

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Libmeldy 2-10 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Libmeldy (atidarszagén autotemcel) egy genetikailag módosított, autológ CD34⁺ sejtekkel dúsított sejtpopuláció, amely a humán arilszulfatáz-A (ARSA) gént expresszáló lentivírus-vektor segítségével ex vivo transzdukált haemopoeticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC) tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyes, Libmeldy-t tartalmazó betegspecifikus infúziós zsák atidarszagén autotemcelt tartalmaz genetikailag módosított autológ CD34⁺ sejtekkel dúsított sejtpopulációban kifejezett, a gyártási tételtől függő koncentrációban. A gyógyszer egy vagy több infúziós zsákban kerül kiszerezésre, amely zsákonként összesen 2-10 × 10⁶ sejt/ml koncentrációjú, életképes CD34⁺ sejtekkel dúsított, krioprezervatív oldatban szuszpendált sejtpopulációt tartalmaz sejtoldat formájában.

Minden egyes infúziós zsák 10–20 ml Libmeldy-t tartalmaz.

A gyógyszerre vonatkozó mennyiségi információk, beleértve a beadandó infúziós zsákok számát (lásd 6. pont) a szállításhoz használt kriotartály fedelének belsején található gyártási tétel adatlapján (Lot Information sheet, LIS) vannak feltüntetve.

Ismert hatású segédanyagok

3,5 mg nátriumot és 55 mg dimetil-szulfonoxidot (DMSO) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga, illetve rózsaszín diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Libmeldy a metachromasiés leukodystrophia kezelésére javallt, amely során az arilszulfatáz-A (ARSA) gén biállélikus mutációi miatt csökken az ARSA enzimaktivitása:

- a betegség késői csecsemőkorai vagy korai juvenilis formáiban szenvedő gyermekeknél, klinikai manifesztációk nélkül;
- A betegség korai juvenilis formájában szenvedő gyermekeknél, akiknél fennállnak a betegség korai

klinikai manifesztációi, még önállóan képesek járni és még nem kezdődött el esetükben a kognitív hanyatlás (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Libmeldy-t minősített ellátóhelyen a haemopoieticus őssejt-transzplantációs (HSCT) kezelésében jártas, és a gyógyszer beadásával és a betegek ellátásával kapcsolatos oktatásban részesült orvosnak kell beadnia.

Adagolás

A Libmeldy autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont), kizárólag egyszeri beadásra.

A Libmeldy dózisát a beteg testtömege alapján kell meghatározni közvetlenül az infúzió beadása előtt.

A kezelés egy vagy több infúziós zsákban található, életképes CD34⁺ sejteket tartalmazó diszperzió egyetlen infúzióban alkalmazott dózisából áll.

A Libmeldy legkisebb ajánlott dózisa 3×10^6 CD34⁺ sejt/testtömegkilogramm. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 30×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg adagolást alkalmaztak.

A Libmeldy maximális beadandó térfogata nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 20 %-át (lásd 4.4 és 6.6 pont).

A dóziszra vonatkozó további információért lásd a mellékelt gyártási tétel adatlapját (Lot Information sheet, LIS).

Perifériás vérből történő mobilizálás és aferezis

Az autológ CD34⁺ sejteket a mobilizált perifériás vérből nyerik ki. Az aferezis eljárás(ok)at perifériás vérmobilizálást követően végzik el.

A Libmeldy előállításához a betegnek legalább 8×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg mennyiséget kell tudni adnia annak fényében, hogy az optimális tartomány $20-30 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg..

A minimális CD34⁺ sejtmennyiség egy vagy több aferezis ciklussal is begyűjthető.

Ha a gyógyászati készítmény előállítását követően nem sikerült a Libmeldy minimális, 3×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg-os dózisát elérni, a beteg alávethető még egy további egy vagy két aferezis ciklust magában foglaló egyéb mobilizációs protokollnak a további gyártáshoz szükséges sejtek begyűjtése érdekében (lásd a *Mobilizáció és aferezis* című részt az 5.1 pontban).

Emellett mentő kezelésként szükség van legalább 2×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg koncentrációjú biztonsági tartalék gyűjtésére arra az esetre, ha a Libmeldy minősége sérülne a mieloablációs kondicionálás megkezdését követően vagy a Libmeldy infúzió előtt, az elsődleges kitapadás (engraftment) sikertelensége esetén, vagy ha a Libmeldy-vel történő kezelést követően tartós csontvelői aplázia alakul ki (lásd 4.4 pont).

Ezeket a sejteket a begyűjteni a betegtől, és a mieloablációs kondicionálást megelőzően az intézményi eljárásrend szerint fagyasztva kell őket tárolni. A biztonsági tartalékot képező sejteket vagy mobilizált perifériásvér-aferezissel vagy csontvelőgyűjtéssel lehet begyűjteni.

Perifériás vérmobilizálás

A betegeknek granulocita kolóniastimuláló faktor (G-CSF) segítségével, plerixafor mellett vagy anélkül végzett HSPC (haemopoieticus őssejt és progenitor sejt) mobilizációt követően aferezisen kell

átadniuk a gyógyászati készítmény előállításához szükséges CD34⁺ sejtek begyűjtése érdekében (a klinikai vizsgálatokban alkalmazott mobilizációs protokoll leírását lásd az 5.1 pontban).

Kezelés előtti kondicionálás

A mieloablatív kondicionálás megkezdése előtt a kezelőorvosnak meg kell győződnie arról, hogy az autológ HSPC génterápia alkalmazása klinikai szempontból megfelelő a beteg számára (lásd 4.4 pont).

A genetikailag módosított autológ CD34⁺ sejtek hatékony kitapasztalásának elősegítése érdekében a Libmeldy infúzió beadása előtt mieloablatív kondicionálásra van szükség (a klinikai vizsgálatokban alkalmazott mieloablatív protokoll leírását lásd az 5.1 pontban).

A kondicionáláshoz ajánlott gyógyszer a buszulfán.

A mieloablatív kondicionálás mindaddig nem kezdhető meg, amíg nem áll rendelkezésre a Libmeldy teljes dózisa a minősített ellátóhelyen tárolva, és amíg meg nem győződtek arról, hogy a biztonsági tartalék is rendelkezésre áll.

Kondicionáló kezelés mellett és a Libmeldy-kezelést megelőzően ajánlott a betegeket venoocclusiv májbetegség (VOD) és a hozzá társuló endothelialis szövődmények, vagyis a transzplantációval összefüggő thromboticus microangiopathia (TA-TMA) vagy az atípusos haemolyticus urémiás szindróma (aHUS) elleni profilaktikus kezelésben részesíteni a helyi iránymutatásoknak megfelelően.

Az alkalmazott mieloablatív kondicionáló kezelés függvényében a görcsrohamok elleni profilaxis is mérlegelendő. Fenitoin alkalmazása nem ajánlott, mivel az fokozhatja a buszulfán clearance-t.

A fertőzések megelőzése érdekében szintén mérlegelendő a fertőzés (bakteriális, gombás, vírus) elleni gyógyszerek profilaktikus és empirikus alkalmazása, különösen a kondicionálást követő neutropeniás időszak alatt. A leggyakoribb, újraaktiválódásra hajlamos vírusok rutinszerű monitorozása szintén ajánlott a helyi iránymutatásoknak megfelelően. A kórházi tartózkodás során fertőzések elleni védekezést célzó intézkedéseket és izolációs eljárásokat kell alkalmazni a helyi előírásoknak megfelelően.

Premedikáció

Intravénás klórfeniramin-tartalmú (0,25 mg/ttkg, maximális dózis 10 mg) vagy azzal egyenértékű gyógyszerrel történő premedikációt 15-30 perccel a Libmeldy infúzió előtt javasolt beadni az infúziós reakció kockázatának csökkentése érdekében.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Libmeldy-t nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

A Libmeldy-t nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A betegeket meg kell vizsgálni veseelégtelenség szempontjából annak ellenőrzésére, hogy az autológ HSPC génterápia alkalmazása megfelelő-e. Dózismódosítás nem szükséges.

Májelégtelenségben szenvedő betegek

A Libmeldy-t nem vizsgálták májelégtelenségben szenvedő betegeknél. A betegeket meg kell vizsgálni a májelégtelenség szempontjából, hogy biztosított-e az autológ HSPC génterápia megfelelő alkalmazása. Dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

A Libmeldy biztonságosságát és hatásosságát a betegség késői juvenilis formájában (vagyis jellemzően 7 éves kor után kialakuló) szenvedő betegeknél még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Libmeldy kizárólag intravénás infúzióként alkalmazható.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi sejteket tartalmaz. Ezért az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű és védőszemüveg viselése), hogy a készítmény kezelése során elkerüljék a fertőző betegségek esetleges átvitelét.

A Libmelyd előkészítésére, a véletlen expozícióra és a Libmelyd megsemmisítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúzió előkészítése

A beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Libmelyd infúziós zsák(ok)on és a kísérő dokumentációban feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal. A beadandó infúziós zsákok teljes számát a gyártási tétel adatlapján (LIS) szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell erősíteni (lásd 4.4 pont).

Az infúziós tasakok kiolvadási idejét és a Libmelyd infúzió beadásának idejét össze kell hangolni. Az infúzió kezdetének időpontját előzetesen meg kell határozni, és a feloldási időt úgy kell beállítani, hogy a Libmelyd akkor legyen elérhető az infúzióhoz, amikor a beteg épp készen áll. A sejtek életképességének fenntartása érdekében, amint a felolvadás teljes, a Libmelyd-t azonnal be kell adni. A beadást a felolvadást követő 2 órán belül be kell fejezni.

Alkalmazás

A készítményt intravénás infúzióban adják be, centrális vénás katéteren keresztül. Ha egynél több zsák Libmelyd-make them re van szükség, óránként csak egy zsák készítmény adható infúzióban. A zsákokat 5 ml/ttkg/óra sebességet nem meghaladó infúziós sebességgel kell beadni, körülbelül 30 perc alatt.

A beadáshoz 200 µm szűrőt is tartalmazó transzfúziós szerelék ajánlott (lásd 6.6 pont).

A Libmelyd előkészítésére, alkalmazására, véletlen expozíciója esetén alkalmazandó intézkedésekre és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Haemopoeticus őssejteket tartalmazó génterápiával történt korábbi kezelés.

Figyelembe kell venni a mobilizáló és mieloablatív készítményekre vonatkozó ellenjavallatokat.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Erre a gyógyszerre a sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni a készítmény lejárat dátumát követően.

Autológ alkalmazás

A Libmelyd kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. A Libmelyd-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén és a gyártási tétel adatlapján (LIS) feltüntetett adatok nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

A betegség gyorsan progrediáló szakasza

A Libmeldy kezelést még azt megelőzően kell elvégezni, hogy a betegség a gyorsan progresszív szakaszba lépne.

A kezelőorvosnak először fel kell mérnie a beteg Libmeldy kezelésre való alkalmasságát a teljes neurológiai vizsgálattal, a motoros funkciók vizsgálatával, illetve a neurokognitív vizsgálattal, ami a beteg életkorának megfelelő kell legyen.

A sejtglyjtési folyamat megkezdése előtt a kezelőorvosnak meg kell győződnie arról, hogy a beteg klinikai állapota nem romlott. Ezt követően, még a kondicionálás megkezdése előtt, a kezelőorvosnak arról is meg kell győződnie, hogy az autológ HSPC génterápia alkalmazása klinikai szempontból továbbra is megfelelő a beteg számára, és a Libmeldy-vel történő kezelés továbbra is javallott.

Mobilizáló és mieloablatív kondicionáló gyógyszerek

A mobilizáló és a mieloablatív kondicionáló gyógyszerekkel kapcsolatos figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket be kell tartani.

A centrális vénakatéterrel kapcsolatos szövődmények, beleértve a fertőzéseket és a thrombosis

A klinikai vizsgálatok során fertőzésekről számoltak be a centrális vénakatéter alkalmazásával összefüggésben, továbbá a centrális vénakatéterrel összefüggésben fennáll a thrombosis kockázata. A betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani a lehetséges fertőzések és a katéterrel kapcsolatos események szempontjából.

Fertőző ágens átvitele

Bár a Libmeldy-t megvizsgálják a sterilitás és a *Mycoplasma* jelenléte szempontjából, fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kockázata. Ezért a Libmeldy-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után monitorozniuk kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Virologiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

Mivel a Libmeldy gyártásához használt lentivirális vektor és a HIV kevés, rövid szakaszokban megegyező genetikai információval rendelkeznek, egyes HIV nukleinsav tesztek (NAT-ok) álpozitív eredményt adhatnak. Libmeldy-t kapott betegeknél nem szabad HIV-fertőzésre vonatkozó szűrést végezni PCR alapú teszttel.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A Libmeldy-vel kezelt betegek nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából. Ez az információ a betegfigyelmeztető kártyán is szerepel, amelyet a kezelést követően át kell adni a betegnek.

Túlérzékenységi és infúziós reakciók

A Libmeldy-ben található dimetil-szulfoxid (DMSO) miatt súlyos túlérzékenységi reakciók, köztük anafilaxia is kialakulhat. Azokat a betegeket, akik korábban még nem kaptak DMSO-t, szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az infúzió kezdete előtt, az infúzió alatt körülbelül tíz percenként, valamint az infúziót követően még további 3 órán keresztül óránként ellenőrizni kell a vitális jeleket (vényomás, szívfrekvencia, oxigénszaturáció) és bármilyen tünet megjelenését.

Ha több zsák Libmeldy-re van szükség, az infúzió előtt biztosítani kell, hogy az infúzióban beadandó gyógyszerterefogat megfeleljen a DMSO-ra vonatkozó ajánlott határértékkel, azaz a beadott DMSO teljes térfogata nem haladja a beteg becsült plazmatérfogatának 1%-át. Vagyis a Libmeldy maximális beadandó térfogata nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 20%-át (lásd 6.6 pont). Emellett, ha egynél több zsák Libmeldy-re van szükség, óránként csak egy zsák infúzió adható.

Sikertelen kitapadás (engraftment)

A klinikai vizsgálatok során a perifériás vérben mért neutrofilszám alapján egyetlen betegnél sem fordult elő sikertelen csontvelő-kitapadás. A neutrofil granulocyták sikertelen kitapadása egy rövid távú, de potenciálisan jelentős kockázat, amelynek meghatározása a következő: ha a Libmeldy infúzió beadását követő 60 napon belül nem sikerül elérni az 500 sejt/ μ l értéket meghaladó abszolút neutrofilszámot, illetve nem igazolható a csontvelő helyreállása (vagyis a csontvelő hypocellularis). A kitapadás sikertelensége esetén be kell adni a nem módosított tartalék össejteket a helyi előírásoknak megfelelően (lásd 4.2 pont).

Tartós cytopenia

A mieloablatív kondicionálást és a Libmeldy infúzió beadását követően néhány héten keresztül a betegeknél súlyos cytopenia léphet fel, beleértve a súlyos neutropeniát (amelynek meghatározása: <500 sejt/ μ l értékű abszolút neutrofilszám) és a tartós thrombocytopeniát is. Klinikai vizsgálatok során a buszulfánnal végzett kondicionálást követően a hematológiai állapot normalizálódását általában a Libmeldy infúzió beadásától számított negyedik-ötödik héten észlelték. A fagyasztott (kereskedelmi) készítménnyel végzett klinikai vizsgálatban a neutrofil kitapadás a génterápiát követően átlagosan 36,5 (31- 40) nappal következett be. Ezért az infúzió beadását követően a betegeket legalább 6 hétig ellenőrizni kell a cytopenia jelei és tünetei szempontjából.

A vörösvértesteket az orvos megítélése alapján kell ellenőrizni ezen sejtek kitapadásáig és normalizálódásáig. Kiegészítő vörösvértest- és vérlemezke-transzfúzió az orvos megítélése alapján és az intézményi gyakorlat szerint alkalmazható. Vérszegénységre utaló klinikai tünetek jelentkezésekor haladéktalanul mérlegelni kell a vérkép meghatározását, illetve más megfelelő vizsgálatok elvégzését. Ha a cytopenia a granulocyta-mobilizáló készítmények alkalmazása ellenére hat-hét héten túl is fennáll, be kell adni a nem módosított tartalék össejteket. Ha a cytopenia a nem módosított tartalék össejtek beadását követően továbbra is fennáll, mérlegelni kell az alternatív kezelési módszerek alkalmazását.

Késleltetett thrombocyta-kitapadás

A thrombocyták kitapadása a meghatározás szerint 3 egymást követő nap közül az első, amelyeken a vérlemezkeszám elérte vagy meghaladta a $20 \times 10^9/l$ értéket a Libmeldy infúzió beadását követő különböző napokon, amennyiben nem alkalmaztak vérlemezke-transzfúziót közvetlenül az értékelési időszak előtt és azt követően 7 napon keresztül (a génterápiát követően legfeljebb 60 napon belül). A klinikai fejlesztés során 35-ből 4 beteg (11,4 %) esetén számoltak be késleltetett thrombocyta-kitapadásról (medián: 73,5 nap, 65-109 nap között), amely nem járt együtt a vérzés gyakoriságának növekedésével. A szokásos ellátás/profilaxis részeként az integrált biztonságossági populációba bevont valamennyi beteg (N=29) kiegészítő vérlemezke-transzfúzióban részesült. A vérlemezkeszámot az orvos megítélése alapján kell ellenőrizni ezen sejtek kitapadásáig és normalizálódásáig. Kiegészítő vérlemezke-transzfúzió az orvos megítélése alapján és az intézményi gyakorlat szerint alkalmazható.

Metabolikus acidosis

A Libmeldy-kezelés előtt meg kell vizsgálni, fennáll-e renalis tubularis acidosis, illetve ezt mérlegelni kell a kondicionáló gyógyszer kockázatait és a génterápiás eljárás kockázatait mellett, amelyek hozzájárulhatnak a metabolikus acidosis kialakulásához. A kondicionálás alatt, valamint a metabolikus stressz fennállása idejéig ellenőrizni kell a sav-bázis egyensúlyt. A kezelőorvosnak mérlegelheti a nátrium-bikarbonát pótlás alkalmazását bármely egyéb szükséges kezelés mellett, és törekednie kell a metabolikus acidózishoz esetleg hozzájáruló, egyidejűleg fennálló mellékhatások megszüntetésére.

A pajzsmirigy ellenőrzése

A klinikai vizsgálatok során a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH), a szabad T4 (FT4, tiroxin) és a szabad T3 (FT3, trijód-trionin) szintjének átmeneti emelkedését figyelték meg egyes betegeknél. Mivel a pajzsmirigy betegségeit az adott betegség elfedheti, vagy kiválthatják az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek, a betegek pajzsmirigyműködését és a pajzsmirigy szerkezetét a Libmeldy

kezelés előtt ellenőrizni kell. A pajzsmirigyműködést és a pajzsmirigy szerkezetét emellett rövid ideig a kezelés után, illetve szükség esetén hosszabb távon is nyomon kell követni.

Az inszerciós onkogenezis kockázata

A Libmeldy kezelést követően elméletileg fennáll a leukaemia vagy a lymphoma kockázata. Abban az esetben, ha egy Libmeldy-vel kezelt betegnél leukaemiát vagy lymphomát észlelnek, vérmintákat kell venni integrációs célhely-elemzés céljából.

ARSA elleni antitestek

A klinikai fejlesztés során 5 betegnél számoltak be ARSA elleni antitestek (AAA) jelenlétéről. A titerértékek jellemzően alacsonyak voltak, és a probléma spontán módon vagy rituximab-kezelést követően megszűnt (lásd 4.8 pont). Ennek nem volt megfigyelhető hatása a klinikai hatásossági vagy biztonságossági kimenetelekre nézve.

Az AAA jelenlétének ellenőrzése ajánlott a kezelés előtt, a génterápiát követő 1. és 2. hónap között, majd a kezelést követően fél évvel, 1 évvel, 3 évvel, 5 évvel, 7 évvel, 9 évvel, 12 évvel és 15 évvel. Betegség kialakulása vagy jelentős betegségprogresszió esetén az AAA további ellenőrzése ajánlott.

Szerológiai vizsgálatok

A Libmeldy-t nem vizsgálták HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV, HCV vagy Mycoplasma fertőzésben szenvedő betegeknél.

A mobilizáció levétele előtt minden beteget tesztelni kell HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV és HCV vírusokra, valamint Mycoplasmára, hogy a sejtek forrásul szolgáló anyag biztosan elfogadható legyen a Libmeldy előállításához.

Retrovírus elleni gyógyszerek alkalmazása

A betegek a mobilizációt megelőzően legalább egy hónapon, valamint a Libmeldy infúzió beadását követően legalább 7 napon keresztül nem részesülhetnek retrovírus elleni gyógyszeres kezelésben (lásd 4.5 pont). Amennyiben a beteg HIV/HTLV vírusnak való kitettséget követően retrovírus elleni gyógyszert igényel, a Libmeldy kezelést el kell halasztani egészen a fertőzést követően 6 hónappal elvégzett western blot és vírusterhelés vizsgálat elvégzéséig.

A Libmeldy beadását követően

Az infúzió beadását követően a HSCP transzplantáció utáni betegellátásra vonatkozó szokásos eljárásokat kell követni.

Az immunglobulin G szintjét 5 g/l felett kell tartani az aferezis és kondicionálás miatt kialakuló súlyos hypogammaglobinémiával összefüggő esetleges késői (a kezelés után 100 napon túl kialakuló) fertőzések megelőzése érdekében.

A Libmeldy-infúzió beadását követő első 3 hónapban szükséges vérkészítményeket sugárkezelésnek kell alávetni.

Hosszú távú utánkövetés

A Libmeldy hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jobb megértése céljából a betegeket várhatóan be fogják vonni egy hosszú távú utánkövetési vizsgálatba.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer dózisonként 35–560 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által felnőtteknek ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2–28 %-ának felel meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Libmeldy jellegéből adódóan nem várható, hogy farmakokinetikai kölcsönhatásba lép más készítményekkel.

A betegek a mobilizációt megelőzően legalább egy hónapon, valamint a Libmeldy infúzió beadását követően legalább 7 napon keresztül nem részesülhetnek retrovírus elleni gyógyszeres kezelésben (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

A Libmeldy-kezelés alatt vagy azt követően történő, élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Elővigyázatossági intézkedésként az élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás nem ajánlott mieloablatív kondicionáló kezelés kezdete előtt legalább 6 hétig és a vérképzőrendszer kezelés utáni helyreállításig.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Mivel a Libmeldy nem felnőttek kezelésére szolgál, nem állnak rendelkezésre humán adatok a terhesség, illetve a szoptatás alatti alkalmazásról, valamint nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon sem.

A termékenységet illetően olvassa el a mieloablatív kondicionáló készítmény alkalmazási előírását. Megjegyzendő, hogy a kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a beteg szüleit/gondozóit a spermatogoniális őssejtek vagy a petefészekszövet fagyasztva tárolásának lehetőségeiről.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Libmeldy biztonságosságát 35 MLD-ben szenvedő betegnél értékelték.

Az integrált biztonságossági adatokban a követés medián időtartama 29, friss (vizsgálati) készítménnyel kezelt beteg bevonásával 4,51 év volt (tartomány: 0,64–8,85 év). Három beteg halt meg, és összesen 26 beteg maradt az utánkövetési szakaszban.

A követés medián időtartama a fagyasztott (kereskedelmi) készítménnyel kezelt 6 beteg esetében 0,87 év volt (tartomány: 0,0–1,47 év). Ezen betegek mindegyike részt vett az utánkövetési szakaszban (lásd 5.1 pont).

A kis betegpopulációra tekintettel az alábbi táblázatban szereplő mellékhatások nem nyújtanak teljes körű betekintést ezen események jellegébe és gyakoriságába.

A Libmeldy kezelést orvosi beavatkozások előzik meg, konkrétan a haemopoeticus őssejtek perifériás vérből plerixafor mellett vagy anélkül alkalmazott G-CSF-fel történő mobilizálást követő aferezis útján, valamint a mieloablatív kondicionálás (lehetőleg buszulfán alkalmazásával), amelyek mindegyike magában hordoz bizonyos kockázatokat. A Libmeldy-vel végzett kezelés biztonságosságának értékelése során a génterápiával kapcsolatos kockázatok mellett figyelembe kell venni a perifériás vér mobilizálásához, illetve a mieloablatív kondicionáláshoz alkalmazott készítmények biztonságossági profilját és a kísérőiratokban foglalt információkat is.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeren és a gyakoriságon alapul. A gyakorisági csoportok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$).

1. táblázat: A Libmeldy-nek tulajdonított mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Pozitív eredményű antitest teszt (ARSA elleni antitest)	

2. táblázat: Potenciálisan a mieloablatív kondicionálásnak tulajdonítható mellékhatások*

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Cytomegalovirus viremia, pneumonia, Staphylococcus fertőzés, húgyúti fertőzés, vírusfertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia, neutropenia	Anaemia, thrombocytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Metabolikus acidosis	Folyadéktúlerhelés
Pszichiátriai kórképek		Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Epistaxis, oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis, hányás	Ascites, hasmenés, gastrointestinalis vérzés, hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatomegalia, venoocclusiv májbetegség	Hypertransaminaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrhámlás
A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás, csontfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Oliguria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Ovarium elégtelenség	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT), emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint (GOT), pozitív Aspergillus teszt

* Az integrált adatbázisban található 29 olyan beteg alapján, akik buszulfánnal végzett mieloablatív kondicionáláson esett át.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

ARSA elleni antitestek jelenléte

A 35 beteg közül 5 betegnél kaptak pozitív eredményt a kezelést követő különböző időpontokban az ARSA elleni antitestek (AAA) tekintetében, illetve ezekben az esetekben jelentette a vizsgálatvezető eseményként a „pozitív eredményű antitest teszt / arilszulfatáz–A elleni antitestek jelenlétét”. Az antitest titer általában alacsony volt, és az esemény spontán módon vagy rövid rituximab kezelést követően megszűnt.

Egyetlen, pozitív AAA vizsgálati eredménnyel rendelkező betegnél sem figyeltek meg negatív hatásokat a kezelést követően a perifériás vér vagy csontvelő-celluláris alcsoportokban, valamint a gerincvelői folyadékban belül az ARSA aktivitásban.

A Libmeldy-vel kezelt betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell az AAA-k megjelenését (lásd 4.4 pont).

Perifériás vérből történő mobilizálás és aferezis

A klinikai vizsgálatok során haemopoeticus őssejteket gyűjtöttek be, vagy csontvelőgyűjtéssel vagy perifériás vér mobilizációjával. A csontvelőgyűjtés és a mobilizálás/aferezis biztonságossági profilja összhangban állt mindkét eljárás biztonságosságával és tolerálhatóságával, valamint a mobilizáló gyógyszerek (G-CSF és plerixafor) alkalmazási előírásaiban foglaltakkal.

A levett csontvelő-térfogatok tartományában nem jelentettek esetlegesen a csontvelőgyűjtésnek tulajdonítható súlyos mellékhatást (a medián térfogot 35,5 ml/ttkg volt; tartomány: 15,1–56,4 ml/ttkg). Az integrált biztonsági populációban (n=29) egy beteg tapasztalt csontfájdalmat, amelyet 2-es súlyosságú fokozatú nemkívánatos eseménynek tekintettek, és úgy vélték, hogy összefüggött ugyan a csontvelőgyűjtési eljárással, de nem a begyűjtött térfogattal.

Nem jelentettek olyan súlyos mellékhatásokat, amelyek esetlegesen a mobilizációnak és az aferezisnek tulajdoníthatók, és a mobilizáción átesett betegek körében egy esetben sem alakul ki olyan nemkívánatos esemény a kezelést megelőző szakaszban, amely a mobilizáló gyógyszernek lett volna tulajdonítható.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túlادagolás

A Libmeldy túlادagolására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatokból származó adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb hematológiai hatóanyagok, ATC kód: A16AB21.

Hatásmechanizmus

A Libmeldy egy *ex vivo* genetikailag módosított autológ CD34⁺ haemopoeticus őssejtekből és progenitor sejtekből (HSPC) álló génterápiás készítmény. Az autológ CD34⁺ HSPC-eket mobilizált perifériás vérből nyerik, és lentivírus-vektorral (ARSA LVV) módosítják, amely a humán ARSA komplementer dezoxiribonukleinsav (cDNS) egy vagy több kópiáját illeszti be a sejt génállományába, ezáltal a genetikailag módosított sejtek képesek lesznek a működőképes ARSA enzim expressziójára. Mieloablátív kondicionáló kezelés alkalmazását követően a betegnek beadott genetikailag módosított sejtek kitapadnak, és belőlük kialakul a működőképes haemopoeticus kompartment repopuláció. A beadott HSPC-k és/vagy mieloid elődsejtek egy alpopulációja képes a vér–agy gáton át bejutni az agyba, ahol képes megtapadni a központi idegrendszerben mint mikrogliá vagy perivascularis

makrofág, illetve a perifériás idegrendszerben mint endoneurális makrofág. Ezek a genetikailag módosított sejtek képesek működőképes ARSA enzim előállítására és szekréciójára, amelyet a környező sejtek egy keresztkorrekció néven ismert folyamat során felvesznek, és a káros szulfatid vegyületek lebontására, illetve azok felhalmozódásának megelőzésére használják. A beteg szervezetében a sikeres és stabil kitapadást követően a készítmény hatása várhatóan tartósan fennmarad.

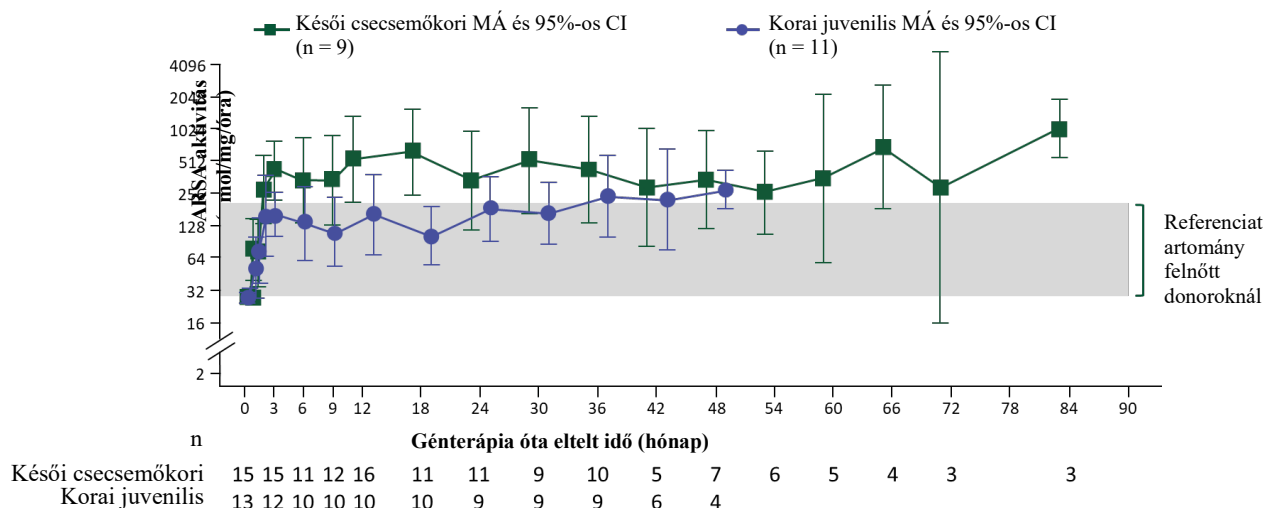
Farmakodinámiás hatások

A genetikailag módosított sejtek tartós és stabil perifériás kitapadását figyelték meg a Libmeldy kezelést követően 1 hónap elteltével minden értékelhető betegnél. A csontvelőből izolált CD34⁺ sejtekben az utánkövetési időszak során a vektor kópiák száma állandónak bizonyult. Ezek a biológiai eredmények azt mutatják, hogy a géncorrekción átesett sejtek kitapadása több leszármazási vonal tekintetében is tartós, ami elengedhetetlen az ARSA hosszú távú termeléséhez és az ennek eredményeképp kialakuló hosszú távú klinikai előnyhöz.

A kezelést követő 1. évben az LVV genomot hordozó, csontvelői eredetű sejt kolóniák aránya (%LV⁺) a teljes kezelt populációban 54,8 % volt (tartomány: 20,0 % – 100 %, [N=23]). Az LVV genomot hordozó, csontvelői eredetű sejt kolóniák aránya (%LV⁺) az 5. évben 45,0 % volt (tartomány: 18,0 % – 90,6 % [n=6, 4 késői csecsemőkorai és 2 korai juvenilis]), ami időben stabil kitapadásra utal a kezelt csoportban.

A kezelésen átesett minden MLD-s beteg esetén megfigyelték az ARSA aktivitásának helyreállítását a haemopoeticus rendszerben, amely során a perifériás vér mononukleáris sejteiben az ARSA szintje fokozatosan normalizálódott, a kezelést követő 3. hónapra érte el a normál referenciatartományt, és az utánkövetési időszak során végig stabilan a normál tartományon belül volt vagy meghaladta azt (lásd az 1. ábrát).

1. ábra Az ARSA aktivitás időbeli változása a PMBC sejtekben (mértani átlag és 95 %-os konfidenciaintervallumok), a betegség altípusa szerint (integrált hatásossági populáció; N=29)



Megjegyzés: A mennyiségi meghatározás alsó határértékénél (LLQ) kisebb értékek esetén az LLQ értéket imputálták. Az LLQ értéke 25,97 nmol/mg/óra. Az MÁ és a 95%-os CI értékek ott kerültek feltüntetésre, ahol rendelkezésre állt legalább 3, hiánytalan adatokkal rendelkező beteg. ARSA: arilszulfatáz-A; CI: konfidenciaintervallum; MÁ: mértani átlag; LLQ: a mennyiségi meghatározás alsó határértéke; PMBC: perifériás vér mononukleáris sejt.

Az ARSA aktivitását az agyban lezajló metabolikus korrekciót helyettesítő kompartment gyanánt a gerincvelői folyadékban is megmérték. A gerincvelői folyadékban az ARSA aktivitása minden értékelhető betegnél a kiinduláskor nem kimutatható szintről kimutatható szintre emelkedett a kezelést követő 6. hónapra, a kezelés után 1 évvel pedig elérte a referenciatartomány szintjét. Ezt követően a

helyreállt ARSA enzimaktivitás a központi idegrendszerben, stabilan a referenciatartományon belül maradt.

Klinikai hatásosság

A klinikai hatásosságot 29, korai kialakulású MLD-ben szenvedő, friss (nem fagyasztott) készítmény formájában Libmeldy-vel kezelt beteg integrált elemzése alapján állapították meg. Ezek az eredmények húsz (20), a regisztrációs vizsgálatban (201222. vizsgálat – nyílt elrendezésű, nem randomizált, egykarú klinikai biztonságossági és hatásossági vizsgálat) kezelt betegből származnak, amelyben a kezelés utáni utánkövetés medián időtartama 4,0 év volt (tartomány: 0,6 – 7,5 év) valamint kilenc (9) olyan betegből, akik 3 kiterjesztett hozzáférési program keretében kapták a kezelést, 1,5 év medián utánkövetés mellett (tartomány: 0,99 év – 2,72 év).

Az alábbiakban látható 9 beteg eredményeinek összefoglalása, akik a Libmeldy kereskedelmi (fagyasztott) formájával részesültek kezelésben egy további vizsgálat során (205756. sz. vizsgálat).

Az MLD betegség spektrum különböző klinikai formákban nyilvánulhat meg, elsősorban a beteg életkorától függően az első tünetek megjelenése idején. A Libmeldy klinikai fejlesztése során preszimptomatikus, késői csecsemőkori MLD-ben vagy korai juvenilis MLD-ben szenvedő betegeket vontak be, akik az ARSA gén biállélikus mutációival és ebből fakadóan csökkent ARSA enzimaktivitással rendelkeztek. A biállélikus mutációk, amelyek az ARSA enzimaktivitás csökkenéséhez vezetnek, olyan mutációk, amelyek részlegesen vagy teljes mértékben károsítják az ARSA enzimaktivitását, ezáltal a szulfatid vegyületek felhalmozódásához vezetnek. Az ARSA pszeudodeficiencia allélekkel kapcsolatosan leírt gyakori, semleges hatású mutációk nem tartoznak a biállélikus mutációk közé.

Betegek és a betegség jellemzői

Az MLD egyes formáit (változatok) a klinikai fejlesztés során az alábbi kritériumok megléte alapján határozták meg:

- Késői csecsemőkori forma: a tünetek jelentkezésekor az idősebb testvér(ek) életkora ≤ 30 hónap és/vagy 2 null (0) mutáns ARSA allél és/vagy elektroneurográfiai (ENG) vizsgálat során kimutatott perifériás neuropathia.
- Korai juvenilis forma: a tünetek jelentkezésekor a beteg vagy az idősebb testvér életkora 30 hónap és 7 év közötti és/vagy 1 null (0) és 1 maradvány aktivitást eredményező (reziduális, R) ARSA allél és/vagy ENG vizsgálat során kimutatott perifériás neuropathia.

A fenti meghatározásban a null (0) vagy a reziduális (R) allélek ismert vagy új mutációkra vonatkoznak.

A betegek tüneti státuszát az alábbiak szerint határozták meg:

- Preszimptomatikus szakasz: a klinikai vizsgálatokba történő bevonás időpontjában a késői csecsemőkori vagy korai juvenilis betegségformában szenvedő betegeknél nem álltak fenn neurológiai rendellenességek (a betegséggel kapcsolatos tünetek), a jelek nélküli vagy jeleket mutató betegség kimutatása műszeres vizsgálatokkal történt, mint elektroneurográfiai vizsgálat (ENG) és agyi mágnesrezonancia-képzés (MRI) útján való kimutathatósága mellett vagy anélkül.

A klinikai fejlesztési program során kezelt, késői csecsemőkori vagy korai juvenilis betegségformában szenvedő, preszimptomatikus betegek kiindulási jellemzőinek elemzése alapján a kezelés által nyújtott előnyök maximalizálása érdekében tovább pontosították a preszimptomatikus állapot meghatározását. Az elemzés eredményeit figyelembe véve a preszimptomatikus betegek Libmeldy-vel történő kezelését az alábbi esetekben kell mérlegelni:

- Késői csecsemőkori betegségformában szenvedő beteg esetén az önálló állásra vagy az önálló járásra való képesség hiánya vagy annak késleltetése, amelyhez a neurológia vizsgálat során feltárt rendellenes jelek társulnak.

- A betegség korai juvenilis formájában szenvedő beteg esetén a (neurológiai vizsgálat, a nagymotoros funkciók vizsgálata és/vagy az életkornak megfelelő neuropszichológiai vizsgálatok alapján igazolt) kognitív, motoros vagy viselkedési működési zavart vagy regressziót okozó betegség neurológiai jeleinek vagy tüneteinek hiánya.

• Korai tüneteket mutató: a klinikai vizsgálatokba történő bevonás időpontjában a késői csecsemőkori formában szenvedő betegek az alábbi 2 kritériumnak feleltek meg: intelligenciahányados (IQ) ≥ 70 , valamint az önállóan megtenni képes lépések száma ≥ 10 .

A motoros és kognitív funkciókra gyakorolt, klinikailag releváns előnyök elemzése alapján csak azoknál a betegeknél volt igazolható a hatásosság, akik még a kognitív hanyatlás kialakulása előtt részesültek kezelésben, amikor még képesek voltak önállóan járni.

Ezeket az eredményeket figyelembe véve a korai tüneteket mutató, késői csecsemőkori betegségformában szenvedő betegek Libmeldy-vel történő kezelését az alábbi esetekben kell mérlegelni:

- Ha a beteg képes önállóan járni, vagyis a beteg GMFC-MLD-pontszáma ≤ 1 , és
- Ha a betegnél még nem kezdődött meg a kognitív funkciók hanyatlása, vagyis a beteg IQ-ja ≥ 85 .

A klinikai vizsgálatokba történő bevonás időpontjában a korai kialakulású MLD-ben szenvedő 29 beteg közül 20 volt preszimptomatikus, 9 mutatott korai tüneteket, 16 betegnél diagnosztizáltak késői csecsemőkori MLD-t, 13 esetben pedig korai juvenilis MLD-t. A vizsgálatban részt vevő összes, késői csecsemőkori betegségformában szenvedő beteget és a korai juvenilis betegségformában szenvedő betegek közül néhányat azt követően azonosítottak, hogy egy idősebb testvérüknél kialakultak a tünetek és felállították az MLD diagnózisát esetükben, ami miatt a család egyéb tagjain is elvégezték a vizsgálatokat.

3. táblázat: A demográfiai jellemzők összefoglalása a génterápia idején megfigyelhető tüneti státusz, valamint a betegség altípusa szerint (ingerált hatásossági populáció)

	Preszimptomatikus betegek		Korai tüneteket mutató betegek	
	Késői csecsemőkori al csoport (N=15)	Korai juvenilis al csoport (N=5)	Késői csecsemőkori al csoport (N=1)	Korai juvenilis al csoport (N=8)
Nem, n (%)				
Nő	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Férfi	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Életkor a GT időpontjában (hónap)				
Medián	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Max.	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilizáció és aferezis

A klinikai fejlesztés során az összes (tíz) olyan beteg esetén, akiknél a sejtek forrásaként mobilizált perifériás vér alkalmazása – és a csontvelőgyűjtés mellőzése – mellett döntöttek, G-CSF-et alkalmaztak (10–12,5 µg/ttkg/nap) a CD34⁺ sejtek mobilizálása céljából az aferezis eljárást megelőzően. A G-CSF alkalmazásának 3. napjától kezdve naponta egyszer adtak be egy további mobilizálószeret, plerixafort (0,24 mg/ttkg, subcutan), ha ez a beteg perifériás vérében található fehérvérsejtek és CD34⁺ sejtek száma alapján klinikailag ajánlott volt. Amint a CD34⁺ sejtek száma elérte a megfelelő szintet, elvégezték az aferezist a szokásos eljárásoknak megfelelően.

Ha a Libmeldy előállításához és a tartalék transzplantátum biztosításához gyűjtött CD34⁺ sejtek száma nem érte el a célértéket egyetlen aferezis során, egy második aferezisre is sor került. A Libmeldy előállításához szükséges minimális CD34⁺ sejttszámot (8×10^6 sejt/ttkg) minden beteg esetében 1 mobilizációs ciklus alatt, valamint 1 vagy 2 aferezis során gyűjtötték be.

Kezelés előtti kondicionálás

A Libmeldy kezelést megelőzően az összes beteg buszulfánnal végzett szisztémás kondicionálásban részesült.

Tizenhárom beteg (45%) részesült szubmieloablatív kondicionáló kezelésben (SMAC), amelyben a meghatározás szerint a kumulatív AUC célértéke 67 200 µg*óra/l. Tizenhat beteg (55%) részesült mieloablatív kondicionáló kezelésben (MAC), amelyben a meghatározás szerint a kumulatív AUC célértéke 85 000 µg*óra/l.

Az SMAC kondicionáló kezelés esetén a betegek (a testtömegüknek megfelelően) összesen 14 dózis buszulfánt kaptak 6 óránként beadott 2 órás intravénás infúzió formájában a -4. és -1. nap között. A buszulfán plazmaszintjét sorozatos farmakokinetikai minták segítségével monitorozták, és 4800 µg*óra/l dózis AUC célértéknek (tartomány: 4200–5600 µg*óra/l) megfelelően módosították, ami 67 200 µg*óra/l várt teljes kumulatív AUC értéknek felel meg (tartomány: 58 800–78 400 µg*óra/l). Az átlagos, kumulatív AUC érték azoknál a betegeknél, akik SMAC kezelésben részesültek, a vártnál magasabb volt ugyan, de a céltartományban maradt (mérési átlag 71 923,53 [95%-os CI: 68 751,04 – 75 242,41]).

A MAC kondicionáló kezelés esetén a betegek a buszulfánt testfelületen alapuló adagolás szerint kapták az életkoruknak megfelelően (80 mg/m²/dózis ≤ 1 éves kor esetén; 120 mg/m²/dózis > 1 éves kor esetén), összesen 4 dózisban, amelyet 20–24 óránként adtak be 3 órás intravénás infúzió formájában a -4. naptól a -1. napig. A buszulfán plazmaszintjét sorozatos farmakokinetikai minták segítségével monitorozták, és 85 000 µg*óra/l megcélzott teljes kumulatív AUC célértéknek (tartomány: 76 500 – 93 500 µg*óra/l) megfelelően módosították.

A kondicionáló kezelés alapján végzett alcsoport-elemzések, vagyis a MAC és az SMAC kezelésben részesülő betegek összehasonlítása nem mutatott jelentős különbségeket a módosított sejtek kikapadásának szintjében, sem az ARSA enzim aktivitásában (az összes PBMC-ben és a csontvelői eredetű mononukleáris sejtekben). Emellett a két kezelési protokoll biztonságossági profilja hasonlóan bizonyult.

Ezért a kezelést megelőző kondicionálás tekintetében a kezelőorvos dönt a MAC vagy az SMAC protokoll alkalmazásáról, a beteg klinikai jellemzőinek, többek között – de nem kizárólag – az életkor, a májfunkció, a koraszülöttség és a thrombophilia figyelembevételével.

A klinikai fejlesztés során venooclusiv betegség (VOD) és az ezzel összefüggő endothel sérüléssel szövődmények profilaxisát írták elő az intézményi előírásoknak megfelelően urzodezoxikólsavval vagy defibrotiddal.

A Libmeldy beadása

A készítményt minden beteg (N=29) átlagosan (min.; max.) $10,81 \times 10^6$ (4,2; 25,9) CD34⁺ sejt/ttkg-os dózisban kapta intravénás infúzióban.

A hatásosságra vonatkozó integrált eredmények (N=29)

Az elsődleges hatásossági végpontok a következők voltak:

- A nagymotoros funkciók vizsgálata (GMFM): A kezelt betegeknél a GMFM összpontszám több mint 10 %-os javulása, összehasonlítva az életkor alapján párosított, kezeletlen, történeti kontroll MLD populáció GMFM pontszámaival (vagyis a TIGET természetes historikus [NHx] vizsgálati populációjával), amelyet a kezelést követő 2. évben értékelték (lásd a 4. táblázatot), valamint
- az ARSA aktivitás: A kezelést megelőző értékhez képest a reziduális ARSA aktivitás jelentős (≥ 2 SD) növekedése a perifériás vér mononukleáris sejteiben (PBMC) mérve a kezelést követő 2. évben (lásd: Farmakodinámiás hatások, 1. ábra és 5. táblázat).

A korai kialakulású MLD-ben szenvedő, az egyértelmű tünetek jelentkezése előtt kezelt betegek a mért GMFM összpontszámok (%) alapján normál motoros fejlődést, stabilizálódást vagy késleltetett fejlődést mutattak (lásd a 4. táblázatot).

A GMFM vizsgálatokor és a kezelés időpontjában aktuális életkor alapján korrigált ANCOVA modell alkalmazásával a preszimptomatikus, késői csecsemőkori betegségformában szenvedő betegek és az NHx vizsgálatból származó, kezeletlen, késői csecsemőkori betegségformában szenvedő betegek közötti átlagos eltérés a 2. évben 71,0 %, a 3. évben pedig 79,8 % volt. Ehhez hasonlóan a kezelt, preszimptomatikus, a betegség korai juvenilis formájában szenvedő betegek és az életkor alapján párosított, kezeletlen, a betegség korai juvenilis formájában szenvedő betegek közötti átlagos eltérés a 2. évben 52,4 %, a 3. évben pedig 74,9 % volt. A kezelések közötti eltérések a Libmeldy statisztikailag szignifikáns mértékű ($p \leq 0,008$) előnyét mutatják.

Statisztikailag ugyan nem szignifikáns, de egyértelmű különbség volt megfigyelhető a kezelt, korai tüneteket mutató, korai juvenilis betegségformában szenvedő betegek és az életkor alapján párosított, kezeletlen, korai juvenilis betegségformában szenvedő betegek GMFM összpontszáma között (28,7 % a 2. évben; $p=0,350$ és 43,9 % a 3. évben; $p=0,054$).

4. táblázat: A GMFM összpontszám (%) a 2. és a 3. évben preszimptomatikus és korai tüneteket mutató betegeknél (késői csecsemőkori és korai juvenilis alcsoport) az életkor alapján párosított, természetes kórlefolyásra vonatkozó historikus adatokkal összehasonlítva (integrált hatásossági populáció).

	Korrigált átlagos GMFM összpontszám		Az átlagos kezelési különbség a GMFM összpontszám tekintetében a kezelt betegek és életkor alapján párosított, kezeletlen anamnézisű betegek természetes kórlefolyással	
	Kezelt betegek	kezeletlen anamnézisű betegek természetes kórlefolyással		
Preszimptomatikus betegek	Késői csecsemőkori			
	2. év*	79,5% (n=10)	8,4% (n=8)	71,0% (95%-os CI: 60,4 – 81,7) ; p<0,001
	3. év	82,6% (n=9)	2,8% (n=9)	79,8% (95%-os CI: 66,2 – 93,3) ; p<0,001
	Korai juvenilis			
	2. év*	96,7% (n=4)	44,3% (n=8)	52,4% (95%-os CI: 25,1 – 79,6) ; p=0,008
	3. év	93,2% (n=4)	18,2% (n=9)	74,9% (95%-os CI: 50,8 – 99,1) ; p<0,001
Korai tüneteket mutató betegek	Korai juvenilis			
	2. év*	60,7% (n=6)	31,9% (n=10)	28,7% (95%-os CI: -14,1 – 71,5) ; p=0,350
	3. év	59,8% (n=6)	15,9% (n=10)	43,9% (95%-os CI: 9,2 – 78,5) ; p=0,054

* A nagymotoros funkciók mérése a kezelés után két évvel a regisztrációs klinikai vizsgálat egyik elsődleges végpontja volt. Megjegyzés: Kovariancia-elemzés a kezelés és az életkor szerint korrigálva. A p-értékek egy kétoldalú, 5 %-os hipotézisvizsgálatból származnak, ahol a nullhipotézis 10 %-os különbséget feltételezett. CI: konfidenciaintervallum; GMFM: nagymotoros funkciók mérése (Gross Motor Function Measure); MLD: metachromasiás leukodystrophia.

A nagymotoros funkciók romlását a betegség kialakulásától vizsgálták olyan, korai juvenilis betegségformában szenvedő betegeknél, akik a génterápia időpontjában korai tüneteket mutattak. A betegség kialakulása után négy évvel a kezelt csoportban 62,5 % volt azoknak a betegeknek a becsült aránya, akik túléltek, megmaradt a mozgásképességük és képesek voltak segítség nélkül ülni (GMFC-MLD 5. szint vagy magasabb), szemben a kezeletlen csoportban mért 26,3 %-kal, ami a betegség progressziójának késleltetését mutatja a Libmeldy-kezelést követően.

A PBMC-k ARSA aktivitásában a kezelés előtti értékhez viszonyítva statisztikailag szignifikáns mértékű növekedést figyeltek meg a kezelést követő 2. évben is mind a tünetmentes betegek (20,0-szoros növekedés; p<0,001), mind a korai tüneteket mutató betegek körében (4,2-szeres növekedés; p=0,004) (lásd az 5. táblázatot).

5. táblázat: A PMBC sejtekben mért ARSA aktivitás (geometriai átlag) a kiinduláskor és 2 évvel a kezelést követően preszimptomatikus és korai tüneteket mutató betegeknél (integrált hatásossági populáció).

	A PMBC sejtekben mért ARSA aktivitás mértani átlaga (%CVb)		Emelkedés mértéke a kiindulástól a 2. évig *
	Kiindulási érték	2. év	
Preszimptomatikus	26,923 (16,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95%-os CI: 9,0 – 44,0); p<0,001
Korai tüneteket mutató	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95%-os CI: 1,6 – 11,2); p=0,004

* Az arányok korrigált átlagértékben feltüntetve egy ismétléses méréses kevert modell alapján, amely az adatokat logaritmikus skálán veszi figyelembe, a vizit száma, a kiindulási érték, a kiindulási érték és a vizit interakciója, a betegség altípusa és a betegség altípusa és a vizit interakciója alapján korrigálva.

Az integrált hatásossági elemzés másodlagos hatékonysági végpontja a Libmeldy-vel végzett kezelés után neuropszichológiai vizsgálatokkal mért 55 feletti IQ-érték volt, ami a közepesen súlyos mentális retardáció küszöbértéke (DSM-IV). Az intelligenciahányados/fejlődési hányados (IQ/DQ) értékek, vagyis a kognitív és nyelvi képességek kiegészítik a GMFM mérésekből származó eredményeket, és további bizonyítékokkal szolgálnak arra, hogy a magas szintű kitapadás és az enzim rekonstitúció a kezelés releváns hatásaként jelenik meg a főbb tüneti kategóriák terén MLD-s betegeknél.

A késői csecsemőkori alcsoportban (egy kivételével az összes beteg preszimptomatikus volt a kezelés időpontjában) 15 kiértékelt beteg közül 12 mutatott viszonylag stabil IQ/DQ értékeket a normál tartományon belül (IQ/DQ pontszám $100 \pm SD = 15$) a teljes utánkövetési időszak alatt. E betegek közül 2 kivételével (egy preszimptomatikus és egy korai tüneteket mutató beteg) mindegyik a súlyos értelmi fogyatékoság küszöbértéke (IQ/DQ >55) felett maradt azokban a kronológiai életkorokban, amelyekben mind a 14 kezeletlen NHx beteg súlyos kognitív károsodást mutatott (azaz IQ/DQ értékük 55 alatt és 0-hoz közeli) volt.

A 10 túlélő, korai juvenilis betegségformában szenvedő beteg közül mind a 4 tünetmentes beteg esetén és a 6, korai tüneteket mutató beteg közül 4 esetén volt normális az IQ/DQ az utánkövetés alatt. Ezzel szemben azon 12 NHx beteg közül, akiknél végeztek neuropszichológiai vizsgálatot, 11 esetben mutattak ki az utánkövetés során súlyos kognitív károsodást.

Az integrált adatelemzés időpontjában, vagyis mediánértékben a kezelést követő 3,035 évnyi utánkövetést követően (tartomány: 0,99–7,51), a kezelt, késői csecsemőkori alcsoportba tartozó, a kezelés időpontjában egy kivételével preszimptomatikus 16 beteg közül egy beteg sem halálozott el (a teljes túlélés 100 %-os). Négy preszimptomatikus, késői csecsemőkori betegségformában szenvedő beteg volt életben a kezelés után 6 vagy több évvel, és 2 preszimptomatikus, késői csecsemőkori betegségformában szenvedő beteg volt életben 7 vagy több évvel a kezelés után. Ezzel összehasonlítva az NHx vizsgálatban a 19 kezeletlen, késő csecsemőkori betegségformában szenvedő beteg közül 12 (63,2 %) halt meg az elemzés idejére.

Hasonló teljes túlélést figyeltek meg a kezelt és a kezeletlen, korai juvenilis csoportokban, amelyeknél az utánkövetési idő mediánértéke 3,49 év volt (0,64–6,55 év). Az 5 preszimptomatikus, korai juvenilis betegségformában szenvedő beteg közül egy (20 %) halt meg cerebrális ischaemiás infarctus miatt, amelyet nem tartottak Libmeldy-vel összefüggő eseménynek. A korai tüneteket mutató, korai juvenilis betegségformában szenvedő 8 beteg közül 2 esetben (25,0 %) következett be elhalálozás, mindkét esetben a betegség progressziója miatt, amely nem hozható összefüggésbe a Libmeldy kezeléssel. Ehhez hasonlóan az NHx vizsgálatban az 12 kezeletlen, korai juvenilis betegségformában szenvedő beteg közül 3 (25 %) halálozott el az elemzés idejére.

Érzékenységi elemzést végeztek azon klinikai tényezők azonosítására, amelyek befolyással lehettek a Libmeldy kezelés által nyújtott előnyökre, valamint a kezelés ajánlott alkalmazásának optimalizálására. Az elemzés 4 sikertelen kezelést azonosított:

- Az egyik, késői csecsemőkori betegségformában szenvedő beteg esetén kialakultak a betegséggel kapcsolatos tünetek a szűrés és a Libmeldy beadása közötti időszakban, így a beteget tünetekkel rendelkezőnek tekintették a kezelés időpontjában. Ezen beteg esetén a kezelés után tapasztalt progresszió összevethető volt a kezeletlen NHx betegekével mind a kognitív, mind a motoros fejlődés tekintetében.

- Három, korai tüneteket mutató, korai juvenilis betegségformában szenvedő és Libmeldy-vel kezelt betegnél volt kimutatható a motoros és kognitív funkciók olyan mértékű romlása, ami összevethető volt a kezeletlen NHx betegek esetén tapasztaltakkal, és a betegség progressziója végül kettőjük esetében vezetett elhalálozáshoz. Ezen 3 beteg közül 2 esetén az IQ 85 alatti (82 és 58) volt a kezelés időpontjában. A 3 beteg közül 2 esetén következett be állapotromlás a szűrés és a kiindulási vizsgálatok (a kondicionáló protokoll megkezdése) között.

205756. sz. vizsgálat (fagyasztva tartósított kereskedelmi készítmény)

A 205756. számú vizsgálat egy nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat, amelynek célja a Libmeldy lefagyasztott (fagyasztva tartósított, kereskedelmi) formájának értékelése preszimptomatikus, késői csecsemőkori betegségformában, illetve preszimptomatikus és korai tüneteket mutató, korai juvenilis betegségformában szenvedő betegek kezelésében. A 205756. számú vizsgálatban az első 9 beteg esetén alkalmazott sejtdózis-tartomány ($10,45 - 30,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg) megközelíti a készítmény friss (vizsgálati) formájával kezelt betegek esetén alkalmazott tartományt ($4,2 - 25,9 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg).

Az adatgyűjtés lezárásakor 6 beteg részesült kezelésben (ebből 3 szenvedett késői csecsemőkori és 3 korai juvenilis betegségformában), akik mindegyike preszimptomatikus volt a kezelés időpontjában, utánkövetési idejük mediánértéke pedig 0,87 év volt a kezelést követően (tartomány: 0,0 – 1,47 év). A hatásosságra vonatkozó előzetes adatok alapján a kitapadás szintje, a vektor kópiaszám, valamint a PBMC-kben és a gerincevelői folyadékban mért ARSA aktivitás különböző időpontokban a génterápiát követően azonos tartományba esett, a Libmeldy friss formájával kezelt betegek integrált adatelemzése során megfigyeltekkel.

A biztonságosságra vonatkozó előzetes adatok alapján a Libmeldy-t jól tolerálták. A fagyasztott készítménnyel kapcsolatban megfigyelt biztonságossági profil a jelentett nemkívánatos események jellege, kialakulásának időpontja és gyakorisága szempontjából megegyezik a friss készítménnyel kezelt betegek esetén megállapított profillal.

Gyermekek és serdülők

A Libmeldy-t 7,6 hónap és 11,6 év közötti életkorú csecsemőknél és gyermekeknél vizsgálták. Az Európai Gyógyszerügynökség a metachromasiás leukodystrophiában szenvedő gyermekpopuláció késői juvenilis kialakulású betegségben szenvedő al csoportjánál (azaz a betegség kialakulásakor 7–17 év közötti MLD-s betegekénél) halasztást engedélyez a Libmeldy vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd a 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Libmeldy olyan génterápiás készítmény, amelyek *ex vivo* úton genetikailag módosított autológ sejteket tartalmaz. A Libmeldy természete miatt a hagyományos, a farmakokinetikai tulajdonságokra, felszívódásra, metabolizmusra és kiürülésre vonatkozó vizsgálatok nem alkalmazhatók. Ennek ellenére megvizsgálták a Libmeldy biodisztribúcióját, és kimutatták, hogyan oszlik el a készítmény haemopoeticus szövetekben és a célszervekben (beleértve az agyat is).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Libmeldy természete miatt nem alkalmazható a szokásos toxikológiai vizsgálat, és nem végeztek hagyományos mutagenitási, karcinogenitási, valamint a reprodukcióra és a fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat.

A Libmeldy farmakológiai, toxikológiai és genotoxikológiai tulajdonságait *in vitro* és *in vivo* értékelték. Integrációs célhely-elemzést végeztek (ISA) ARSA LVV-vel módosított egér Lin-csontvelősejteken és humán CD34⁺ sejteken az egerekbe történő transzplantációt megelőzően és az után, ami nem mutatott ki sem inszerció dúsulását a rákkal összefüggő géneken belül vagy azok közelében, sem klonális túlsúlyt. Egy, az ARSA LVV-hez közel álló prototípus lentivírus-vektor nem indukálta a módosított, vad típusú egér Lin-csontvelősejtek inszerció módosítás miatti *in vitro* transzformálódását és tartós növekedését. Cdkn2a-/egerekből származó Lin-csontvelősejtek – egy, a gamma-retrovírussal történő inszerció mutagenézis által kiváltott rákos megbetegedésre hajlamos törzs, amelybe ugyanazt a prototípus lentivírus-vektort transzplantáltak – nem mutattak genotoxikus hatást, amikor vad típusú egerekbe ültették be őket.

Toxicitási és onkogenitási (tumorigenitási) vizsgálatokat végeztek az MLD egérmodelljében. Nem igazolódott az ARSA túlexpressziójával kapcsolatos toxicitás, illetve az LVV integrációjával kapcsolatosan nem igazolódott a transzplantált sejtek rendellenes vagy malignus növekedése, illetve a haemopoeticus tumorok kialakulása. Humán HSPC-kben és ARSA transzgen egerekben az ARSA túlexpressziója nem gátolta a SUMF-1 szulfatáz-aktivátortól függő egyéb szulfatázok aktiválódását, nem befolyásolta a módosított sejtek proliferációs és differenciálódási képességét, illetve nem váltott ki toxicitást vagy funkcionális zavart ARSA transzgen egereknél.

További vizsgálatokban, ahol immundeficiens, mieloablatált egereknek adtak be ARSA LVV segítségével módosított humán CD34⁺ sejteket, nem figyeltek meg toxicitást, vektormobilizációt vagy a hím ivarmirigyek nem szándékolt génmódosulását.

Molekuláris vizsgálatokkal nem volt kimutatható replikáció-kompetens lentivírus (RCL).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dimetil-szulfoxid
nátrium-klorid
humán albumin

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 hónap

Kiolvasztást követően: legfeljebb 2 óra szobahőmérsékleten (20°C – 25°C)

6.4 Különleges tárolási előírások

Az infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban kell tárolni.

Annak biztosítása érdekében, hogy az életképes sejtek rendelkezésre álljanak a beteg számára, a Libmeldy infúziós zsákokat folyékony nitrogén gőzfázisában ($\leq -130^\circ\text{C}$) kell tárolni, és fagyasztott állapotban kell tartani, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre. A kiolvasztott gyógyszer nem fagyasztható újra.

A gyógyszer kiolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 ml-es etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsák(ok) két tüccsatlakozóval ellátva, egy külső EVA zsákba csomagolva és fémkazettába helyezve.

A Libmeldy szállítása a gyártás helyéről az ellátóhely tárolólétesítményéhez fagyasztva szállításhoz alkalmas tárolóban történik, amely egyetlen betegnek szánt több fémkazettát is tartalmazhat. Mindegyik fémkazetta egy Libmeldy infúziós zsákot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

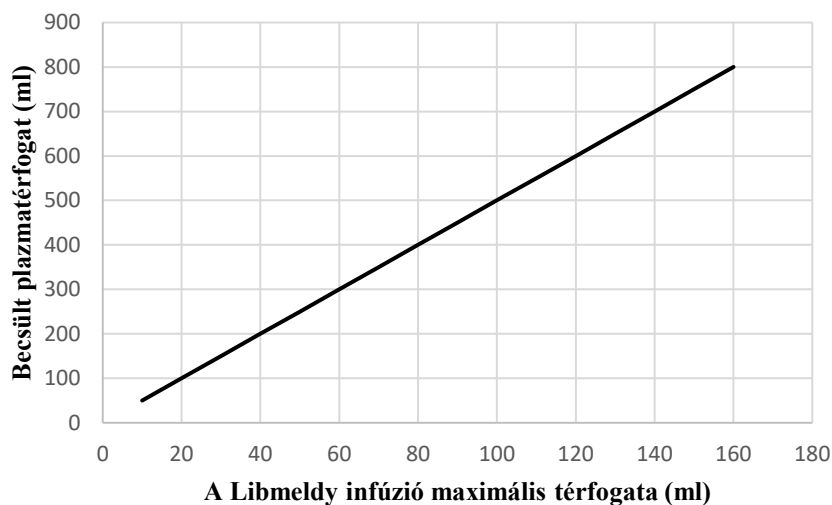
Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

- Ez a gyógyszer humán véresejteket tartalmaz. A Libmeldy-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédelem) a fertőző betegségek potenciális átadásának elkerülése érdekében.
- A Libmeldy-t folyamatosan -130°C fok alatti hőmérsékleten kell tartani a zsák tartalmának beadás céljából történő kiolvasztásáig.

Az alkalmazandó dózis meghatározása

- Figyelembe véve a 4.2 pontban megadott adagolási információkat, az infúzióban beadandó dózist és a felhasználandó infúziós zsákok számát a $\text{CD}34^{+}$ sejtek tételinformációs adatlapon feltüntetett teljes száma alapján kell meghatározni (vagyis a „teljes biztosított gyógyszerdózis” alapján, amelyet a beteg testtömege szerint számítanak ki a sejtek gyűjtésének időpontjában). A Libmeldy alkalmazandó dózisához emellett figyelembe kell venni a beteg testtömegét a kezelés időpontjában, valamint azt a tényt, hogy mindegyik felhasznált zsákot teljes egészében be kell adni.
- Körültekintéssel kell mérlegelni az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege fényében. Ha a Libmeldy alkalmazandó dózisa több mint egy zsák beadását jelenti, az infúzió előtt biztosítani kell, hogy az infúzióban beadandó gyógyszerterfogat összeegyeztethető a DMSO-ra vonatkozó ajánlott határértékkel, azaz hogy a beadott DMSO teljes térfogata nem haladja a beteg becsült plazmatérfogatának 1 %-át. Vagyis a Libmeldy maximális beadandó térfogata nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 20 %-át.
- Referenciaként lásd az alábbi grafikont a Libmeldy maximális térfogatának meghatározásához, ami egy adott betegnek a becsült plazmatérfogat alapján infúzióban beadható.

2. ábra: Útmutatás a DMSO biztonsági határértékével kapcsolatban: a Libmeldy maximális beadandó térfogata nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 20 %-át.



Előkészítés az alkalmazás előtt

- Egy beteghez több infúziós zsák is tartozhat. Mindegyik infúziós zsák egy külső zsákba van csomagolva, amely egy fémkazettában található.
- A becsomagolt infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban kell tárolni, folyékony nitrogén gőzfázisában, -130°C alatti hőmérsékleten a kiolvasztásig és az infúzió beadásáig.
- Minden infúziós zsákkal el kell számolni, és a tételinformációs adatlap alapján ellenőrizni kell, hogy mindegyik infúziós zsák a lejárat dátumon belül legyen.
- A szerelék infúzió előtti előkészítéséhez, valamint az infúziós zsák és a szerelék infúziót követő átöblítéséhez rendelkezésre kell állnia steril, 9 mg/ml-es (0,9 %-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatnak.

Ellenőrzés a kiolvasztás előtt

- Ne vegye ki a fémkazettát a fagyasztóból és ne olvassza ki a Libmeldy-t, amíg a beteg készen nem áll az infúzióra. A Libmeldy-t tartalmazó infúziós zsák(ok) kiolvasztását és az infúzió beadását időben össze kell hangolni. Az előre meghatározott infúzió beadási idejéhez igazítsa a kiolvasztás kezdetét úgy, hogy amikor a beteg készen áll az infúzió beadására, akkorra beadásra készen álljon az infúzió.
- Nyissa ki a fémkazettát és kiolvasztás előtt vegye szemügyre a külső csomagolózsákokat és az infúziós zsákokat, hogy nincs-e rajtuk sérülés. Ha az infúziós zsák sérült, kövesse az emberi eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi szabályokat, és azonnal vegye fel a kapcsolatot az Orchard Therapeutics vállalattal.
- A Libmeldy kiolvasztása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a csomagoláson található címkéken és a mellékelt tételinformációs adatlapon található egyedi betegadatokkal. A Libmeldy kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. Ne olvassza ki és ne alkalmazza a Libmeldy-t, ha az infúziós zsákon található betegspecifikus címkén található adatok nem azonosak az adott beteggel, akinek az infúziót be kívánja adni.

Kiolvasztás

- Miután óvatosan eltávolította az infúziós zsákokat a fémkazettából, olvassza ki azt – továbbra is a lezárt csomagolózsákban tartva – egy szabályozott kiolvasztást biztosító készülékben 37°C -on addig, amíg már nem látható jég az infúziós zsákban.
- A kiolvasztás befejezését követően a zsákokat azonnal el kell távolítani az olvasztást végző készülékből.

- A külső csomagolózsákot óvatosan kell felnyitni, majd ki kell venni belőle az infúziós zsákot, amelyet az infúzió beadásáig szobahőmérsékleten (20°C – 25°C) kell tárolni.
- Finoman nyomkodja át az infúziós zsákot, hogy a sejtek ismét szuszpenzióba kerüljenek. Vizsgálja meg az infúziós zsák tartalmát, hogy maradt-e benne szemmel látható sejtaggregátum. A sejtes anyag kisebb csomóinak óvatos kézi mozgatás hatására fel kell oldódniuk. Ne rázza fel a zsákot.
- Az infúziós zsákot az infúzió beadása előtt nem szabad megmosni, forgatni, nem szabad abból mintát venni, illetve nem szabad annak tartalmát új médiumban ismételten szuszpendálni.
- A Libmeldy nem vethető alá sugárzásnak, mivel a sugárzás a készítmény inaktivációját okozhatja.
- Ha a beteg kezeléséhez szükséges dózishoz több infúziós zsákot biztosítottak, a következő zsákot csak akkor szabad kiolvasztani, ha az előző zsák tartalmát már teljes mértékben beadták.

Alkalmazás

- A Libmeldy-t centrális vénás katéteren keresztül, intravénás infúzióban kell beadni a sejterápiás készítményekre vonatkozó, az alkalmazás helyén szokásos eljárások szerint.
- A beadáshoz javasolt szerelék egy 200 µm szűrővel ellátott transzfúziós szerelék.
- A készítmény életképességének megőrzése érdekében minden zsákot gravitációs infúzióval, a kiolvasztást követően 2 órán belül teljesen be kell adni, beleértve az infúzió közbeni esetleges szüneteket is.
- A maximális infúziós sebesség 5 ml/ttkg/óra, és az egyes zsákok tartalmát körülbelül 30 perc alatt kell beadni,
- Ha egynél több zacskó Libmeldy-re van szükség, óránként csak egy zsák készítmény adható be infúzióban.
- Azokat a betegeket, akik korábban még nem kaptak DMSO-t, szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az infúzió beadását követően a vitális jeleket (vérnyomás, szívfrekvencia és oxigénszaturáció), valamint az esetleges tünetek megjelenését 3 órán át figyelemmel kell kísérni.
- Az infúzió beadásának végén öblítse ki a zsákban és a hozzá csatlakoztatott szerelékben esetleg megmaradt Libmeldy-t 9 mg/ml-es (0,9 %-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal, így biztosítva, hogy a lehető legtöbb sejtet adja be a betegnek. Az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege alapján gondosan mérlegelni kell.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

- Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Libmedy-vel esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell dekontaminálni.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

- A fel nem használt gyógyszert és a Libmeldy-vel érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU1/20/1493/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milánó
Olaszország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milánó
Olaszország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A Libmeldy egyes tagállamokban való forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja megállapodik az illetékes állami hatósággal az oktatási és ellenőrzött terjesztési program tartalmát és formáját illetően.

Az oktatási és ellenőrzött terjesztési program célja, hogy információval szolgáljon a Libmeldy biztonságos használatáról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol a Libmeldy-t forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki majd várhatóan felírja vagy alkalmazza a Libmeldy-t, elérhesse vagy megkaphassa az alábbi oktató csomagot:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló tájékoztató csomag.

Az **orvosoknak szóló oktatóanyag**nak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató
- Kezelési és az alkalmazás módjára vonatkozó útmutató

• Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Arra vonatkozó figyelmeztetés, hogy a Libmeldy kezeléssel összefüggésben elméletileg fennáll az inszerciós mutagenézis esetleges kockázata, amely potenciálisan malignus betegség kialakulásához vezethet. Minden beteg esetén figyelemmel kell kísérni az onkogén transzformáció, a leukaemia vagy lymphoma jeleit és tüneteit; illetve a betegeket fel kell világosítani a leukaemia vagy lymphoma jeleiről és tüneteiről, valamint hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a tünetek bármelyikét tapasztalják.
- A késleltetett thrombocyta-kitapadásra vonatkozó figyelmeztetés és útmutatás annak kezelésére vonatkozóan
- Az ARSA elleni antitestek megjelenésére vonatkozó figyelmeztetés és útmutatás annak kezelésére vonatkozóan
- A sikertelen kitapadás (engraftment) potenciális kockázatára, valamint a betegek monitorozásának szükségességére vonatkozó figyelmeztetés
- A LongTERM-MLD vizsgálatra vonatkozó adatok, valamint arra vonatkozó információk, hogy mit foglal magában a vizsgálat
- Javaslatok a Libmeldy-vel kapcsolatosan a betegekkel és/vagy gondozóikkal megbeszélendő fontos szempontokra vonatkozóan:
 - A Libmeldy kezelés lehetséges kockázata

- Bármilyen malignus betegség, mint például a leukémia/limfóma, jelei, és mit kell tenni ezek esetén
- A betegnek és a szülőnek/gondozónak szóló útmutató
- Annak szükségessége, hogy a beteg magával hordja a betegkártyát és azt minden egészségügyi szakembernek megmutassa
- A rendszeres ellenőrzés és a hosszú távú utánkövetés fontossága.
- Elérhetőségek biztosítása minden feltételezett mellékhatás jelentéséhez, valamint a gyógyszer betegkártyán található gyártási számának feltüntetésére vonatkozó utasítás.

• **A készítmény kezelésére és az alkalmazás módjára vonatkozó, egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak** a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Utasítás arra vonatkozóan, hogy a Libmeldy-t haemopoeticus őssejt-transzplantációs (HSCT) kezelésben jártas, minősített ellátóhelyen kell beadni
- A Libmeldy kezelése vagy alkalmazása előtti óvintézkedésekre vonatkozó utasítások
- A Libmeldy érkeztetésére és tárolására vonatkozó utasítások
- A Libmeldy alkalmazás előtti ellenőrzésére vonatkozó utasítások
- A Libmeldy kiolvasztására vonatkozó utasítások
- Elérhetőségek biztosítása minden feltételezett mellékhatás jelentéséhez, valamint a gyógyszer betegkártyán található gyártási számának feltüntetésére vonatkozó utasítás

A betegeknek szóló tájékoztató csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

- A betegtájékoztató
- A betegeknek és szülőnek/gondozónak szóló útmutató
- Betegkártya.

• **A betegeknek és a szülőnek/gondozónak szóló útmutatónak** a következő főbb üzeneteket kell tartalmaznia:

- Figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy figyelemmel kell kísérni a betegnél a leukémia vagy limfóma tüneteit, valamint hogy bármilyen tünet megjelenése esetén azonnal fel kell venni a kapcsolatot a szakorvossal, mivel kis mértékben fennáll a betegknél a leukémia vagy limfóma kialakulásának kockázata. A szakorvos a rendszeres éves ellenőrzések alkalmával ellenőrizni fogja a beteg vérképét a leukémia vagy limfóma jelei szempontjából, és ezekre az ellenőrzésekre a kezelést követően is sor kerül.
- Utasítás arra vonatkozóan, hogy a betegnek vagy a szülőnek/gondozónak mindig magánál kell tartania a betegkártyát és minden, a beteget kezelő egészségügyi szakembert tájékoztatni kell arról, hogy a gyermek Libmeldy kezelésben részesült.
- Iránymutatás a rendszeres ellenőrzés fontosságáról, illetve annak fontosságáról, hogy bármilyen tünetet vagy aggályt jelezzenek a gyermek kezelőorvosa irányába.
- A LongTERM-MLD vizsgálatra és a vizsgálat céljára vonatkozó információk.
- Elérhetőségek biztosítása bármilyen, a betegnél tapasztalt mellékhatás vagy tünet jelentése céljából, valamint annak meghatározása, mit jelent, ha egy gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll (▼).

• **A betegkártyának** a következő főbb üzeneteket kell tartalmaznia:

- Nyilatkozatot arról, hogy a beteg Libmeldy kezelésben részesült, feltüntetve a gyógyszer gyártási számát és a kezelés időpontját a nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a fejlett terápiás gyógyszerek biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó iránymutatás (EMA/149995/2008) szerint.
- A kezelőorvos elérhetőségei
- Információk bizonyos kereskedelmi HIV-tesztek álpozitivitásának lehetőségére vonatkozóan a Libmeldy miatt.
- Nyilatkozat arról, hogy a beteg génterápiában részesült, így nem adhat vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket.

- A mellékhatások bejelentésére vonatkozó részletes információk, valamint a tény, hogy a Libmeldy fokozott felügyelet alatt áll ▼.
- Elérhetőségek, amelyeken az egészségügyi szakember további információkhoz juthat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Libmeldy forgalomba kerül, legyen olyan rendszer, amely a rutin kockázatcsökkentő intézkedéseknél magasabb szinten szabályozza a készítmény terjesztését. Az alábbi követelményeknek kell megfelelni, mielőtt a készítmény felírható, előállítható és felhasználható:

A Libmeldy kizárólag a forgalomba hozatali engedély jogosultja által minősített ellátóhelyeken lesz elérhető, így biztosítva a betegek sejtjeinek és az előállított készítmény nyomonkövethetőségét a kezelést végző kórház és a gyártás helye között. Az ellátóhelyek kiválasztása a nemzeti egészségügyi hatóságokkal együttműködésben történik, amennyiben megfelelő. Az egészségügyi szakemberek az ellátóhely minősítési eljárásának keretében képzésben részesülnek az orvosoknak szóló oktatóanyagok alapján.

•**Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A Libmeldy hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a késői csecsemőkori vagy korai juvenilis MLD-ben szenvedő gyermekeknél a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megegyezés szerinti protokoll alapján el kell végeznie egy nyilvántartás adatain alapuló prospektív vizsgálatot és be kell nyújtania annak eredményeit.</p>	<p>Az időközi jelentéseket a kockázatkezelési tervnek megfelelően kell benyújtani</p> <p>A végleges vizsgálati jelentés:</p> <p>2046. március</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FÉMKAZETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Libmeldy 2-10 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
atidarszagén autotemcel

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Autológ CD34⁺ sejtekkel dúsított sejtpopuláció, amely a humán arilszulfatáz-A (ARSA) gént expresszáló lentivírus-vektor segítségével ex vivo transzdukált haemopoeticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC) tartalmaz. Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dimetil-szulfoxidot, humán albumint és nátrium-kloridot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió.

10-20 ml

Lásd a beteghez tartozó, az infúziós zsákok számára és a zsákonkénti CD34⁺ sejt tartalomra vonatkozó tételinformációs adatlapot.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

Kiolvasztás utáni lejárat: 2 óra szobahőmérsékleten (20°C – 25°C)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve (-130°C alatt) tárolandó és szállítandó. Tartsa az infúziós zsákokat a fémkazettában, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és alkalmazásra. A külső csomagolózsákokat a kiolvasztás befejezéséig ne bontsa fel. Kiolvasztást követően ne fagyassza újra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1493/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
DIN (donáció azonosító):
COI (azonosítólánc) azonosító:
Gy.sz.:
Zsák azonosítószáma:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÓZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Libmeldy 2-10 x 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
atidarszagén autotemcel

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

HAutológ CD34⁺ sejtekkel dúsított sejtpopuláció, amely a humán arilszulfatáz-A (ARSA) gént expresszáló lentivírus-vektor segítségével ex vivo transzdukált haemopoeticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC) tartalmaz. Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dimetil-szulfoxidot, humán albumint és nátrium-kloridot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió.

10-20 ml

Lásd a beteghez tartozó, az infúziós zsákok számára és a zsákonkénti CD34⁺ sejttartalomra vonatkozó tételinformációs adatlapot.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

Kioldvasztás utáni lejáratidő: 2 óra szobahőmérsékleten (20°C – 25°C)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve (-130°C alatt) tárolandó és szállítandó. Tartsa az infúziós zsákokat a fémkazettában, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és alkalmazásra. A külső csomagolózsákokat a kiolvasztás befejezéséig ne bontsa fel. Kiolvasztást követően ne fagyassza újra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1493/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
DIN (donáció azonosító):
COI (azonosítólánc) azonosító:
Gy.sz.:
Zsák azonosítószáma:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Libmelyd $2-10 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
atidarszagén autotemcel
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
DIN (donáció azonosító):
COI (azonosítólánc) azonosító:
Gy.sz.:
Zsák azonosítószáma:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10-20 ml sejtdiszperzió zsákonként.

Lásd a beteghez tartozó, az infúziós zsákok számára és a zsákonkénti CD34⁺ sejttartalomra vonatkozó tételinformációs adatlapot.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

AZ EGY BETEGHEZ TARTOZÓ EGYES SZÁLLÍTMÁNYOKHOZ MELLÉKELT TÉTELINFORMÁCIÓS ADATLAPON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Libmeldy 2-10 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

HAutológ CD34⁺ sejtekkel dúsított sejtpopuláció, amely a humán arilszulfatáz-A (ARSA) gént expresszáló lentivírus-vektor segítségével ex vivo transzdukált haemopoeticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC) tartalmaz.

3. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA, ÉS A GYÓGYSZER ADAGJA

A BIZTOSÍTOTT TÉTEL(EK)RE VONATKOZÓ INFORMÁCIÓK

A következő tétel(ek) szerepel(nek) a szállítmányban:

Gyártási szám	Zsák azonosítószáma	Diszperziós infúzió térfogata (ml)	Hatáserősség (× 10 ⁶ sejt/ml)	CD34 ⁺ sejtek teljes száma (× 10 ⁶)	Lejáratási idő (ÉÉÉÉ-HHH- NN)

Zsákok teljes száma:

CD34⁺ sejtek teljes száma (× 10⁶)

A **biztosított adag** (a beteg sejtgyűjtés időpontjában mért testtömege alapján számítva):

_____ × 10⁶ CD34⁺ sejt/ttkg.

A Libmeldy beadandó legkisebb ajánlott adagja 3 × 10⁶ CD34⁺ sejt/ttkg.

A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 30 × 10⁶ CD34⁺ sejt/ttkg adagolást alkalmaztak.

Az **infúzióban alkalmazandó adagot** a kezelőorvosnak kell meghatározni a rendelkezésre álló CD34⁺ sejtek teljes száma és a beteg kezelés időpontjában mért testtömege alapján, figyelembe véve, hogy minden felhasznált zsákot teljes egészében be kell adni.

Ha több zsák Libmeldy-re van szükség, az infúzió előtt biztosítani kell, hogy az infúzióban beadandó gyógyszerterfogat megfeleljen a **DMSO-ra vonatkozó** ajánlott **határértékkel**, azaz hogy a beadott DMSO teljes térfogata nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 1 %-át.

A Libmeldy maximális beadandó térfogata tehát nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 20 %-át.

4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

ŐRIZZE MEG EZT A DOKUMENTUMOT, ÉS A LIBMELDY ALKALMAZÁSÁNAK ELŐKÉSZÍTÉSEKOR LEGYEN ELÉRHETŐ.

Kizárólag autológ alkalmazásra.

6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

TÁROLÁSI ÉS ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSOK

Mélyhűtve (-130°C alatt) tárolandó és szállítandó. Tartsa az infúziós zsákokat a fémkazettában, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és alkalmazásra. A külső csomagolózsákokat a kiolvasztás befejezéséig ne bontsa fel. Kiolvasztást követően ne fagyassza újra.

Felhasználhatósági időtartam: 6 hónap -130°C alatt tárolva.

Kiolvasztást követően a felhasználhatósági idő: 2 óra szobahőmérsékleten (20°C – 25°C).

7. LEJÁRATI IDŐ ÉS EGYÉB TÉTELSPECIFIKUS INFORMÁCIÓK

Az információ a fenti 3. pont táblázatában került feltüntetésre.

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán véresejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

SEC:

Keresztnév:

Vezetéknév:

Beteg születési ideje:

Testtömeg az első gyűjtéskor (kg):

DIN (donáció azonosító):

COI azonosítószám:

A gyártási tételre és a zsákazonosítóra vonatkozó információk a fenti 3. pont táblázatában kerültek feltüntetésre.

10. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1493/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Használati utasítás: Információk a beteg számára vagy a gondozó számára

Libmeldy 2-10 × 10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió atidarszagén autotemcel

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a gyermekénél előforduló bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermekének beadják ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Gyermeke kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegfigyelmeztető kártyát. Olvassa el a kártyát figyelmesen, és tartsa be a rajta található utasításokat.
- Mindig mutassa meg a betegfigyelmeztető kártyát a gyermeke orvosának vagy a gyermeke gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor gyermeke felkeresi őket, vagy ha gyermeke kórházba kerül.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a gyermek kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontot.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Libmeldy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Libmeldy gyermekénél való alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Libmeldy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
 - A kondicionáló gyógyszer lehetséges mellékhatásai
 - A Libmeldy mellékhatásai
5. Hogyan kell az Libmeldy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Libmeldy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Libmeldy?

A Libmeldy egy úgynevezett **génterápiás gyógyszer**. A gyógyszert kifejezetten az Ön gyermeke számára állítják elő, a gyermek saját vérsejtjeiből.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Libmeldy?

A Libmeldy-t egy súlyos állapot, az úgynevezett metakromáziás leukodisztrófia (MLD) kezelésére alkalmazzák:

- A betegség „késői csecsemőkori” vagy „korai fiatalkori” formáiban szenvedő gyermekeknél, akiknél még nem alakultak ki a betegség jelei vagy tünetei,
- a betegség „korai fiatalkori” formájában szenvedő gyermekeknél, akiknél a már megkezdődött a tünetek kialakulása, de akiknél a tünetek még nem rosszabbodnak gyors ütemben.

Az MLD-ben szenvedő betegeknél hibás az arilszulfatáz-A (ARSA) nevű enzim előállításához szükséges gén. Ez az agyban és az idegrendszerben a *szulfatidoknak* nevezett anyagok

felhalmozódásához vezet, ami károsítja az idegrendszert, a fizikai képességek, később pedig a mentális képességek fokozatos elvesztéséhez, majd halálhoz vezet.

Hogyan fejt ki hatását a Libmeldy?

Gyermeke véréből *össsejteket* gyűjtenek. Ezután laboratóriumban módosítják őket az ARSA előállításához egy működő gén beépítésével. Amikor gyermeke ilyen módosított sejtekből álló Libmeldy-t kap, a sejtek megkezdik az ARSA előállítását, ami alkalmas a szulfatidok lebontására az idegsejtekben és gyermeke más sejtjeiben. Ezzel várhatóan lelassul a betegség előrehaladása, és javul gyermeke életminősége.

A Libmeldy-t a vénába adott (*intravénás*) infúzió formájában alkalmazzák. Arra vonatkozóan, hogy mi történik a kezelés előtt és azt követően, további információkat talál a 3. pontban: „*Hogyan kell alkalmazni a Libmeldy-t?*”.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan fejt ki hatását a Libmeldy, vagy hogy miért írták fel ezt a gyógyszert gyermekének, beszélje meg gyermeke kezelőorvosával.

2. Tudnivalók a Libmeldy gyermekénél való alkalmazása előtt

Ne alkalmazza gyermekénél a Libmeldy-t:

- ha a gyermeke allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha úgy véli, hogy gyermeke allergiás lehet, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- ha gyermeke korábban részesült már a saját vér őssejtjeiből előállított génterápiás kezelésben.
- ha gyermeke allergiás azon gyógyszerek összetevőire, amelyeket gyermeke a Libmeldy kezelést megelőzően kapni fog, vagy ha orvosa szerint gyermekénél elfogadhatatlan mellékhatások alakulnának ki (lásd 3. pont).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Libmeldy gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A sejtalapú gyógyszerekre, mint például a Libmeldy-re vonatkozó információkat a kórházban 30 évig meg kell őrizni. A gyermekéről tárolt információ a neve és a kapott Libmeldy gyártási száma lesz.
- A Libmeldy-t a gyermeke saját őssejtjeiből állítják elő, és csak gyermekének adható.

A Libmeldy kezelés előtt

- A Libmeldy alkalmazására vonatkozó döntés meghozatala előtt gyermekének orvosi vizsgálaton kell átesnie, amely igazolja az MLD diagnózisát és megvizsgálja a gyermek betegségének tüneteit és hatásait. Előfordulhat, hogy a kiindulási vizsgálat időpontjában gyermeke a betegség semmilyen fizikai jelét nem mutatja.
Ha gyermeke MLD betegsége előrehaladt és súlyosbodott a kezelés megkezdése előtt, az orvos határozhat úgy, hogy a betegség a „gyorsan progrediáló szakaszába” lépett. Ha ez bekövetkezik, előfordulhat, hogy gyermekének nem származna előnye a kezelésből, és ezért gyermeke orvosa dönthet úgy, hogy nem alkalmazza gyermekénél a Libmeldy-t.
- Előfordulhat, hogy gyermeke úgynevezett **mobilizáló és kondicionáló gyógyszereket** kap (a gyógyszerekkel kapcsolatos további információkért, beleértve a lehetséges mellékhatásokat is, lásd a 3. és 4. pontot).
- A centrális vénakatóter egy vékony, rugalmas cső, amelyet az orvos egy nagy vénába vezet be annak érdekében, hogy hozzáférést biztosítson gyermeke véráramához. Ezen eszközök kockázatai

közé tartozik a fertőzés és a vérrögképződés. Az orvosok és a gondozását végző egészségügyi szakemberek nyomon fogják követni gyermekénél a centrális vénakatéterrel kapcsolatos szövődmények esetleges kialakulását.

- A Libmeldy-t megvizsgálják a fertőző mikroorganizmusok jelenléte szempontjából, mielőtt beadnák gyermekének. Kis mértékben fennáll a fertőzés kockázata. Gyermek orvosai és a gondozását végző egészségügyi szakemberek az infúzió során figyelemmel kísérik a fertőzés jeleit, és szükség esetén kezelést biztosítanak.
- A kezelőorvos ellenőrizni fogja gyermeke pajzsmirigyét. A pajzsmirigy a nyakban található, és a szervezet egészséges működéséhez fontos hormonokat termel. Amennyiben szükséges, a pajzsmirigyét a kezelést követően is ellenőrzik.

A Libmeldy kezelés után

- A kezelést követően előfordulhat, hogy felkéri gyermekét egy 15 évig tartó **utánkövető vizsgálatban** való részvételre a Libmeldy hosszú távú hatásainak jobb megértéséhez.
- Amennyiben gyermekénél a Libmeldy beadását követő első 3 hónapon belül vértömlesztésre van szükség, a vérkészítményeket besugárzásnak kell alávetni. Ez azt jelenti, hogy csökkentik a limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek számát a vértömlesztésre adott válaszreakció kockázatának minimalizálása érdekében. Az orvos figyelemmel fogja kísérni gyermekénél a vértömlesztésre adott esetleges reakció kialakulását.
- Gyermek vérsajtjeinek száma a Libmeldy-kezelést követően egy ideig alacsony lesz. Ez hatással van a fertőzésekkel szemben harcoló, neutrofileknek nevezett fehérvérsejtekre is, amelyek szintje egyszerű vérvizsgálattal mutatható ki. Ha gyermeke neutrofiljeinek száma 60 nap elteltével még mindig alacsony, azt „sikertelen kitapadásnak” nevezik. Ebben az esetben gyermek kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a korábban legyűjtött mentősejteket visszaadják gyermekének (lásd a 3. pontot). A mentősejtek nem tartalmazzák a működőképes ARSA gént, és nem termelik az ARSA enzimet.
- A kondicionáló gyógyszer beadása után gyermekénél alacsony lehet a vérlemezkék száma. Ez azt jelenti, hogy gyermeke vére esetleg nem képes a normális véralvadásra, és gyermeke a kezelés után még egy ideig hajlamos lehet vérzésre. A kezelőorvos egyszerű vérvizsgálattal ellenőrzi a gyermek vérlemezkeszámát, és szükség esetén kezelést alkalmaz, ami lehet például vérlemezke-átömlesztés, ami elősegíti a vérlemezkeszám emelkedését.
- Metabolikus acidózis is előfordulhat, amely során emelkedik a vér savassága. Ennek számos oka lehet, és ez az állapot gyakrabban fordul elő MLD-ben szenvedő betegeknél. A metabolikus acidózis tünetei többek között a légszomj, a gyors légzés, hányinger és hányás. A kezelőorvosa ellenőrizni fogja gyermekénél a metabolikus acidózis jeleit és tüneteit.
- Ha új gént építenek az őssejtekbe, az elméletileg vérrákot (leukémiát és limfómát) okozhat. A kezelés után a kezelőorvos ellenőrzi majd gyermekénél a leukémia vagy a limfóma esetleges jeleit.
- A klinikai vizsgálatok során néhány betegnél ARSA enzim elleni antitestek termelődtek (lásd a 4. pontban a Libmeldy mellékhatásainál). Ez megszűnt magától, vagy a megfelelő gyógyszerekkel történő kezelést követően. Gyermek kezelőorvosa ellenőrizni fogja a gyermek vérében ezen antitestek megjelenését, és szükség esetén megfelelően kezeli.
- Miután gyermeke Libmeldy-t kapott, rendszeres vérvizsgálat formájában ellenőrzik állapotát, amibe beletartozik az immunglobulinokként ismert antitestek szintjének mérése is. Ha ezek szintje alacsony, előfordulhat, hogy gyermekének immunglobulin-pótló kezelésre lesz szüksége. Amennyiben szükség van erre, gyermeke kezelőorvosa ezt megbeszéli majd Önnel.

- A Libmeldy-t a humán immundeficiencia vírus (HIV) egyes részeinek felhasználásával állítják elő, amelyeket úgy változtattak meg, hogy ne okozhassanak fertőzést. A módosított vírust arra használják, hogy beilleszték az ARSA gént gyermeke őssejtjeibe. Ugyan gyermeke nem kap HIV-fertőzést a gyógyszerből, a Libmeldy jelenléte a vérben álpozitív eredményeket okozhat egyes, kereskedelmi forgalomban kapható HIV-tesztek esetén (úgynevezett „PCR-alapú tesztek”), mivel ezen tesztek felismerik a Libmeldy előállításához használt vírust. Ha gyermeke HIV-vírus tesztje a Libmeldy-kezelést követően pozitívnak bizonyul, kérjük, forduljon gyermeke orvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- A Libmeldy-vel végzett kezelést követően a gyermek nem adhat majd vért, és nem lehet szerdonor, szövetdonor vagy sejtdonor, mivel a Libmeldy egy génterápiás készítmény.

A Libmeldy gyermekének történő beadása előtt az orvos:

- Megvizsgálja gyermeke tüdejét, szívét, veséjét, máját és vérnyomását.
- Ellenőrzi az esetleges fertőzések jeleit; a Libmeldy gyermekének történő beadása előtt minden fertőzést kezelnek.
- Ellenőrzi a hepatitisz B, hepatitisz C, a humán T-sejtes limfotróp vírus (HTLV), a HIV vagy a mikoplazma-fertőzés esetleges meglétét.
- Ellenőrzi, hogy részesült-e gyermeke oltásban az elmúlt 6 hétben, vagy terveznek-e gyermekének oltást beadni az elkövetkező néhány hónap során.

Amikor a Libmeldy-kezelés nem fejezhető be

A Libmeldy beadása előtt gyermeke kondicionáló gyógyszert kap, hogy eltávolítsák a csontvelő sejtjeit.

Ha a Libmeldy beadása nem lehetséges, miután a gyermeke megkapta a kondicionáló gyógyszert, vagy ha a módosított őssejtek nem tapadnak ki gyermeke szervezetében, az orvos dönthet úgy, hogy a korábban begyűjtött mentősejteket infúzióban visszaadják gyermekének (lásd még a 3. pontot: „*Hogyan kell alkalmazni a Libmeldy-t?*”). A mentősejtek nem tartalmazzák a működő ARSA gént, és nem termelik az ARSA enzimet. További információkért kérjük, forduljon gyermeke orvosához.

Egyéb gyógyszerek és a Libmeldy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Gyermeke nem szedhet **HIV-fertőzés elleni gyógyszereket** a mobilizáló gyógyszerek alkalmazása előtt legalább egy hónapig, valamint a Libmeldy infúziót követően legalább 7 napig (lásd még a 3. pontot: „*Hogyan állítják elő és hogyan kell alkalmazni a Libmeldy-t?*”).
- Gyermeke a Libmeldy kezelést előkészítő kondicionáló gyógyszerek alkalmazását megelőzően 6 hétig, valamint a kezelés után gyermeke immunrendszerének (a szervezet védekezőrendszerének) helyreállásáig nem kaphat **élő oltóanyagot** tartalmazó oltást.

A Libmeldy nátriumot és dimetil-szulfonoxidot (DMSO) tartalmaz

Ez a gyógyszer adagonként 35-560 mg nátriumot tartalmaz (a nátrium a konyhasó fő alkotóeleme). Ez a felnőttek számára ajánlott, étkezéssel bevitt napi maximális nátriummennyiség 2–28 %-ának felel meg.

Ha gyermeke korábban nem érintkezett DMSO-val (a fagyasztott sejtek tartósításához használt anyag), az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek gondosan figyelemmel kell kísérnie gyermekét az infúzió során fellépő esetleges reakciók szempontjából az infúzió időtartama alatt és az infúzió beadása után 3 órán keresztül óránként.

3. Hogyan kell alkalmazni a Libmeldy-t?

Mivel a Libmeldy-t gyermeke saját őssejtjeiből állítják elő, a készítmény előállításához a kezelés előtt körülbelül 2 hónappal egy vénából begyűjtik gyermeke vérének.

- Gyermeke először mobilizáló gyógyszert kap, amelynek hatására az őssejtek a csontvelőből a véráramba kerülnek.
- A vér eredetű őssejtek aztán a vér alkotóinak elkülönítésére szolgáló készülék (*aferezis készülék*) segítségével gyűjthetők be. Előfordulhat, hogy a Libmeldy előállításához elegendő vér eredetű őssejtek begyűjtése 1 napnál több ideig tart.

A vérből begyűjtött őssejteket az alábbiak szerint osztják el:

- A **kezeléshez használt minta**, amelyet továbbítanak a Libmeldy előállításához úgy, hogy a mintában található őssejtekbe beültetik az ARSA gén egy működőképes változatát.
- **Tartalék minta**, amelyet lefagyasztanak és tárolnak, hogy beadásával pótolhassák gyermeke őssejtjeit, amennyiben a Libmeldy nem alkalmazható vagy nem hat (lásd a 2. pontban az „Amikor a Libmeldy-kezelés nem fejezhető be” c. részt). Fontos megjegyezni, hogy a tartalék mintához használt sejtek gyermeke csontvelőjéből is begyűjthetők. Ebben az esetben, gyermeke olyan gyógyszereket kap, amelyek segítenek az ellazulásban, a fájdalom megelőzésében vagy altató hatásúak. Az orvos, egy speciális fecskendő segítségével gyűjti be gyermeke csontvelőjét.

Hogy adják be gyermekének a Libmeldy-t?

- A Libmeldy-t minősített ellátóhelyen, az ilyen típusú gyógyszerek alkalmazására képzett orvosok adják be gyermekének.
- Az orvosok ellenőrizni fogják, hogy a beadandó Libmeldy infúziós zsákokat, és meggyőződnek arról, hogy az Ön gyermeke mintájából állították elő azokat.
- A Libmeldy egyszeri kezelés. Gyermeke nem fogja újabb alkalommal kapni a gyógyszert.

Mikor?	Mi történik?	Miért?
Körülbelül 2 hónappal a Libmeldy-infúzió beadása előtt	Mobilizáló gyógyszert alkalmaznak.	A vér eredetű őssejtek gyermeke csontvelőjéből a véráramába történő belépéshez.
Körülbelül 2 hónappal a Libmeldy-infúzió beadása előtt	Vért gyűjtenek	A Libmeldy előállítására és szükség esetén őssejt-pótlásra.
5 nappal a Libmeldy-infúzió beadása előtt	3–4 napon keresztül alkalmaznak kondicionáló gyógyszert, kórházban.	Gyermeke csontvelőjének kezelésre való előkészítéséhez: elpusztítják a csontvelőben található sejteket, hogy azok helyét a Libmeldy-ben található módosított őssejtek elfoglalhassák.
15–30 perccel Libmeldy-infúzió beadása előtt	Előfordulhat, hogy egy antihisztaminnak nevezett gyógyszert alkalmaznak	Az infúzió által kiváltott allergiás reakciók megelőzésére.
A Libmeldy-kezelés kezdete	A Libmeldy-t vénás infúzió formájában adják be. Erre kórházban kerül sor, és minden egyes infúziós zsák beadása körülbelül 30 percet vesz igénybe. A zsákok száma betegenként változó.	Az ARSA gént tartalmazó őssejtek bejuttatása gyermeke csontvelőjébe.
A Libmeldy-kezelés beadása után	Gyermeke körülbelül 4–12 hétig marad a kórházban.	A felépülés és megfigyelés annak ellenőrzésére, hogy a kezelése hatásos-e, valamint az

		esetleges mellékhatások jelentkezése esetén azok kezelése, amíg az orvos meg nem győződik arról, hogy gyermeke biztonságosan elhagyhatja a kórházat.
--	--	--

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások a gyermeke csontvelőjének a Libmeldy kezelésre való előkészítéséhez használt kondicionáló gyógyszerrel kapcsolatosak.

A kondicionáló gyógyszer mellékhatásait beszélje meg gyermeke kezelőorvosával. Olvassa el az adott gyógyszer betegtájékoztatóját is.

A kondicionáló gyógyszer mellékhatásai

➔ A kondicionáló gyógyszer beadását követően **azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyermeke gondozását végző egészségügyi szakembert**, ha gyermekénél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik. Ez általában a kondicionáló gyógyszer beadása utáni első néhány nap és néhány hét között következik be, de jóval később is kialakulhat.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)

- a vérvizsgálatok során alacsony fehérvérsejtszám, lázzal vagy anélkül
- metabolikus acidózis, ami olyan betegség, amely során emelkedik a vér savszintje
- a száj és az ajkak gyulladása és kisebbedése
- hányás
- májmegnagyobbodás
- fájdalom a has jobb felső részén, a szemek vagy a bőr besárgulása, a karok, a lábak vagy a has duzzanata, valamint légzési nehézségek. Ezek súlyos májbetegség, az úgynevezett *venookkluzív májbetegség* tünetei lehetnek.
- a petefészek-működés elvesztése vagy csökkenése

Gyakori mellékhatások (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- rendellenes vérzés vagy véraláfutás – ezt a vérlemezkék alacsony szintje okozhatja, ami csökkenti a vér alvadási képességét
- fertőzések, amelyek következtében gyermeke kimelegedhet (lázás állapot), hidegrázást vagy izzadást tapasztalhat
- mellkasi fertőzés (tüdőgyulladás)
- a vizeletkiválasztásban szerepet játszó szervek (például a húgyhólyag és a húgyutak) fertőzése
- a vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység)
- folyadékfelesleg a szervezetben
- hasi folyadékgyülem
- alvászavar
- fejfájás
- orrvérzés
- szájfájdalom és torokfájdalom

- hasmenés
- vérzés az emésztőrendszerben
- hányinger
- a májenzimek (transzaminázok és aminosztransferázok) szintjének emelkedése a vérvizsgálat során
- bőrvizketés
- hátfájás
- csontfájdalom
- csökkent vizeletürítés
- láz
- Aspergillus-ra (gombás eredetű tüdőbetegségre) pozitív teszt

A Libmeldy mellékhatásai

A Libmeldy alkalmazásával kapcsolatosan az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- az ARSA elleni ellenanyagokra pozitív teszt. Az antitestek a szervezet természetes védelmét képezik bármivel szemben, amit a szervezet idegen anyagnak tekint.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a gyermek kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Libmeldy-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak:

Mivel ezt a gyógyszert kórházban adják be, a kórház felel a gyógyszer alkalmazás előtti és alatti megfelelő tárolásáért, valamint a megfelelő megsemmisítésért.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső tartályon és az infúziós zsák címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az infúziós zsák sérülését vagy szivárgását észleli.

-130°C alatt tárolandó, legfeljebb 6 hónapon át. Ne olvassza ki a készítményt, amíg nem áll készen a használatára. Kiolvasztást követően szobahőmérsékleten (20°C – 25°C) kell tárolni, és 2 órán belül fel kell használni. Ne fagyassza le újra.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályok szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Libmeldy?

- A Libmeldy hatóanyaga a gyermeke saját őssejtjeiből áll, amelyek az ARSA gén működőképes példányait tartalmazzák. Az egyes zsákokban a koncentráció $2-10 \times 10^6$ sejt/ml.
- Az egyéb összetevők a fagyasztott sejtek tartósítására szolgáló oldat, valamint a nátrium-klorid (lásd a 2. pontot, *A Libmeldy nátriumot tartalmaz*).

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi vérsejteket tartalmaz.

Milyen a Libmeldy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Libmeldy egy átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga vagy rózsaszínű sejt-diszperzió, amely egy vagy több átlátszó infúziós zsákban kerül forgalomba; az egyes zsákok zárt fémtartályban, tasakba vannak csomagolva.

Minden fémtartályon és minden infúziós zsákon feltüntetik gyermeke nevét és születési idejét, valamint a gyermekét mint páciens azonosító kódolt információkat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milánó
Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelven elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos, hogy a Libmeldy alkalmazása előtt maradéktalanul olvassa el az eljárás teljes leírását.

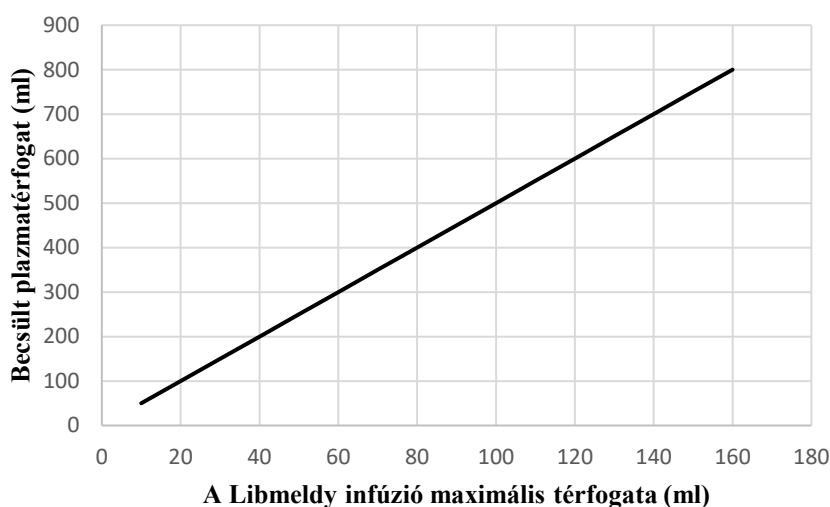
Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

- Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A Libmeldy-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédelem) a fertőző betegségek potenciális átadásának elkerülése érdekében.
- A Libmeldy-t folyamatosan -130°C fok alatti hőmérsékleten kell tartani a zsák tartalmának beadás céljából történő kiolvasztásáig.

Az alkalmazandó dózis meghatározása

- A Libmeldy infúzióban beadandó adagját és a felhasználandó infúziós zsákok számát a CD34⁺ sejtek tételinformációs adatlapon feltüntetett teljes száma alapján kell meghatározni (vagyis a „teljes biztosított gyógyszeradag” alapján, amelyet a beteg testtömege alapján számítanak ki a sejtek gyűjtésének időpontjában). A Libmeldy alkalmazandó adagjához emellett figyelembe kell venni a beteg testtömegét a kezelés időpontjában, valamint azt a tény, hogy minden felhasznált zsákot teljes egészében be kell adni.
- Körültekintéssel kell mérlegelni az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege szerint. Ha a Libmeldy alkalmazandó adagja több mint egy zsák beadását jelenti, az infúzió előtt biztosítani kell, hogy az infúzióban beadandó gyógyszertérfogat megfeleljen a DMSO-ra vonatkozó ajánlott határértékkel, azaz a beadott DMSO teljes térfogata nem haladja a beteg becsült plazmatérfogatának 1 %-át. Vagyis a Libmeldy maximális beadandó térfogata nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 20 %-át.
- Referenciaként lásd az alábbi grafikont a Libmeldy maximális térfogatának meghatározásához, ami egy adott betegnek a becsült plazmatérfogat alapján infúzióban beadható.

Útmutatás a DMSO biztonsági határértékével kapcsolatban: a Libmeldy maximális beadandó térfogata nem haladhatja meg a beteg becsült plazmatérfogatának 20 %-át.



Előkészítés az alkalmazás előtt

- Egy beteghez több infúziós zsák is tartozhat. Minden infúziós zsák egy külső zsákba van csomagolva, amely egy fémkazettában található.
- A becsomagolt infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban kell tárolni, folyékony nitrogén gőzfázisában, -130°C alatti hőmérsékleten a kiolvasztásig és az infúzió beadásáig.
- Minden infúziós zsákkal el kell számolni, és a tételinformációs adatlap alapján ellenőrizni kell, hogy mindegyik infúziós zsák a lejárat dátumon belül legyen.
- A szerelék infúzió előtti előkészítéséhez, valamint az infúziós zsák és a szerelék infúziót követő átöblítéséhez rendelkezésre kell állnia steril, 9 mg/ml-es (0,9 %-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldatnak.

Ellenőrzés a kiolvasztás előtt

- Ne vegye ki a fémkazettát a nitrogén tartályból és ne olvassa ki a Libmeldy-t, amíg a beteg készen nem áll az infúzióra. A Libmeldy-t tartalmazó infúziós zsák(ok) kiolvasztását és az infúzió beadását időben össze kell hangolni. Előre határozza meg az infúzió beadásának idejét, és ehhez igazítsa a kiolvasztás kezdetét, úgy, hogy a Libmeldy akkora álljon rendelkezésre infúzió beadására, amikor a recipiens készen áll.
- Nyissa ki a fémkazettát és kiolvasztás előtt vegye szemügyre a külső csomagolózsákot és az infúziós zsákot, hogy nincs-e rajtuk sérülés. Ha az infúziós zsák sérült, kövesse az emberi eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi szabályokat, és azonnal vegye fel a kapcsolatot az Orchard Therapeutics vállalattal.
- A Libmeldy kiolvasztása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a csomagoláson található címkéken és a mellékelt tételinformációs adatlapon található egyedi betegadatokkal. A Libmeldy kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. Ne olvassa ki és ne alkalmazza a Libmeldy-t, ha az infúziós zsákon található betegspecifikus címkén található adatok nem azonosak a beteggel, akinek az infúziót be kívánja adni.

Kiolvasztás

- Miután óvatosan eltávolította az infúziós zsákot a fémkazettából, olvassa ki azt – továbbra is a lezárt csomagolózsákban tartva – egy programozott kiolvasztást biztosító készülékben 37°C-on addig, amíg már nem látható jég az infúziós zsákban.
- A kiolvasztás befejezését követően a zsákot azonnal el kell távolítani az olvasztást végző készülékből.
- A külső csomagolózsákot óvatosan kell felnyitni, majd eltávolítani belőle az infúziós zsákot, amelyet az infúzió beadásáig szobahőmérsékleten (20°C – 25°C) kell tárolni.
- Finoman nyomkodja át az infúziós zsákot, hogy a sejtek ismét szuszpenzióba kerüljenek. Vizsgálja meg az infúziós zsák tartalmát, hogy maradt-e benne szemmel látható sejtaggregátum. A sejtes anyag kisebb csomóinak óvatos kézi keverés hatására fel kell oldódnuk. Ne rázza fel a zsákot.
- Az infúziós zsákot az infúzió beadása előtt nem szabad megmosni, forgatni, nem szabad abból mintát venni, illetve nem szabad annak tartalmát új médiumban ismételt szuszpendálni.
- A Libmeldy nem vethető alá sugárzásnak, mivel a sugárzás a készítmény inaktivációját okozhatja.
- Ha a beteg kezeléséhez szükséges dózishoz több infúziós zsákot biztosítottak, a következő zsákot csak akkor szabad kiolvasztani, ha az előző zsák tartalmát már teljes mértékben beadták.

Adagolás

- A Libmeldy-t centrális vénás katéteren keresztül, intravénás infúzióban kell beadni a sejterápiás készítményekre vonatkozó, a minősített ellátóhelyen szokásos eljárások szerint.
- A beadáshoz ajánlott szerelék egy 200 µm szűrővel ellátott transzfúziós szerelék.
- A készítmény életképességének megőrzése érdekében minden zsákot gravitációs infúzióval, a kiolvasztást követően 2 órán belül teljesen be kell adni, beleértve az infúzió közbeni esetleges szüneteket is.
- A maximális infúziós sebesség 5 ml/ttkg/óra, és az egyes zsákok tartalmát körülbelül 30 perc alatt kell beadni,
- Ha egynél több zacskó Libmeldy-re van szükség, óránként csak egy zacskó készítmény adható be infúzióban.
- Azokat a betegeket, akik korábban még nem kaptak DMSO-t, szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az infúzió beadását követően a vitális jeleket (vérnyomás, szívfrekvencia és oxigénszaturáció), valamint az esetleges tünetek megjelenését 3 óráig figyelemmel kell kísérni.
- Az infúzió beadásának végén öblítse ki a zsákban és a hozzá csatlakoztatott szerelékben esetleg megmaradt Libmeldy-t 9 mg/ml-es (0,9 %-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal, így biztosítva, hogy a lehető legtöbb sejtet adja be a betegnek. Az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege alapján gondosan mérlegelni kell.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

- Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Libmedy-vel esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell dekontaminálni.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

- A fel nem használt gyógyszert és a Libmedy-vel érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályoknak megfelelően.