tuleb enne infusiooni tagada, et manustatav ravimikogus vastab lubatavale DMSO kogusele, st manustatava DMSO kogus peab olema <math><1\%</math> patsiendi hinnangulisest plasmamahust. Seetõttu peab manustatava Libmeldy maksimaalne kogus olema <math><20\%</math> patsiendi hinnangulisest plasmamahust.
- Allpool esitatud graafik aitab määrata infundeeritava Libmeldy maksimaalse koguse patsiendi hinnangulise plasmamahu järgi.

**DMSO ohutuspiiri juhis: Libmeldy maksimaalne manustatav kogus peab olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmamahust.**



### Infusiooni ettevalmistamine

- Patsiendil võib vaja minna mitut infusioonikotti. Iga infusioonikott on välispakendis, mis on pakendatud metallist karp.
- Infusioonikotte tuleb hoida metallist karpides välispakendis vedela lämmastiku aurufaasis < -130 °C juures kuni sulatamise ja infundeerimiseni.
- Pidage arvet kõigi infusioonikottide üle ja veenduge teabelehe põhjal, et kõikides infusioonikottides oleva ravimi kõlblikkusaeg kehtib.
- Käepärast peab olema steriilne 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahus infusioonisüsteemi ettevalmistamiseks enne infusiooni ning infusioonikoti ja -süsteemi loputamiseks pärast infusiooni.

### Kontrollimine enne sulatamist

- Ärge võtke metallist karp krüokonteinerist välja ega sulatage Libmeldyt enne, kui patsient on infundeerimiseks valmis. Libmeldyt sisaldavate infusioonikottide sulatamise- ja infusiooniaega tuleb koordineerida. Määrake eelnevalt infusiooniaeg ja alustage sulatamist nii, et Libmeldy oleks ettevalmistatud, kui patsient on infusiooniks valmis.
- Avage metallist karp ja veenduge enne sulatamist, et välispakend ja infusioonikott on terved. Kui infusioonikott on kahjustunud, järgige kohalikke nõudeid inimpäritolu biojätmete käitlemise kohta ja võtke viivitamatult ühendust Orchard Therapeuticsiga.
- Enne Libmeldy sulatamist veenduge, et patsiendi isik vastab pakendi etiketil ja kaasasoleval teabelehel olevatele unikaalsetele patsiendiandmetele. Libmeldy on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Ärge sulatage ega infundeerige Libmeldyt, kui teave infusioonikotil oleval patsiendispetsiifilisel etiketil ei vasta konkreetsele patsiendile.

### Sulatamine

- Kui olete infusioonikoti ettevaatlikult metallist karbist välja võtnud, sulatage see kontrollitavas sulatusseadmes kinnises välispakendis 37 °C juures, kuni infusioonikotis pole enam jääd näha.
- Pärast sulatamise lõppu tuleb kott kohe sulatusseadmest välja võtta.
- Avage välispakend ettevaatlikult ja võtke välja infusioonikott, mida tuleb hoida kuni infusioonini toatemperatuuril (20...25 °C).
- Rakkude resuspendeerimiseks masseerige infusioonikotti õrnalt. Infusioonikoti sisu tuleb kontrollida võimalike nähtavate rakukogumite suhtes. Väikesed rakumaterjali klombid tuleb õrnalt käsitsi segades hajutada. Ärge raputage kotti.

- Infusioonikotti ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifuugida ja/või uues keskkonnas resuspendeerida ning sellest ei tohi proove võtta.
- Libmeldyt ei tohi kiiritada, sest see võib ravimi inaktiveerida.
- Kui patsiendi raviannuseks on määratud mitu infusioonikotti, tohib järgmise koti üles sulatada alles pärast kogu eelmise koti sisu infundeerimist.

### Manustamine

- Libmeldyt tuleb manustada veeniinfusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu vastavalt rakuteraapiaravimite manustamiseks ette nähtud standardprotseduuridele.
- Soovitav manustamiskomplekt koosneb 200 µm filtriga varustatud vereülekandesüsteemist.
- Ravimi maksimaalse elujõulisuse säilitamiseks tuleb iga kott infundeerida raskusjõu mõjul pärast ülessulatamist 2 tunni jooksul, võimalikud katkestused kaasa arvatud.
- Maksimaalne infusioonikiirus on 5 ml/kg/h ja iga koti sisu tuleb infundeerida ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Kui on vaja mitut Libmeldy infusioonikotti, tuleb infundeerida ühe tunni jooksul vaid üks kott.
- Patsiente, keda ei ole varem DMSO-ga ravitud, tuleb tähelepanelikult jälgida. Elulisi näitajaid (vererõhk, pulss ja hapnikuküllastatus) ja mis tahes sümptomite tekkimist tuleb jälgida kuni 3 tunni jooksul pärast infusiooni.
- Infusiooni lõpus loputage kogu infusioonikotti ja sellega ühendatud ülekandesüsteemi jäänud Libmeldy 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada patsiendile võimalikult suure hulga rakkude ülekande. Infusioonikogus tuleb määrata täpselt, arvestades patsiendi vanust ja kehamaassi.

### Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

- Libmeldy sisaldab inimese rakke, mida on geneetiliselt muundatud. Kasutamata jäänud ravimite või jäätmematerjali puhul tuleb järgida kohalikke nõudeid inimpäritolu jäätmete käitlemise kohta.
- Kõik Libmeldyga kokkupuutunud materjalid (tahked ja vedelad jäätmel) tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohhtlikud jäätmel vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjalide käitlemise kohta.

### Juhuslik kokkupuude

- Juhuslikku kokkupuudet Libmeldyga tuleb vältida. Kokkupuute korral tuleb järgida kohalike nõudeid inimpäritolu materjalide käitlemise kohta, mis käsitlevad saastunud naha pesemist ja saastunud riiete eemaldamist. Potentsiaalselt Libmeldyga kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.