

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Libmeldy 2-10 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) er genameðferð sem inniheldur samgena CD34⁺-bættan frumustofn sem inniheldur blóðmyndandi stofn- og forverafrumur (haematopoietic stem and progenitor cells) veiruleiddar *ex vivo* með lentiveirufurju sem kóðar fyrir arýlsúlfatasa A (ARSA) geni manna.

2.2 Innihaldslýsing

Lyfið er í einum eða fleiri innrennslispokum sem innihalda ördreifingu af 2-10 × 10⁶ frumum/ml dreifðum í verndandi frystilausn (cryopreservative solution). Hver innrennslispoki inniheldur 10 til 20 ml af Libmeldy.

Þar sem heildarfjöldi frumna og þéttni CD34⁺ frumna er breytilegur á milli einstakra lota hjá sjúklingum, eru magnbundnar upplýsingar varðandi styrkleika (heildarþéttni lífvænlegra frumna), magn dreifingar og heildarfjölda CD34⁺ frumna í hverjum poka og meðfylgjandi skammt af lyfinu að finna á upplýsingablaðinu um lotuna. Upplýsingablaðið um lotuna fylgir með frystilátinu (cryoshipper) sem notað er til að flytja Libmeldy.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 3,5 mg af natríum í hverjum ml og 55 mg af tvímetýlsúlfoxíði (DMSO) í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Tær eða örlítið skýjuð, litlaus eða gul- eða bleikleit ördreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Libmeldy er ætlað til meðferðar á hjarnahvítukyrrkingi (metachromatic leukodystrophy (MLD)) sem einkennist af stökkbreytingum í báðum arýlsúlfatasa A (ARSA) genasamsætunum sem leiðir til þess að ensímvirgni ARSA minnkar:

- hjá börnum með sjúkdómsform sem koma fram seint á ungbarnsaldri eða snemma á barnsaldri, án klínískra einkenna sjúkdómsins,
- hjá börnum með sjúkdómsformið sem kemur fram snemma á barnsaldri, með snemmkomin klínísk einkenni sjúkdómsins og sem enn geta gengið óstudd og áður en vitsmunaskerðing hefst (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Libmeldy verður að gefa á fullgildri meðferðarstofnun þar sem reynsla af ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)) er fyrir hendi.

Gert er ráð fyrir að sjúklingar taki þátt í og fái eftirfylgni í langtíma eftirfylgnirannsókn til þess að betri skilningur fái á öryggi og verkun Libmeldy til langs tíma.

Skammtar

Skammturinn sem gefinn er af Libmeldy er ákvarðaður út frá líkamsþyngd sjúklingsins á þeim tíma sem innrennslið fer fram.

Ráðlagður lágmarksskammtur af Libmeldy er 3×10^6 CD34⁺ frumur/kg. Í klínískum rannsóknum hafa skammtar allt að 30×10^6 CD34⁺ frumur/kg verið gefnir.

Hámarksrúmmál sem gefa má af Libmeldy á að vera <20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins (sjá kafla 4.4 og kafla 6.6).

Libmeldy er ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4) og á aðeins að gefa einu sinni.

Beinmergstaka eða losun (mobilisation) í útæðablóð og blóðfrumuskiljun (apheresis)

Samgena CD34⁺ frumurnar eru einangraðar úr beinmerg eftir beinmergstöku eða úr útæðablóði eftir losun. Þegar CD34⁺ frumur eru einangraðar úr útæðablóði eftir losun er blóðfrumuskiljun framkvæmd eftir losun útæðablóðs.

Læknirinn tekur ákvörðun um hvort CD34⁺ frumur eru einangraðar úr beinmerg eða útæðablóði eftir losun, með tilliti til aldurs og þyngdar sjúklingsins, klíníks ástands sjúklings og aðgengis að bláæðum.

Almennt er ákjósanlegra að vinna útæðablóð eftir losun til að framleiða Libmeldy vegna þess að það krefst minna inngrips fyrir sjúklinginn.

Beinmergur er engu að síður betri kostur hjá ungbörnum og börnum sem eru undir 7 kg að þyngd, í tilvikum þar sem frábending er við notkun vaxtarþátta/losunarlyfja og þegar aðgengi að bláæðum er talið ófullnægjandi fyrir ísetningu æðaleggs fyrir blóðfrumuskiljun.

Sjúklingurinn þarf að geta gefið að lágmarki $8-10 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg, sem þarf til framleiðslu Libmeldy (sjá töflu 1), en það fer eftir hvaðan frumurnar eru unnar.

Ef CD34⁺ frumur eru einangraðar úr beinmerg skal safna lágmarksmagni CD34⁺ frumna með einni beinmergstöku, ef hægt er. Áður en sú aðgerð fer fram er yfirleitt tekið sýni úr beinmerg í upphafi til frumutalningar svo hægt sé að meta það heildarrúmmál sem þarf af beinmerg til þess að ná nægilegum frumufjölda til að framleiða lyfið (sjá kafla 5.1).

Ef CD34⁺ frumur eru einangraðar úr útæðablóði eftir losun, má ná lágmarksmagni CD34⁺ frumna með einni eða fleiri lotum af blóðfrumuskiljun.

Tafla 1 Magn CD34⁺ frumna sem þarf til framleiðslu Libmeldy með hliðsjón af hvaðan frumurnar eru unnar (fjöldi frumna tjáður sem 10^6 CD34⁺ frumur/kg)

| Uppruni frumna | Lágmarksfjöldi | Ákjósanlegasta bil |
|-----------------------|----------------|--------------------|
| Beinmergur | 10 | 20-40 |
| Útæðablóð eftir losun | 8 | 20-30 |

Ef lágmarksskammtur Libmeldy sem er 3×10^6 CD34⁺ frumur/kg hefur ekki náðst við framleiðslu lyfsins getur sjúklingurinn gengist aftur undir beinmergstöku eða losun eftir áætlun með einni eða fleiri viðbótarlotum af blóðfrumuskiljun til þess að ná fleiri frumum til viðbótar framleiðslu (sjá *Losun og blóðfrumuskiljun* í kafla 5.1).

Einnig er þörf á að eiga varabirgðir af blóðmyndandi stofn- og forverafrumum sem innihalda að minnsta kosti 2×10^6 CD34⁺ frumur/kg til þess að nota sem úrlausnarmeðferð ef gæði Libmeldy skerðast eftir að beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð hefst og áður en innrennsli Libmeldy fer

fram, ef frumkominn frumuígræðslubrestur á sér stað (failure of primary engraftment) eða langvarandi frumubrestur (aplasia) verður í beinmerg eftir meðferð með Libmeldy (sjá kafla 4.4). Þessum frumum þarf að safna frá sjúklingnum á þeim tíma sem beinmergstaka fer fram eða losun í útæðablóð ásamt blóðfrumuskiljun og varðveitt með frystingu samkvæmt viðurkenndu verklagi fram að beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð.

Losun í útæðablóð

Þegar ákvörðun hefur verið tekin um að nota útæðablóð eftir losun til frumusöfnunar, verða allir sjúklingar að gangast undir blóðmyndandi stofn- og forverafrumu losun með kynningavaxtarþættimeð eða án plerixafórs og síðan blóðfrumuskiljun til að safna CD34⁺ stofnfrumum til að framleiða lyfið (sjá lýsingu á losunarmeðferðinni sem notuð var í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Ráðlögð undirbúningsmeðferð fyrir meðferðina

Meðferðarlæknir á að staðfesta að genameðferð með samgena blóðmyndandi stofn- og forverafrumum sé klínískt viðeigandi fyrir sjúklinginn áður en beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Veita verður beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð áður en Libmeldy er gefið með innrennsli til að stuðla að skilvirkri ígræðslu erfðabreyttu samgena CD34⁺ frumnanna (sjá lýsingu á beinmergseyðandi meðferðinni sem notuð var í klínískum rannsóknum í kafla 5.1).

Búsúlfan er það lyf sem mælt er með til undirbúningsmeðferðar.

Ekki á að hefja beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð fyrir en tekið hefur verið á móti öllum innrennislispökunum sem tilheyra Libmeldy skammtinum og þeir settir í geymslu á fullgildu meðferðarstofnunni og staðfest hefur verið að varabirgðir séu til.

Mælt er með því að samhliða undirbúningsmeðferðinni og áður en meðferð með Libmeldy hefst fái sjúklingar fyrirbyggjandi meðferð við bláæðateppusjúkdómi í lifur (veno-occlusive disease) og tengdum fylgikvillum vegna innanþekjuskemmda, þ.e. ígræðslutengdum blóðsegasmáæðakvilla (transplant-associated thrombotic microangiopathy) eða ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (atypical haemolytic uremic syndrome), samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum.

Með hliðsjón af þeirri beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð sem veitt er skal einnig íhuga fyrirbyggjandi meðferð við krömpum. Ekki er mælt með fenýtóíni vegna þess að það getur aukið úthreinsun búsúlfans.

Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð og meðferð byggða á reynslu af notkun sýklalyfja (gegn bakteríum, sveppum, veirum) til að koma í veg fyrir og meðhöndla sýkingar, sérstaklega á tímabilinu þegar daufkyningafæð er til staðar eftir undirbúningsmeðferð. Mælt er með reglubundnu eftirliti, samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum, með algengustu veirum sem geta endurvirkjast. Meðan á sjúkrahúsinnlögn stendur skal viðhafa smitvarnir og einangrun samkvæmt staðbundnum stöðlum.

Lyfjaforgjöf

Mælt er með forgjöf klórfeníramíns í bláæð (0,25 mg/kg, hámarksskammti 10 mg), eða með samsvarandi lyfi 15-30 mínútum fyrir innrennsli Libmeldy til þess að draga úr líkum á ofnæmisviðbrögðum við innrennslinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Libmeldy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Libmeldy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Meta á sjúklinga með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi til þess að tryggja að samgena blóðmyndandi stofn- og forverafrumu genameðferð sé viðeigandi. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Skert lifr starfsemi

Libmeldy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi. Meta skal sjúklinga með tilliti til skertrar lifr starfsemi til að tryggja að samgena blóðmyndandi stofn- og forverafrumu genameðferð sé viðeigandi. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Libmeldy hjá börnum með sjúkdómsform sem kemur fram seint á barnsaldri (þ.e. sem dæmigert er að hefjist eftir 7 ára aldur). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Libmeldy er einungis til notkunar með innrennsli í bláæð (sjá nákvæmar upplýsingar um lyfjagjafarferlið í kafla 6.6).

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn eiga því að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma þegar þeir meðhöndla lyfið.

Sjá leiðbeiningar um undirbúning, útsetningu fyrir slysn og förgun Libmeldy í kafla 6.6.

Undirbúningur fyrir innrennsli

Fyrir innrennsli Libmeldy verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum grundvallarupplýsingum um sjúklinginn sem eru á merkimiðunum á innrennslispokanum/pokunum og meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna.

Samræma þarf tímsetningu afþíðingar og innrennslis Libmeldy. Staðfesta skal upphafstíma innrennslis fyrirfram og gera ráð fyrir afþíðingu svo að Libmeldy sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn. Til þess að viðhalda lífvænleika lyfsins er mælt með því að gefa Libmeldy án tafar eftir að það hefur þiðnað að fullu. Ljúka skal lyfjagjöf innan 2 klukkustunda eftir að lyfið hefur þiðnað.

Lyfjagjöf

Gefa skal lyfið með innrennsli í bláæð um miðlægan bláæðalegg. Þegar þörf er á að gefa fleiri en einn poka af Libmeldy skal aðeins gefa einn poka af lyfinu á hverri klukkustund. Gefa skal innihald hvers innrennslispoka á innan við u.þ.b. 30 mínútum, með innrennslishraða sem er að hámarki 5 ml/kg/klst. Ráðlagt innrennslissett samanstendur af blóðgjafarsetti með 200 µm síu (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Fyrri genameðferð með blóðmyndandi stofnfrumum.

Íhuga verður frábendingar við losunarlyf og beinmergseyðandilyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Fylgja skal kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem eru að stofni til úr frumum. Til að tryggja rekjanleika, skal geyma nafn lyfsins, lotunúmer og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina í 30 ár.

Samgena notkun

Libmeldy er eingöngu ætlað til samgena notkunar og má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Ekki gefa Libmeldy með innrennsli ef upplýsingarnar á merkimiðum lyfsins og upplýsingablaði um lotuna samræmast ekki auðkennum viðkomandi sjúklings.

Hraðversnunarfasí sjúkdómsins

Gefa skal meðferð með Libmeldy áður en hraðversnunarfasí sjúkdómsins hefst.

Hæfi til að fá meðferð með Libmeldy á upphaflega að meta af meðferðarlækni með framkvæmd heildarskoðunar á taugakerfi, mati á hreyfigetu og vitsmunastarfsemi, með tilliti til aldurs sjúklingsins. Áður en frumusöfnun hefst skal meðferðarlæknirinn tryggja að klínískt ástand sjúklingsins hafi ekki versnað. Því næst, áður en undirbúningsmeðferð hefst, skal meðferðarlæknirinn ganga úr skugga um að gjöf samgena blóðmyndandi stofn- og forverafrumu genameðferðar sé ennþá klínískt viðeigandi fyrir sjúklinginn og að ábending fyrir meðferð með Libmeldy sé ennþá til staðar.

Losunarylf og lyf til beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar

Hafa ber í huga varnaðarorð og varúðarreglur losunarylfjanna og lyfja til beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar.

Fylgikvillar miðlægs bláæðaleggs þ.m.t. sýkingar og segamyndun

Sýkingar í tengslum við notkun miðlægs bláæðaleggs hafa verið tilkynntar í klínískum rannsóknum og hættu er á segamyndun í tengslum við miðlæga bláæðalegginn. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra sýkinga og aukaverkana í tengslum við æðalegginn.

Ofnæmi og innrennslistengd viðbrögð

Þekkt er að tvímetýlsúlfoxíð, eitt af hjálparefnum í Libmeldy, geti hugsanlega valdið bráðaofnæmisviðbrögðum eftir gjöf í æð. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum sem ekki hafa áður verið útsettir fyrir tvímetýlsúlfoxíði. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og súrefnismettun) og því hvort einhver einkenni koma fram, áður en innrennsli hefst, á um það bil tíu mínútna fresti meðan á innrennsli stendur og í 3 klukkustundir eftir að innrennsli lýkur.

Þegar þörf er á fleiri en einum innrennslistopka af Libmeldy skal tryggja, áður en innrennsli hefst, að rúmmál lyfsins sem á að gefa með innrennsli sé í samræmi við ráðlagt hámark tvímetýlsúlfoxíðs, þ.e. heildarrúmmál tvímetýlsúlfoxíðs sem gefið er á að vera <1% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins. Hámarksrúmmál af Libmeldy sem gefa skal á því að vera <20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins (sjá kafla 6.6).

Enn fremur, þegar þörf er á fleiri en einum innrennslistopka af Libmeldy á aðeins að gefa einn poka af lyfinu á hverri klukkustund.

Frumuigræðslubrestur

Í klínískum rannsóknum brást rötun í beinmerg ekki hjá neinum sjúklingum, samkvæmt mælingum á fjölda daufkyrninga í útæðablóði. Brestur á rötun daufkyrninga er áhætta til skamms tíma en mögulega mikilvæg áhætta, skilgreind sem brestur á að ná heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count) >500 frumur/μl ásamt algjörum skorti á merkjum um beinmergsbata (þ.e. beinmergur með óvenjulega fáum frumum) á 60. degi eftir innrennsli Libmeldy. Hjá sjúklingum sem verða fyrir frumuigræðslubresti skal gefa varabirgðir af stofnfrumunum sem ekki voru veiruleiddar, samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum (sjá kafla 4.2).

Langvarandi frumufæð

Sjúklingar geta haft verulega frumufæð, þ.m.t. verulega daufkyrningafæð [skilgreind sem heildarfjöldi daufkyrninga <500/μl] og langvarandi blóðflagnafæð í margar vikur eftir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð og Libmeldy innrennsli. Eftir undirbúningsmeðferð með búsúlfani í klínískum rannsóknum sást blóðfræðilegur bati yfirleitt fjórum til fimm vikum eftir innrennsli Libmeldy. Í klínísku rannsókninni á lyfi sem var varðveitt með frystingu (endanleg samsetning) náðist miðgildi (lág., há.) rötunar daufkyrninga 36,5 (31- 40) dögum eftir genameðferð. Því skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna frumufæðar í að minnsta kosti 6 vikur eftir innrennsli. Hafa skal eftirlit með rauðum blóðkornum samkvæmt lækisfræðilegu mati þar til rötun þessara frumna og bata hefur verið náð. Gefa skal rauð blóðkorn og blóðflögur til stuðningsmeðferðar samkvæmt lækisfræðilegu mati og gildandi leiðbeiningum. Íhuga skal blóðkornatalningu og aðrar viðeigandi rannsóknir tafarlaust í hvert sinn sem klínísk einkenni sem benda til blóðleysis koma fram.

Ef frumufæð er viðvarandi lengur en í sex til sjö vikur, þrátt fyrir notkun kyrningalosandi lyfja, skal gefa varabirgðir af stofnfrumunum sem ekki hafa verið veiruleiddar. Ef frumufæð er viðvarandi þrátt fyrir innrennsli varabirgða af stofnfrumum sem ekki hafa verið veiruleiddar skal íhuga aðra meðferð.

Seinkuð frumuígræðsla blóðflagna

Frumuígræðsla blóðflagna er skilgreind sem blóðflagnagildi $\geq 20 \times 10^9/l$ í 3 daga samfelld, fengnum á mismunandi dögum eftir innrennsli Libmeldy, án blóðflagnagjafa síðustu 7 dagana fyrir matstímabilið og meðan á því stóð (í allt að 60 daga eftir genameðferð).

Meðan á klínískri þróun stóð var tilkynnt um seinkaða frumuígræðslu blóðflagna (miðgildi: 73,5 dagar, á bilinu 65-109 dagar) hjá 4/35 sjúklingum (11,4%), en engin fylgni var við aukna tíðni blæðinga. Allir sjúklingarnir í sameinaða öryggishópnum (integrated safety set) (N=29) fengu blóðflagnagjöf sem stuðningsmeðferð, sem hluta af hefðbundinni meðferð / fyrirbyggjandi meðferð. Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda samkvæmt lækisfræðilegu mati þar til rótun blóðflagna og bata hefur verið náð. Gefa skal blóðflögur til stuðningsmeðferðar samkvæmt lækisfræðilegu mati og gildandi leiðbeiningum.

Efnaskiptablóðsýring

Áður en meðferð með Libmeldy er hafin skal meta hvort nýrnapiplablóðsýring sé til staðar samhliða áhættunni sem fylgir undirbúningslyfinu og áhættunni við framkvæmd genameðferðarinnar, sem geta stuðlað að myndun efnaskiptablóðsýringar. Hafa skal eftirlit með sýru-basa ástandi meðan á undirbúningsmeðferð stendur og þar til sjúklingurinn er ekki lengur undir efnaskiptaálagi. Meðferðarlæknirinn skal hafa natríumbíkarbónat uppbótarmeðferð í huga ásamt allri annarri meðferð sem þörf er á og skal stefna að því að leiðrétta allar samhliða aukaverkanir sem gætu stuðlað að efnaskiptablóðsýringu.

Smitun með sýkingarvaldi

Þrátt fyrir að Libmeldy sé prófað m.t.t. smitleysis og berfryminga áður en það er losað er til staðar lítil hættu á að það geti verið smitleið sýkingarvalda. Þess vegna skulu heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Libmeldy hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingar eftir meðferð og veita viðeigandi meðferð ef þörf er á.

Eftirlit með starfsemi skjaldkirtils

Tímabundin aukning á stýrihormóni skjaldkirtils (thyroid stimulating hormone), fríu T4 (týroxíni) og fríu T3 (þríjodþýróníni) sást hjá sumum sjúklingum meðan á klínískum rannsóknum stóð. Með tilliti til þess að alvarleg veikindi geta hugsanlega dulið truflanir á starfsemi skjaldkirtils og að lyf sem notuð eru samhliða geta mögulega valdið truflun, skal meta sjúklinga m.t.t. starfsemi og byggingar skjaldkirtils áður en meðferð með Libmeldy hefst. Einnig skal fylgjast með starfsemi og byggingu fyrst um sinn eftir meðferðina og síðan eftir því sem nauðsynlegt er.

Hætta á æxlismyndun vegna innskots (insertional oncogenesis)

Fræðileg hættu er til staðar á hvítblæði og eitlakrabbameini eftir meðferð með Libmeldy. Ef hvítblæði eða eitlakrabbamein greinist hjá sjúklingi sem hefur fengið Libmeldy skal taka blóðsýni til þess að nota við greiningu á innlimunarstaðnum (integration site analysis (ISA)).

Mótefni gegn ARSA

Meðan á klínískri þróun stóð var tilkynnt um mótefni gegn ARSA (anti-ARSA antibodies) hjá 5 sjúklingum. Títrar voru almennt lágir og hurfu sjálfkrafa eða eftir meðferð með rituximabi (sjá kafla 4.8). Engin áhrif á verkun eða öryggi komu fram. Mælt er með eftirliti með mótefni gegn ARSA fyrir meðferð, 1 til 2 mánuðum eftir genameðferð og síðan eftir 6 mánuði, 1 ár, 3 ár, 5 ár, 7 ár, 9 ár, 12 ár og 15 ár eftir meðferð.

Ef sjúkdómur kemur fram eða veruleg versnun verður á sjúkdómi er mælt með auknu eftirliti með mótefni gegn ARSA.

Sermisfræðileg próf

Libmeldy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sýkingar af völdum HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV eða berfryminga.

Alla sjúklinga skal prófa með tilliti til HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og berfryminga áður en losun eða beinmergstaka hefst til þess að tryggja að frumurnar sem safnað skal verði samþykktar til framleiðslu Libmeldy.

Notkun gegn retróveirum

Sjúklingar eiga ekki að taka andretróveirulyf frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir losun og/eða beinmergstöku þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennsli Libmeldy (sjá kafla 4.5). Ef sjúklingur þarf andretróveirulyf eftir útsetningu fyrir HIV/HTLV, skal fresta því að hefja meðferð með Libmeldy þar til HIV/HTLV Western block aðferð og mæling á veirumagni í blóði hafa verið framkvæmd 6 mánuðum eftir útsetningu.

Truflanir á HIV prófum

Sjúklingar sem hafa fengið Libmeldy eru líklegir til að sýna jákvæða svörun á PCR-prófum fyrir HIV vegna lentilveirufurju forveiru innskots (LVV provirus insertion), sem leiðir til falskt jákvæðrar svörunar á prófi fyrir HIV. Því skal ekki skima fyrir HIV-sýkingu með PCR-prófi hjá sjúklingum sem hafa fengið Libmeldy.

Gjöf blóðs, líffæra, vefja eða frumna

Sjúklingar sem fá meðferð með Libmeldy mega ekki að gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu nokkurn tíma í framtíðinni. Þessar upplýsingar koma fram á öryggiskorti fyrir sjúkling sem á að afhenda sjúklingnum eftir meðferð.

Eftir gjöf Libmeldy

Eftir innrennslið skal fylgja stöðluðum leiðbeiningum um meðferð sjúklinga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofn- og forverafrumna.

Halda skal ónæmisglóbúlíni G yfir 5 g/ml til þess að koma í veg fyrir hugsanlegar síðkomnar sýkingar (sem koma fyrir síðar en 100 dögum eftir meðferð) í tengslum við verulega gammaglóbúlínekleu af völdum blóðfrumuskiljunar/beinmergstöku og undirbúningsmeðferðar.

Geisla skal allt blóð/blóðhluta sem þörf er á að gefa á fyrstu 3 mánuðunum eftir innrennsli Libmeldy.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 35-560 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 2 til 28% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eðli Libmeldy er slíkt að ekki er búist við neinum lyfjahvarfafraðilegum milliverkunum við önnur lyf.

Sjúklingar eiga ekki að andretróveirulyf frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir losun og/eða beinmergstöku þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennsli Libmeldy (sjá kafla 4.4).

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmingar með lifandi veirubóluefnum á meðan á meðferð með Libmeldy stendur og eftir meðferð hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum síðustu 6 vikurnar áður en beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð hefst og þar til blóðfræðilegur bati hefur náðst eftir meðferð með Libmeldy.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagiöf

Vegna þess að Libmeldy er ekki ætlað til notkunar fyrir fullorðna liggja engar upplýsingar fyrir um notkun á meðgöngu eða meðan á brjóstagiöf stendur. Dýrarannsóknir á áhrifum á æxlun liggja ekki fyrir.

Varðandi frjósemi, skal ráðfæra sig við samantekt á eiginleikum mergeyðandi undirbúningslyfsins. Þess ber að geta að lækjurinn sem meðhöndlar sjúklinginn skal upplýsa foreldra/umönnunaraðila sjúklingsins um möguleika á frýstingu á sæðismyndandi stofnfrumum eða eggjastokkavef.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Libmeldy hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Hafa verður í huga áhrif losunarfylfja og áhrif beinmergseyðandi undirbúningslyfja á getu til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi notkunar Libmeldy var metið hjá 35 sjúklingum með MLD.

Miðgildi tímalengdar eftirfylgni hjá þeim 29 sjúklingum í sameinaða öryggishópnum og fengu meðferð með ferska (rannsóknar-) lyfinu var 4,51 ár (á bilinu: 0,64 til 8,85 ár). Þrír sjúklingar létust og alls voru 26 sjúklingar áfram í eftirfyllnifasanum.

Miðgildi tímalengdar eftirfylgni hjá sjúklingunum 6 sem fengu meðferð með lyfi sem var varðveitt með frýstingu (endanleg samsetning) var 0,87 ár (á bilinu: 0,0 til 1,47 ár). Þeir voru allir áfram í eftirfyllnifasanum (sjá kafla 5.1).

Vegna þess hve sjúklingahópurinn er fámennur gefa aukaverkanirnar í töflunni hér fyrir neðan ekki fulla yfirsýn yfir eðli og tíðni aukaverkana.

Meðferð með Libmeldy fer fram eftir lækisfræðileg inngríp, þ.e. söfnun blóðmyndandi stofnfrumna með beinmergstöku eða losun í útæðablóð með kyrningavaxtarþætti með eða án plerixaförs sem síðan er fylgt eftir með blóðfrumuskiljun og beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð (helst með notkun búsuulfans), sem öll fela í sér sína eigin áhættu. Þegar öryggi meðferðar með Libmeldy er metið skal skoða öryggisupplýsingar og upplýsingar um lyfin sem notuð eru til losun í útæðablóð og beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar, til viðbótar við áhættuna sem tengist genameðferðinni.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir tíðniflokkum. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tafla 2 Aukaverkanir af völdum Libmeldy

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar | Algengar |
|------------------------|---|----------|
| Ónæmiskerfi | Jákvætt mótefnaþróf (mótefni gegn ARSA) | |

Tafla 3 Aukaverkanir sem hugsanlega eru af völdum beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðar*

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar | Algengar |
|---|---|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | | Cýtómegalóveirusýking í blóði, lungnabólga, stafylókokkasýking, þvagfærasýking, veirusýking |
| Blóð og eitlar | Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð | Blóðleysi, blóðflagnafæð |
| Efnaskipti og næring | Efnaskiptablóðsýring | Of mikil vökvæðun |
| Geðræn vandamál | | Svefnleysi |
| Taugakerfi | | Höfuðverkur |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | Blóðnasir, verkur í munnkoki |
| Meltingarfæri | Munnbólga, uppköst | Kviðarholsvökvi, niðurgangur, blæðing í meltingarvegi, ógleði |
| Lifur og gall | Lifrarstækkun, bláæðateppusjúkdómur í lifur | Blóðtransamínasahækkun |
| Húð og undirhúð | | Flögnun húðar |
| Stoðkerfi og bandvefur | | Bakverkir, beinverkir |
| Nýru og þvagfæri | | Þvagburð |
| Æxlunarfæri og brjóst | Eggjastokkabilun | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | Sótthiti |
| Rannsóknaniðurstöður | | Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, jákvætt <i>Aspergillus</i> próf |

* Byggt á 29 sjúklingum sem hafa gengist undir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð með búsulfani í sameinaða öryggishópnum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mótefni gegn ARSA eru til staðar

Fimm af 35 sjúklingum reyndust jákvæðir fyrir mótefnum gegn ARSA á mismunandi tímapunktum eftir meðferð og var þá aukaverkunin „jákvætt mótefnapróf / mótefni gegn arýlsúfatasa A til staðar“ tilkynnt af rannsakandanum.

Mótefnatítrar voru almennt lágir og hurfu ýmist sjálfkrafa eða eftir stutta meðferð með rituximabi. Engin neikvæð áhrif komu fram á ARSA virkni í útæðablóði eða frumuundirstofnum í beinmerg eða á ARSA virkni í heila- og mænuvökva eftir meðferð, hjá sjúklingum með jákvæðar niðurstöður á próf mótefna gegn ARSA.

Hafa skal reglulegt eftirlit með mótefnum gegn ARSA hjá sjúklingum sem fá meðferð með Libmeldy (sjá kafla 4.4).

Beinmergstaka og losun í útæðablóð og blóðfrumuskiljun

Meðan á klínisku rannsóknunum stóð var öryggi beinmergstöku og losun/blóðfrumuskiljunar í samræmi við þekkt öryggi og þol fyrir báðar aðferðirnar og samantekt á eiginleikum lyfs fyrir losunarfyrir (kyrningavaxtarþátt og plerixafór).

Engar alvarlegar aukaverkanir voru tilkynntar sem hugsanlega af völdum beinmergstöku á því rúmmálsbili sem tekið var af beinmerg (miðgildi rúmmáls var 35,5 ml/kg; á bilinu: 15,1-56,4 ml/kg). Í sameinaða öryggishópnum (n=29) fékk einn sjúklingur beinverki sem voru skilgreindir sem 2. stigs aukaverkun í tengslum við framkvæmd beinmergstökunnar, en án tillits til þess rúmmáls sem var tekið.

Engar alvarlegar aukaverkanir voru tilkynntar sem hugsanlega af völdum losunar og blóðfrumuskiljunar og enginn sjúklinganna sem gekkst undir losun fékk aukaverkanir í undanfarafasanum áður en meðferðin hófst sem hefði verið hægt að telja af völdum losunarlyfjanna.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum um ofskömmun Libmeldy.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, ATC-flokkur: A16AB21.

Verkunarháttur

Libmeldy er genameðferð með samgena CD34⁺ blóðmyndandi stofn- og forverafrumur sem hefur verið erfðabreytt *ex vivo*. Samgena CD34⁺ blóðmyndandi stofn- og forverafrumum er safnað úr beinmerg sjúklings eða útæðablóði eftir losun og þær veiruleiddar með lentiveirufurju (ARSA lentiveirufurju) sem bætir einu eða fleiri eintökum af ARSA cDNA (complementary deoxyribonucleic acid) manna inn í genamengi frumunnar þannig að erfðabreyttar frumur geta tjáð starfhæfa ARSA ensímið. Þegar erfðabreyttu frumurnar eru gefnar sjúklingnum eftir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð róta þær sig og geta endurnýjað stofn blóðmyndandi hólsfs. Undirstofn blóðmyndandi stofn- og forverafrumna gefnum með innrennsli og/eða afkomendur þeirra í beinmerg geta farið yfir blóð-heilaþröskuldinn til heilans og rótast í miðtaugakerfinu sem örtróð (microglia), sem átfrumur umhverfis æðar í miðtaugakerfinu og einnig sem átfrumur innan tauga í úttaugakerfinu. Þessar erfðabreyttu frumur geta myndað og seytt starfhæfu ARSA ensími. Ensímið er tekið upp af aðliggjandi frumum með ferli sem nefnist víxlleiðrétting (cross-correction) og er notað til að brjóta niður eða koma í veg fyrir uppsöfnun skaðlegra súlfatíða. Eftir árangursríka rótun sem komin er í jafnvægi hjá sjúklingnum er búist við að áhrif lyfsins séu varanleg.

Lyfhrif

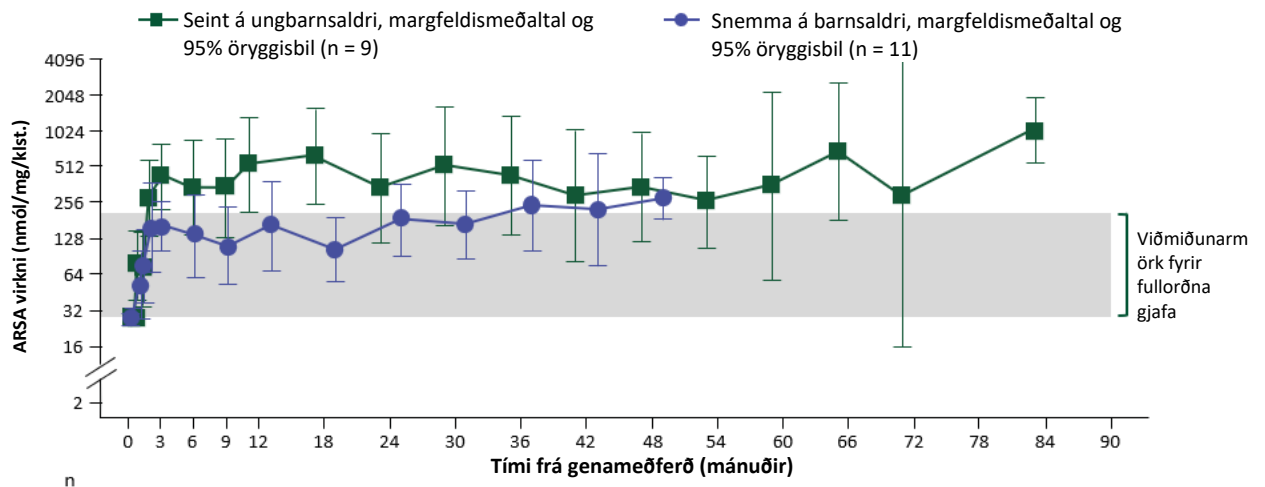
Varanleg og stöðug jaðar rótun erfðabreyttra frumna sást frá 1 mánuði eftir gjöf Libmeldy hjá öllum sjúklingum sem voru matshæfir. Viðvarandi fjöldi genaferja sást einnig í CD34⁺ frumum sem einangraðar voru úr beinmerg á öllu eftirfylgnitímabilinu. Þessar líffræðilegu niðurstöður sýna varanlega rótun fjölda frumulína af erfðaleiðréttaðum (gene-corrected) frumum sem er nauðsynlegt fyrir langvarandi myndun ARSA og langvarandi klínískan ávinning.

Eftir 1 ár frá meðferð var hlutfall beinmergsafleiddra þyrpinga sem hafa lentiveirufurju genamengið (%LV⁺), af heildarhópnum sem fékk meðferð, 54,8% (á bilinu 20,0% til 100%, [N=23]). Hlutfall beinmergsafleiddra þyrpinga sem hafa lentiveirufurju genamengið (%LV⁺) eftir 5 ár var 45,0% (á bilinu: 18,8% til 90,6% [n=6; 4 seint á ungbarnsaldri og 2 snemma á barnsaldri]), sem sýnir rótun í jafnvægi yfir tíma í hópnum sem fékk meðferð.

Enduruppbygging ARSA virkni í blóðmyndandi kerfinu kom fram hjá öllum sjúklingnum með MLD sem fengu meðferð, með stigvaxandi enduruppbyggingu ARSA gilda í hnattkjarna frumum úr blóði (Peripheral Blood Mononuclear Cells) sem náðu gildum innan eðlilegra viðmiðunarmarka 3 mánuðum

eftir meðferð sem héldust stöðug innan eða yfir eðlilegum mörkum meðan á eftirfylgni stóð (sjá mynd 1).

Mynd 1 ARSA virkni í hnattkjarnafrumum úr blóði yfir tíma (margfeldismeðaltal og 95% öryggisbil), eftir undirtegun sjúkdóms (samþættar upplýsingar um verkun (integrated efficacy set); N=29)



| n | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 84 |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Seint á ungbarnsaldri | 15 | 15 | 11 | 12 | 16 | 11 | 11 | 9 | 10 | 5 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 |
| Snemma á barnsaldri | 13 | 12 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 | 6 | 4 | | | | | |

Athugið: Gildi <LLQ eru tilreiknuð við LLQ. LLQ er 25,79 nmól/mg/klst. Margfeldismeðaltal og 95% öryggisbil eru gefin upp þegar engar upplýsingar vantaði hjá a.m.k. 3 sjúklingum. ARSA: arýlsúlfatasi A; CI: öryggisbil; GM: margfeldismeðaltal; LLQ: neðri mörk magnákvörðunar (lower limit of quantification); PBMCs: hnattkjarna frumur úr blóði.

ARSA virkni var einnig mæld í heila- og mænuvökva sem staðgönguhólf fyrir efnaskiptaleiðréttingu í heilanum. ARSA virkni í heila- og mænuvökva fór frá því að vera ógreinanleg í upphafi í að vera greinanleg hjá öllum sjúklingum sem voru matshæfir 6 mánuðum eftir meðferð og náði að vera innan viðmiðunarmarka 1 ári eftir meðferð. Eftir það hélst miðlæg enduruppbygging ARSA virkni í jafnvægi innan viðmiðunarmarka.

Verkun

Verkun var byggð á samhæfðri greiningu á niðurstöðum frá 29 sjúklingum sem fengu snemmkominn MLD og fengu meðferð með fersku Libmeldy (ekki varðveitt með frystingu). Þessar niðurstöður fengust frá tuttugu (20) sjúklingum sem fengu meðferð í skráningarrannsókninni (rannsókn 201222 - opinni, ekki slembiraðaðri, eins arms, klínískri rannsókn á öryggi og verkun). Miðgildi tímalengdar eftirfylgni eftir meðferð var 4,0 ár (á bilinu 0,6 til 7,5 ár) og níu (9) sjúklingar fengu meðferð í tengslum við 3 áætlanir um útvíkkað aðgengi með miðgildi eftirfylgni 1,5 ár (á bilinu 0,99 ár til 2,72 ár).

Að auki eru upphaflegar niðurstöður frá 9 sjúklingum sem fengu meðferð í annarri rannsókn sem gerð var með endanlegri samsetningu Libmeldy (varðveitt með frystingu) (rannsókn 205756) teknar saman hér fyrir neðan.

Klínísk birtingarmynd MLD sjúkdómsins getur verið mismunandi og fer aðallega eftir því á hvaða aldri fyrstu einkennum sjúkdómsins koma fram. Sjúklingar með MLD án einkenna sem fengu sjúkdóminn seint á ungbarnsaldri eða snemma á barnsaldri og MLD sjúklingar með byrjunareinkennum sem fengu sjúkdóminn snemma á barnsaldri með stökkbreytingar á báðum hlutum genasamsætanna fyrir ARSA genið sem leiðir til minnkunar á ensímverki ARSA, voru teknir inn í klínísku rannsóknirnar á Libmeldy. Með „stökkbreytingum á báðum hlutum genasamsætanna fyrir ARSA genið sem leiðir til minnkunar á ensímverki ARSA“ er átt við stökkbreytingar sem leiða til truflunar, algjörar eða að hluta til, á ARSA ensímverki og meðfylgjandi uppsöfnun sulfatíða. Þessar stökkbreytingar á báðum genum genasamsætunnar eiga ekki við um algengar hlutlausar stökkbreytingar sem lýst er í tengslum við ARSA sýndarskorts-samsætur (pseudo-deficiency alleles).

Sjúklingar og sjúkdómseiginleikar

MLD sjúkdómsformin (afbrigðin) voru skilgreind eftir því hvort eftirfarandi skilyrði væru uppfyllt meðan á klínískum rannsóknum stóð:

- Seint á ungbarnsaldri: aldur við upphaf einkenna hjá eldri systkinum ≤ 30 mánuðir og/eða 2 núll (0) stökkbreyttar ARSA genasamsætur og/eða úttaugakvilli samkvæmt taugaleiðnisrannsókn (electroneurography).
- Snemma á barnsaldri: aldur við upphaf einkenna (hjá sjúklingnum eða hjá eldra systkini) á aldrinum 30 mánaða til 7 ára og/eða 1 núll (0) og 1 stökkbreytt/ar (residual (R) mutant) ARSA genasamsæta/ur og/eða úttaugakvilli samkvæmt taugaleiðnirannsókn.

Í skilgreiningunni hér að ofan vísa núll (0) og eftirskildar (R) genasamsætur til annaðhvort þekktra eða nýrra stökkbreytinga.

Einkenni sjúklinganna var skilgreint á eftirfarandi hátt:

- Án einkenna (pre-symptomatic): Við inntöku í klínísku rannsóknirnar voru sjúklingar seint á ungbarnsaldri og snemma á barnsaldri án skerðingar á taugastarfsemi (sjúkdómstengd einkenni), með eða án sjúkdómseinkenna greindra með rannsóknatækjum þ.e. taugaleiðnirannsókn og segulómun af heila.

Samkvæmt upphafsgreiningu sjúklinga seint á ungbarnsaldri og snemma á barnsaldri án einkenna sem fengu meðferð meðan á klínísku rannsóknunum stóð var skilgreiningin án einkenna höfð enn nákvæmari til að hámarka ávinninginn af meðferðinni.

Í ljósi niðurstaðna þeirrar greiningar skal íhuga Libmeldy meðferð sjúklings sem er án einkenna:

- Hjá sjúklingi með sjúkdómsformið seint á ungbarnsaldri, svo framarlega sem ekki er seinkun á að geta staðið óstuddur eða seinkun á því að geta gengið óstuddur, ásamt óeðlilegum einkennum samkvæmt taugafræðilegu mati.
- Hjá sjúklingi með sjúkdómsformið snemma á barnsaldri, svo framarlega sem engin taugafræðileg teikn eða einkenni sjúkdómsins sem leiða til vitsmunaskerðingar, skertrar hreyfifetu, versunar á atferli eða afturfara (samkvæmt taugafræðilegri skoðun, mati á grófhreyfingum og/eða taugasálfræðilegum prófa fyrir viðkomandi aldur) eru til staðar.
- Með byrjunareinkennum (early symptomatic): Við inntöku í klínísku rannsóknirnar uppfylltu sjúklingar snemma á barnsaldri með byrjunareinkennum eftirfarandi 2 skilyrði: greindarvísitala ≥ 70 og geta til að ganga ≥ 10 skref án stuðnings.

Byggt á greiningu á klínískt mikilvægum ávinningi fyrir hreyfifetu og vitsmunastarfsemi, var eingöngu sýnt fram á verkun hjá sjúklingum sem fengu meðferð áður en vitsmunaskerðing hófst á meðan þeir gátu ennþá gengið óstuddir.

Með þessar niðurstöður í huga skal íhuga meðferð með Libmeldy fyrir sjúkling með sjúkdómsformið snemma á barnsaldri og byrjunareinkennum sjúkdómsins:

- Ef sjúklingurinn getur gengið óstuddur, sem þýðir að GMFC-MLD skor er ≤ 1 , og
- Ef skerðing hefur ekki orðið á vitsmunastarfsemi sjúklingsins, sem þýðir að sjúklingurinn er með greindarvísitölu ≥ 85 .

Af þeim 29 sjúklingum með snemmkominn MLD sem teknir voru inn í klínísku rannsóknirnar voru 20 án einkenna og 9 með byrjunareinkennum, 16 voru með greininguna MLD seint á ungbarnsaldri og 13 með greininguna MLD snemma á barnsaldri. Allir sjúklingarnir sem voru seint á ungbarnsaldri og sumir sjúklingarnir sem voru snemma á barnsaldri greindust eftir að eldra systkini hafði fengið einkenni og fengið MLD greiningu, sem varð til þess að aðrir fjölskyldumeðlimir voru rannsakaðir.

Tafla 4 Samantekt á lýðfræðilegum eiginleikum eftir einkennum þegar genameðferðin fór fram og eftir undirtegund sjúkdómsins (samþættar upplýsingar um verkun (integrated efficacy set))

| | Sjúklingar án einkenna | | Sjúklingar með byrjunareinkennum | |
|---|---|--|--|--|
| | Undirhópur sjúklinga seint á ungbarnsaldri (N=15) | Undirhópur sjúklinga snemma á barnsaldri (N=5) | Undirhópur sjúklinga seint á ungbarnsaldri (N=1) | Undirhópur sjúklinga snemma á barnsaldri (N=8) |
| Kyn, n (%) | | | | |
| Stúlkur | 5 (33) | 2 (40) | 1 (100) | 5 (63) |
| Drengir | 10 (67) | 3 (60) | 0 | 3 (38) |
| Aldur við genameðferð, í mánuðum | | | | |
| Miðgildi | 13,1 | 48,9 | 23,3 | 77,9 |
| Lágmark | 7,6 | 11,4 | 23,3 | 38,8 |
| Hámark | 17,8 | 66,8 | 23,3 | 139,9 |

Beinmergstaka

Meðan á klínískum rannsóknum stóð var rúmmál þess beinmergs sem safnað var aðlagð að hverjum sjúklingi. Miðgildi safnaðs rúmmáls beinmergs var 35 ml/kg (á bilinu 15-56 ml/kg), án nokkurra tengdra aukaverkana m.t.t. öryggis.

Losun og blóðfrumuskiðjun

Meðan á klínísku rannsóknunum stóð var ákvörðun tekin um að nota útæðablóð eftir losun hjá tíu sjúklingum og var þeim öllum gefið kyningavaxtarþátt (10-12,5 µg/kg/dag) til losunar CD34⁺ frumna fyrir blóðfrumuskiðjunina. Frá því á 3. degi gjafar kyningavaxtarþáttar var annað losunarylf, plexafór, gefið einu sinni á dag (0,24 mg/kg, undir húð) ef klínísk ábending var fyrir hendi en það var háð fjölda hvíttra blóðkorna og CD34⁺ frumna í útæðablóði sjúklingsins. Blóðfrumuskiðjun var framkvæmd strax og fjöldi CD34⁺ frumna var fullnægjandi samkvæmt stöðluðu verklagi.

Ef markfjöldi safnaðra CD34⁺ frumna til að framleiða Libmeldy og til að eiga varafrumur til ígræðslu náðist ekki með einni blóðfrumuskiðjun var hún framkvæmd öðru sinni. Hjá öllum sjúklingum var lágmarksfjöldi CD34⁺ frumna til framleiðslu Libmeldy (8 x 10⁶ CD34⁺ frumur/kg) safnað með 1 lotu af losun og 1 eða 2 blóðfrumuskiðjunum.

Undirbúningsmeðferð fyrir meðferðina

Allir sjúklingar fengu altæka undirbúningsmeðferð með búsúlfani fyrir meðferð með Libmeldy.

Þrettán sjúklingar (45%) fengu hér um bil beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð (sub-myeloablative conditioning), þar sem takmarkið var skilgreint sem samanlagt AUC 67.200 µg*klst./l. Sextán sjúklingar (55%) fengu meðferð með beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð (myeloablative conditioning), þar sem takmarkið var skilgreint sem samanlagt AUC 85.000 µg*klst./l.

Í hér um bil beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðinni fengu sjúklingarnir alls 14 skammta af búsúlfani (samkvæmt þyngd sjúklingsins), sem 2 klukkustunda innrennsli í bláæð sem gefin var á 6 klukkustunda fresti frá degi -4 til dags -1. Haft var eftirlit með plasmáþéttni búsúlfans með raðbundnum lyfjahvarfafræðilegum sýnum og hún aðlöguð með því að nota marksskammt AUC sem var 4800 µg*klst./l (á bilinu: 4200 til 5600 µg*klst./l), sem samsvarar væntanlegu heildar samanlögðu AUC 67.200 µg*klst./l (á bilinu 58.800 til 78.400 µg*klst./l). Að meðaltali var samanlagt AUC hjá sjúklingum sem fengu hér um bil beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð hærra en búist var við en helst innan markbilisins (margfeldismeðaltal 71.923,53 [95% CI: 68.751,04; 75.242,41]).

Fyrir beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðina fengu sjúklingarnir skammt af búsuþfani sem byggðist á líkamsyfirborð í samræmi við aldur sjúklingsins (80 mg/m²/skammt ef ≤1 árs; 120 mg/m²/skammt ef >1 árs) alls 4 skammta, sem gefnir voru með 3 klukkustunda innrennsli í bláæð á 20 til 24 klukkustunda fresti frá degi -4 til dags -1. Haft var eftirlit með plasmáþéttni búsuþfans með raðbundnum lyfjahvarfafræðilegum sýnum og hún aðlöguð með því að nota heildarmarkskammt AUC sem var 85,000 µg*klst./l (á bilinu 76,500 til 93,500 µg*klst./l).

Greining á undirhópum eftir undirbúningsmeðferð, þ.e. samanburður á undirhópum sjúklinga sem fengu beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðina og sjúklinga sem fengu hér um bil beinmergseyðandi undirbúningsmeðferðina sýndi ekki greinilegan mun á rótun veiruleiddra frumna né á ARSA ensímvirgni (á hnattkjarna frumum úr blóði og úr beinmerg í heild). Enn fremur var öryggi beggja meðferðanna sambærilegt.

Þess vegna er það meðferðarlæknisins að taka ákvörðun um hvort nota eigi beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð eða hér um bil beinmergseyðandi undirbúningsmeðferð sem undirbúningsmeðferð fyrir meðferðina, með klínísk sérkenni sjúklingsins í huga svo sem aldur, lifrarstarfsemi, fyrirburð og segamyndunarhneigð, án þess þó að takmarkast við þau.

Meðan á klínísku rannsóknunum stóð var gerð krafa um fyrirbyggjandi meðferð með úrsódeoxýkólsýru eða defibrótíði við bláæðateppusjúkdómi í lifur og tengdum fylgikvillum vegna innanþekjuskemmda samkvæmt gildandi leiðbeiningum.

Gjöf Libmeldy

Allir sjúklingar (N=29) fengu lyfið með frumuskammti sem var að meðaltali (lág., há.) $10,81 \times 10^6$ (4,2; 25,9) CD34⁺ frumur/kg með innrennsli í bláæð.

Samþættar niðurstöður verkunar (N=29)

Samsettu aðalendapunktur verkunar voru:

- Mælikvarði fyrir grófhreyfingar (Gross Motor Function Measure): Framför um >10% af heildarskori á mælikvarða fyrir grófhreyfingar hjá sjúklingum sem fengu meðferð, metin 2 árum eftir meðferð samanborið við skor mælikvarða fyrir grófhreyfingar hjá samanburðarhópi með MLD sem var paraður m.t.t. aldurs en fékk ekki meðferð (þ.e. TIGET natural history [NHx] Study) (sjá töflu 5) og
- ARSA virkni: Marktæk (≥ 2 staðalfrávik) aukning á afgangi (residual) ARSA virkni samanborið við gildi fyrir meðferð, mældri í hnattkjarna frumum úr blóði 2 árum eftir meðferð (sjá Lyfhrif, mynd 1 og töflu 6).

Sjúklingar með snemmkominn MLD sem fengu meðferð áður en einkenni komu fram sýndu eðlilegan hreyfiproska og stöðugleika eða seinkun í framgangshraða skertrar hreyfifærni samkvæmt heildarskori mælikvarða fyrir grófhreyfingar (%) (sjá töflu 5).

Með ANCOVA líkani aðlöguðu að aldri við mat mælikvarða fyrir grófhreyfingar og meðferð var meðalmunur á sjúklingum seint á ungbarnsaldri án einkenna sem fengu meðferð og aldursþöruðum sjúklingum seint á ungbarnsaldri sem ekki fengu meðferð, úr rannsókninni á eldri gögnum, 71,0% eftir 2 ár og 79,8% eftir 3 ár. Að sama skapi var meðalmunur á milli sjúklinga snemma á barnsaldri án einkenna sem fengu meðferð og aldursparaðra sjúklinga snemma á barnsaldri sem ekki fengu meðferð 52,4% eftir 2 ár og 74,9% eftir 3 ár. Þessi meðferðamunur var tölfræðilega marktækur ($p \leq 0,008$) Libmeldy í hag.

Greinilegur munur á heildarskori mælikvarða fyrir grófhreyfingar kom einnig fram á milli sjúklinga snemma á barnsaldri með byrjunareinkennum og fengu meðferð og aldursparaðra sjúklinga snemma á barnsaldri sem ekki fengu meðferð, þó að hann væri ekki tölfræðilega marktækur (28,7% eftir 2 ár; $p = 0,350$ og 43,9% eftir 3 ár; $p = 0,054$).

Tafla 5

GMFM heildarskor (%) eftir 2 ár og eftir 3 ár hjá sjúklingum án einkenna og sjúklingum með byrjunareinkenni (undirhóparnir seint á ungbarnsaldri og snemma á barnsaldri) með samanburði við aldursparaða einstaklinga úr eldri gögnum (sambættar upplýsingar um verkun).

| | Leiðrétt meðaltal GMFM heildarskors | | Meðalmunur á meðferð samkvæmt GMFM heildarskori milli sjúklinga sem fengu meðferð og aldursparaða sjúklinga úr eldri gögnum sem ekki fengu meðferð | |
|--|-------------------------------------|---|--|--|
| | Sjúklingar sem fengu meðferð | Sjúklingar úr eldri gögnum sem ekki fengu meðferð | | |
| Sjúklingar án einkenna | Seint á ungbarnsaldri | | | |
| | Ár 2 * | 79,5% (n=10) | 8,4% (n=8) | 71,0% (95% CI: 60,4 – 81,7); p<0,001 |
| | Ár 3 | 82,6% (n=9) | 2,8% (n=9) | 79,8% (95% CI: 66,2 – 93,3); p<0,001 |
| | Snemma á barnsaldri | | | |
| | Ár 2 * | 96,7% (n=4) | 44,3% (n=8) | 52,4% (95% CI: 25,1 – 79,6); p=0,008 |
| Ár 3 | 93,2% (n=4) | 18,2% (n=9) | 74,9% (95% CI: 50,8 – 99,1); p<0,001 | |
| Sjúklingar með byrjunareinkenni | Snemma á barnsaldri | | | |
| | Ár 2 * | 60,7% (n=6) | 31,9% (n=10) | 28,7% (95% CI: -14,1 – 71,5); p=0,350 |
| | Ár 3 | 59,8% (n=6) | 15,9% (n=10) | 43,9% (95% CI: 9,2 – 78,5); p=0,054 |

* Mælikvarði fyrir grófhreyfingar tveimur árum eftir meðferð var samsettur aðalendapunktur í klínisku skráningarrannsókninni. Athugið: Samvikagreining til leiðréttingar fyrir meðferð og aldri. P-gildi eru úr tvíhliða 5% tilgátuprófi með núll tilgátu um 10% mismun. CI: öryggisbil; EJ: snemma á barnsaldri; GMFM: mælikvarði fyrir grófhreyfingar; LI: seint á ungbarnsaldri; MLD: hjarnahvítukyrkingur (metachromatic leukodystrophy).

Hrörnun á grófhreyfingum var metin frá upphafi sjúkdóms hjá sjúklingum snemma á barnsaldri sem voru með byrjunareinkenni þegar genameðferðin fór fram. Fjórum árum eftir upphaf sjúkdómsins var áætlað hlutfalla sjúklinga sem voru á lífi og héldu hreyfigetu og hæfni til að sitja án stuðnings (GMFC-MLD gildi 5 eða hærra) var 62,5% í meðferðarhópnum samanborið við 26,3% í hópnum sem fékk ekki meðferð, sem sýnir seinkun á framgangi sjúkdómsins eftir meðferð með Libmeldy.

Tölfræðilega marktæk aukning á ARSA virkni í hnattkjarna frumum úr blóði sást einnig 2 árum eftir meðferð samanborið við grunnildi fyrir meðferð bæði hjá sjúklingum sem voru án einkenna (20,0-föld aukning; p<0,001) og sjúklingum sem voru með byrjunareinkenni (4,2-föld aukning; p=0,004)(sjá töflu 6).

Tafla 6

ARSA virkni mæld í hnattkjarna frumum úr blóði (margfeldismeðaltal) í upphafi og 2 árum eftir meðferð hjá sjúklingum án einkenna og sjúklingum með byrjunareinkenni (sambættar upplýsingar um verkun).

| | Margfeldismeðaltal (%CVb) ARSA virkni í hnattkjarna frumum úr blóði | | Margfeldi aukningar frá upphafsgildi að 2 árum * |
|-----------------------------|---|----------------------------|--|
| | Grunngildi | 2 ár | |
| Án einkenna | 26,923 (6,72) (n=19) | 339,736 (270,85) (n=14) | 20,0 (95% CI: 9,0; 44,0) p<0,001 |
| Með byrjunareinkenni | 26,025 (2,72) (n=9) | 134,056 (55,94) (n=6) | 4,2 (95% CI: 1,6; 11,2) p=0,004 |

* Hlutfall í leiðréttum meðaltölum úr blönduðu líkani endurtekinna mælinga á gögnum á lógaritmískum mælikvarða, leiðréttum fyrir heimsókn, grunnildi, grunnildi*heimsókn, undirgerð sjúkdóms og undirgerð sjúkdóms*heimsókn

Aukaendapunktur verkunar samkvæmt samþættri greiningu á verkun var mæling á greindarvísitölu yfir 55 eftir meðferð með Libmeldy, sem eru mörk miðlungsmikillar greindarskerðingar (DSM-IV), með notkun taugasálfræðilegra prófa. Mælingar á greindarvísitölu/þroskavísitölu (Intelligence Quotient/Development Quotient (IQ/DQ)). Þ.e. vitsmuna- og tungumálafærni, styðja niðurstöður úr mælingum á grófhreyfingum og eru enn frekari sönnun þess að rótun og enduruppbygging ensíma á háu stigi hefur mikilvæg meðferðaráhrif á lykileinkenni hjá MLD sjúklingum.

Í undirhópnum seint á ungbarnsaldri (allir nema einn voru án einkenna þegar meðferðin var gefin), höfðu 12 af 15 sjúklingum sem metnir voru nokkuð stöðugt IQ/DQ, innan eðlilegra marka ((IQ/DQ skor 100 +/- staðalfrávik sem var 15) meðan á eftirfylgni stóð. Allir nema 2 þessara sjúklinga (einn án einkenna, einn með byrjunareinkenni) héldust yfir mörkum verulegrar greindarskerðingar (IQ/DQ >55) miðað við lífaldur, en allir 14 sjúklingarnir úr eldri gögnum sem ekki fengu meðferð en höfðu fengið taugasálfræðilegt mat sýndu merki um verulega greindarskerðingu (þ.e. IQ/DQ undir 55 og nálægt 0).

Af þeim 10 sjúklingum snemma á barnsaldri sem lifðu höfðu allir 4 sjúklingarnir sem voru án einkenna og 4 af 6 sjúklingum með byrjunareinkenni, eðlilegt IQ/DQ allt eftirfylgnitímabilið. Til samanburðar sýndu 11 af 12 sjúklingum úr eldri gögnum, sem höfðu gengist undir taugasálfræðilegt, mat merki um verulega vitsmunaskerðingu meðan á eftirfylgni stóð.

Þegar samþætta greiningin var gerð, þ.e. þegar miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 3,035 ár eftir meðferð (á bilinu 0,99 til 7,51) hafði enginn af sjúklingunum 16 í undirhópnum seint á ungbarnsaldri sem fékk meðferð dáíð (100% heildarlífur), allir nema einn voru án einkenna þegar þeir fengu meðferð. Fjórir sjúklingar seint á ungbarnsaldri án einkenna voru á lífi 6 árum eða síðar eftir meðferð og 2 sjúklingar seint á ungbarnsaldri án einkenna voru á lífi 7 árum eða síðar eftir meðferð. Til samanburðar höfðu 12 af 19 (63,2%) sjúklingum seint á ungbarnsaldri úr eldri gögnum sem ekki höfðu fengið meðferð dáíð þegar greiningin var gerð.

Sambærileg heildarlífur sást hjá hópnum snemma á barnsaldri með og án meðferðar og var miðgildi tímalengdar eftirfylgni 3,49 ár eftir meðferð (á bilinu 0,64 til 6,55). Einn af 5 (20%) sjúklingum snemma á barnsaldri sem fékk meðferð þegar hann var án einkenna dó vegna blóðþurrðarslags í heila sem ekki var talið tengjast Libmeldy. Meðal 8 (25,0%) sjúklinga snemma á barnsaldri sem fengu meðferð þegar þeir voru með byrjunareinkenni urðu 2 dauðsföll, bæði vegna sjúkdómsversnunar, og voru þau ekki heldur talin tengjast meðferð með Libmeldy. Einnig höfðu 3 af 12 (25%) sjúklingum snemma á barnsaldri úr rannsókninni á eldri gögnum, sem ekki fengu meðferð, dáíð þegar greiningin var gerð.

Næmnigreining sem gerð var til að skilgreina klíniska þætti sem gætu hafa haft áhrif á ávinninginn af meðferð með Libmeldy og til hámarka ráðlagða notkun meðferðarinnar, greindi 4 tilvik meðferðarbrests:

- Einn sjúklingur seint á ungbarnsaldri fékk sjúkdómstengd einkenni milli skimunar og gjafar Libmeldy og var talinn með einkenni þegar meðferðin var gefin. Framvindan hjá þessum sjúklingi eftir meðferð var sambærileg og hjá sjúklingum úr eldri gögnum sem fengu ekki meðferð bæði hvað varðar vitsmunastarfsemi og hreyfifroska.
- Þremur sjúklingum snemma á barnsaldri sem voru með byrjunareinkenni og fengu meðferð með Libmeldy versnaði bæði m.t.t hreyfifærni og vitsmunastarfsemi samanborið við það sem fram kom hjá sjúklingum úr eldri gögnum sem ekki fengu meðferð og framgangur sjúkdómsins leiddi til dauða tveggja þeirra. Tveir af þremur sjúklingum voru með IQ<85 (82 og 58) þegar meðferðin var gefin. Tveim af þremur sjúklingum versnaði milli skimunar og upphafsmats (við upphaf undirbúningsmeðferðar).

Rannsókn 205756 (lyf sem er varðveitt með frystingu, endanleg samsetning)

Rannsókn 205756 er opin, eins arms rannsókn gerð til að meta Libmeldy sem er varðveitt með frystingu (endanleg samsetning) til meðferðar hjá MLD sjúklingum seint á ungbarnsaldri án einkenna og sjúklingum snemma á barnsaldri án einkenna og með byrjunareinkennum. Bil frumskammtsins sem notaður var hjá fyrstu 9 sjúklingunum í rannsókn 205756 ($10,45-30,0 \times 10^6$ CD34+ frumur/kg) er nálægt bilinu sem notað var hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fersku lyfjaformi (rannsóknar-) lyfsins ($4,2-25,9 \times 10^6$ CD34+ frumur/kg).

Þegar kom að lokunartíma gagna höfðu 6 sjúklingar (3 sjúklingar seint á ungbarnsaldri og 3 sjúklingar snemma á barnsaldri), allir án einkenna þegar meðferðin var gefin, fengið meðferð og var miðgildi tímalengdar eftirfylgni eftir meðferð 0,87 ár (á bilinu: 0,0 til 1,47 ár). Bráðabirgðagögn um verkun sýna stig rótunar, fjölda eintaka veiruferja, ARSA virkni í hnattkjarna frumum úr blóði og heila- og mænuvökva á mismunandi tímamörkum eftir genameðferð á því bili sem fram kemur í samþættu greiningunni á gögnum sjúklinga sem fengu meðferð með fersku lyfjaformi Libmeldy.

Bráðabirgðagögn um öryggi sýna að Libmeldy þoldist vel. Í þessari rannsókn á lyfi sem varðveitt er með frystingu er öryggi lyfsins í samræmi við öryggi notkunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fersku lyfi með tilliti til eðlis, upphafstíma og tíðni tilkynnta aukaverkana.

Börn

Libmeldy hefur verið rannsakað hjá ungbörnum og börnum á aldrinum 7,6 mánaða til 11,6 ára. Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Libmeldy hjá undirhópi barna með hjarnahvítukyrking (metachromatic leukodystrophy (MLD)) sem kemur fram seint á barnsaldri (þ.e. sjúklingum með MLD á aldrinum 7 til allt að 17 ára við upphaf sjúkdómsins) (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Libmeldy er lyf sem felur í sér genameðferð og inniheldur samgena frumur sem hefur verið erfðabreytt *ex vivo*. Eðli Libmeldy er þannig að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum, frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi eiga ekki við. Lífdreifing (biodistribution) Libmeldy var engu að síður rannsökuð og sýnt var fram á dreifingu í blóðmyndandi vefi og markklíffæri sjúkdómsins (þ.m.t. heilann).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vegna eðlis Libmeldy átti staðlað eiturefnafræðilegt mat ekki við og hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.

Libmeldy var metið með tilliti til lyfjafræði, eiturefnafræði og eiturverkana á erfðaeefni *in vitro* og *in vivo*. Greining á innlimunarstað (integration site analysis) í Lin- beinmergsfrumum úr músum og CD34⁺ frumum úr mönnum veiruleiddum með ARSA lentiveirufurju var gerð fyrir og eftir ígræðslu í mýs. Greiningin sýndi enga eflingu á innskotum í eða nálægt krabbameinstengdum genum, eða ríkjandi klón (clonal dominance). Frumgerð af lentiveirufurju skyldri ARSA lentiveirufurju virkjaði ekki *in vitro* ummyndun og viðvarandi vöxt veiruleiddra Lin- beinmergsfrumna úr músum af villigerð með ummyndun vegna innskots. Lin- beinmergsfrumur úr Cdkn2a^{-/-} músum, stofni sem hefur tilhneigingu til krabbameinsmyndunar þar sem kveikjan er gamma-retróveiru innskotsstökkbreyting veiruleidd með sömu frumgerðinni af lentiveirufurju, sýndu ekki að tilhneiging væri til eiturverkana á erfðaeefni þegar þær voru ígræddar í villigerð af músum.

Rannsóknir á eiturverkunum og krabbameinsvaldandi (æxlisvaldandi) áhrifum voru gerðar með músalíkani af MLD. Engin merki um eiturverkanir vegna ARSA yfirtjáningar og enginn óeðlilegur eða illkynja vöxtur ígræddra frumna eða blóðmyndandi æxla í tengslum við innlimun ARSA lentiveirufurju kom fram. ARSA yfirtjáning í blóðmyndandi stofn- og forverafrumum úr mönnum og í ARSA Tg músum skerti ekki virkjun annarra súlfatasa sem voru háðir súlfatasa hvatanum SUMF1, hafði ekki áhrif á hæfni veiruleiddra frumna til fjölgunar og sérhæfingar og orsakaði ekki eiturverkanir eða skerti starfshæfni í ARSA Tg músum.

Viðbótarrannsóknir á CD34⁺ frumum úr mönnum, veiruleiddum með ARSA lentiveirufurju og gefnar músum með ónæmisbrest sem gengist höfðu undir beinmergseyðingu, sýndu engar eiturverkanir og enga genaferjutilfærslu eða nálæga veiruleiðslu í kynkirtlum karldýra.

Sameindaeftirlit (molecular monitoring) greindi ekki lentiveiru færa um afritun (replication competent lentivirus).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvímetýlsúlfoxíð
Natríumklóríð
Mannaalbúmín

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

6 mánuðir.

Eftir að lyfið hefur þiðnað: Að hámarki 2 klukkustundir við stofuhita (20°C - 25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Libmeldy innrennslispoka verður að geyma í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við <-130 °C þar til lyfið er tilbúið til afþíðingar og gjafar.

Geymið innrennslispokann/pokana í málmhulstrinu/hulstrunum. Má ekki frysta aftur eftir að lyfið hefur þiðnað.

Geymsluskilyrði eftir afþíðingu og blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml innrennslispoki(ar) úr etýlénvínylasetati (EVA) með tveimur aðgengilegum ástungustöðum (spike ports), pökkuðum í EVA hlífðarpoka sem liggja í málmhulstri.

Libmeldy er sent frá framleiðslustaðnum til geymslu á staðnum þar sem innrennslisli fer fram í frystiílátí til flutnings (cryoshipper) sem getur innihaldið mörg málmhulstur sem ætluð eru einum sjúklingi. Hvert málmhulstur inniheldur einn innrennslispoka af Libmeldy.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

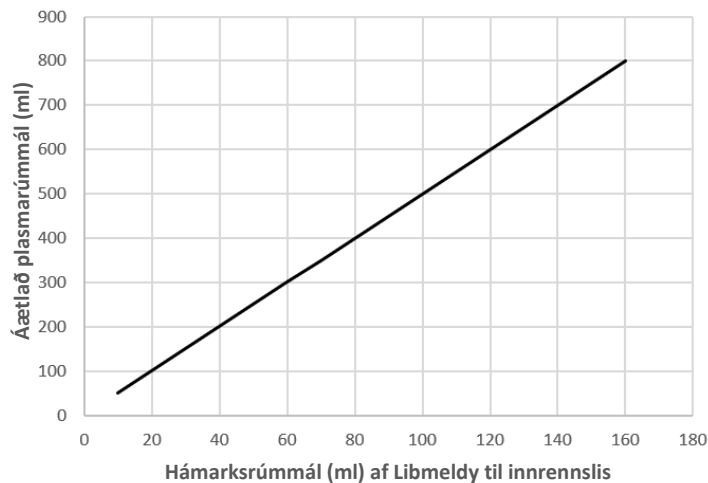
- Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Libmeldy eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífðarfatnað og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.
- Libmeldy verður að ávallt haldast við < -130°C, þar til innihald pokans er affryst til innrennslis.

Skilgreining á skammtinum sem á að gefa

- Með hliðsjón af upplýsingum um skammta í kafla 4.2 skal skilgreina skammtinn sem á að gefa og fjölda innrennslispoka sem á að nota samkvæmt heildarfjölda CD34⁺ frumna sem afgreiddar eru og tilgreindar eru á upplýsingablaðinu um lotuna (þ.e. „afgreiddur skammtur“, reiknaður út frá þyngd sjúkingsins á þeim tíma sem frumunum er safnað). Einnig skal taka tillit til þyngdar sjúkingsins á þeim tíma sem meðferðin er veitt þegar skammturinn af Libmeldy er ákveðinn og þeirrar staðreyndar að gefa skal allt rúmmál þeirra poka sem notaðir eru.

- Rúmmál innrennslis verður að íhuga vandlega með tilliti til aldurs og þyngdar sjúklingsins. Þegar skammturinn af Libmeldy sem á að gefa með innrennsli er meira en einn poki skal tryggja, áður en innrennsli hefst, að rúmmál lyfsins sem á að gefa með innrennsli sé í samræmi við ráðlagt hámark tvímetýlsúlfoxíðs, þ.e. heildarrúmmál tvímetýlsúlfoxíðs sem gefið er á að vera <1% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins. Því skal hámarksrúmmál af Libmeldy sem á að gefa vera <20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.
- Eftirfarandi línurit er ætlað til viðmiðunar þegar ákvarða skal það hámarksrúmmál af Libmeldy sem má gefa með innrennsli samkvæmt áætluðu plasmarúmmáli sjúklings.

Mynd 2 Leiðbeiningar um örugg mörk tvímetýlsúlfoxíðs: hámarksrúmmál af Libmeldy sem á að gefa á að vera <20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.



Undirbúningur fyrir innrennsli

- Sjúklingur getur átt marga innrennslispoka. Hverjum innrennslispoka er pakkað í hlífðarpoka sem er geymdur innan í málmhulstri.
- Innrennslispokann/innrennslispokana í hlífðarpokanum/hlífðarpokunum verður að geyma í málmhulstrinu/hulstrunum í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við <-130 °C þar til lyfið er tilbúið til afþíðingar og gjafar.
- Gangið úr skugga um að allir innrennslispokarnir séu til staðar og staðfestið að hver og einn innrennslispoki sé ekki útrunninn samkvæmt meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna.
- Sæfð natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn skal vera aðgengileg til að undirbúa innrennslisslönguna fyrir innrennsli og til að skola innrennslispokann og innrennslisslönguna eftir innrennsli.

Gátlisti fyrir affrystingu

- Ekki má fjarlægja málmhulstrið úr frysti eða afþíða Libmeldy fyrr en sjúklingurinn er tilbúinn fyrir innrennsli. Samræma skal tímasetningu afþíðingar innrennslispokans/pokanna sem innihalda Libmeldy og innrennslis. Staðfesta skal upphafstíma innrennslis fyrirfram og gera ráð fyrir afþíðingu svo að Libmeldy sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.
- Opnið málmhulstrið og athugið hlífðarpokann og innrennslispokann með tilliti til þess hvort þeir séu heilir áður en affrysting fer fram. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skaða skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun á úrgangi efnis sem unnið er úr mönnum og hafa samband við Orchard Therapeutics án tafar.
- Áður en Libmeldy er afþítt verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum upplýsingum um sjúklinginn sem eru á merkimiðunum á pakkningunum og meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna. Libmeldy er einungis ætlað til samgena notkunar. Ekki afþíða eða gefa Libmeldy með innrennsli ef upplýsingarnar á sjúklingamerkimiðanum sem er á innrennslispokanum eiga ekki við um sjúklinginn sem á að fá lyfið.

Afþíðing

- Eftir að innrennslispokinn í innsiglaða hlífðarpokanum hefur verið tekinn varlega úr málmhulstrinu á að afþíða hann við 37 °C í stýrðu afþíðingartæki þar til enginn sýnilegur ís er í innrennslispokanum.
- Þegar afþíðingu er lokið á að taka pokann strax úr afþíðingartækinu.
- Hlífðarpokann á að opna varlega til að fjarlægja innrennslispokann sem á að geyma við stofuhita (20°C - 25°C) fram að innrennsli.
- Nuddið innrennslispokann varlega til að endurdreifa frumunum. Skoðið innihald innrennslispokans til að sjá hvort sýnilegir frumukekkir séu ennþá til staðar. Smáir kekkir af frumum eiga að dreifast við varfærna handvirka blöndun. Hristið ekki pokann.
- Ekki má þvo, skilja, taka sýni úr og/eða endurdreifa innihaldi innrennslispokans í nýrri lausn fyrir innrennsli.
- Libmeldy má ekki geisla vegna þess að geislun gæti gert lyfið óvirkt.
- Ef um er að ræða fleiri en einn innrennslispoka fyrir meðferðarskammt sjúklingsins, skal ljúka gjöf hvers innrennslispoka að fullu áður en farið er að afþíða næsta poka.

Lyfjagjöf

- Libmeldy skal gefa með innrennsli í bláæð um miðlægan bláæðalegg samkvæmt stöðluðu verklagi fyrir lyf til frumumeðferðar á viðkomandi meðferðarstað.
- Ráðlagt innrennslisettt samanstandur af blóðgjafarsetti með 200 µm síu.
- Gefa skal hvern poka með þyngdarafslinnrennsli innan 2 klukkustunda frá þíðnun, að meðtöldum hléum meðan á innrennsli stendur, til þess að halda lífvænleika lyfsins í hámarki.
- Hámarkshraði innrennslis er 5 ml/kg/klst. og gefa skal innihald hvers poka á innan við u.þ.b. 30 mínútum.
- Þegar þörf er á að gefa fleiri en einn poka af Libmeldy skal aðeins gefa einn poka af lyfinu á hverri klukkustund.
- Fylgjast skal náíð með sjúklingum sem ekki hafa áður verið útsettir fyrir tvímetýlsúlfoxíði. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og súrefnismettun) og því hvort einhver einkenni koma fram í allt að 3 klukkustundir eftir innrennsli.
- Í lok innrennslis skal skola allt það Libmeldy sem eftir er í innrennslispokanum og öllum slöngum í tengslum við hann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og hægt er. Rúmmál innrennslis verður að íhuga vandlega með tilliti til aldurs og þyngdar sjúklingsins.

Varúðarráðstafanir sem þarf að viðhafa við förgun lyfsins

- Libmeldy inniheldur erfðabreyttar frumur úr mönnum. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem unnið er úr mönnum varðandi lyfjaleifar og úrgang.
- Allt sem komist hefur í snertingu við Libmeldy (föst efni og vökvaúrgang) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun erfðaefnis úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

- Nauðsynlegt er að forðast útsetningu fyrir Libmeldy fyrir slysi. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum varðandi meðhöndlun úrgangs sem unninn er úr mönnum ef upp kemur tilfelli um útsetningu fyrir slysi og getur falið í sér að þvo mengaða húð og fjarlægja mengaðan fatnað. Vinnusvæði og efni sem getur hafa komist í snertingu við Libmeldy verður að afmenga með viðeigandi sóttreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1493/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Libmeldy er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig verður markaðsleyfishafi að ná samkomulagi við lögbær yfirvöld um innihald og snið á fræðsluþáttum og verklagsreglum varðandi fyrirkomulag stýrðrar dreifingar.

Markmið áætlunar um fræðslu og stýrða dreifingu er að veita upplýsingar um örugga notkun Libmeldy.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Libmeldy er markaðssett, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búið er við að ávísi, afgreiði og/eða noti Libmeldy aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga.

Fræðsluefnið fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar um meðhöndlun og aðferð við lyfjagjöf.

• Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsmenn skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Varnaðarorð um að meðferð með Libmeldy sé fræðilega tengd hættu á stökkbreytingum með innskoti í erfðaeefni, sem mögulega geta leitt til myndunar illkynja sjúkóma. Allir sjúklingar eiga að vera undir eftirliti með tilliti til einkenna krabbameinsvaldandi ummyndunar, hvítblæðis eða eitlakraðbameins og greina verður þeim frá einkennum hvítblæðis og eitlakraðbameins og að þeir verði að leita til læknis án tafar ef slík einkenni eru til staðar.
- Varnaðarorð um seinkaða frumuígræðslu blóðflagna og leiðbeiningar um hvernig eigi að bregðast við því.
- Varnaðarorð um tilkomu mótiefna gegn ARSA og leiðbeiningar um hvernig eigi að bregðast við því.
- Varnaðarorð um mögulega hættu á ígræðslubresti og þörfina á því að hafa eftirlit með sjúklingum.
- Upplýsingar um LongTERM-MLD rannsóknina og hvað hún muni fela í sér
- Ráðleggingar um þau mikilvægu atriði varðandi Libmeldy sem þarf að hafa í huga og ræða við sjúklinga og/eða umönnunaraðila um:
 - mögulega áhættu af meðferð með Libmeldy
 - einkenni hvítblæðis/eitlakraðbameins og hvað ber að gera
 - innihald leiðbeininga fyrir sjúklinga og foreldra/umönnunaraðila
 - þörfina á að hafa öryggiskort sjúklings ávallt meðferðis og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum

- mikilvægi reglulegs eftirlits og langtímaeftirfylgni.
- Samskiptaupplýsingar til þess að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um og upplýsingar um að gefa eigi upp einstaklingsbundið lotunúmer lyfsins sem finna má á öryggiskorti sjúklingsins.
- **Leiðbeiningarnar um meðhöndlun og aðferð við lyfjagjöf fyrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:**
 - Leiðbeiningar um að Libmeldy verði að gefa á fullgildri meðferðarstofnun þar sem reynsla er af ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)).
 - Fyrirmæli og varúðarreglur sem ber að fylgja áður en Libmeldy er meðhöndlað eða gefið
 - Fyrirmæli um hvernig á að taka á móti og geyma Libmeldy
 - Fyrirmæli um hvernig á að sannprófa Libmeldy fyrir innrennsli
 - Fyrirmæli um hvernig á að þíða upp Libmeldy
 - Samskiptaupplýsingar til þess að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um og upplýsingar um að gefa eigi upp einstaklingsbundið lotunúmer lyfsins sem finna má á öryggiskorti sjúklingsins.

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga á að innihalda:

- Fylgiseðil lyfsins
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila
- Öryggiskort sjúklings.
- **Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:**
 - Varnaðarorð um að hafa verði eftirlit með því hvort sjúklingurinn fái einkenni hvítblæðis eða eitlakrabbameins og að hafa skuli samband við sérfræðilækninn strax ef einhver einkenni koma fram vegna þess að það sé væg hættu á að sjúklingurinn fái hvítblæði eða eitlakrabbamein. Sérfræðilæknirinn mun athuga blóð sjúklingsins m.t.t. einkenna um hvítblæði eða eitlakrabbamein í reglubundnum árlegum lækni skoðunum sem halda áfram eftir meðferðina.
 - Leiðbeiningar um þörfina á því að sjúklingurinn eða foreldrar/umönnunaraðilar hans hafi öryggiskort sjúklingsins ávallt meðferðis til þess að gefa öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem hann fær meðferð hjá upplýsingar um að barnið hafi fengið meðferð með Libmeldy.
 - Leiðbeiningar um mikilvægi reglubundins eftirlits og þess að tilkynna öll einkenni eða áhyggjuefni til sérfræðilæknisins sem barnið fær meðferðina hjá.
 - Upplýsingar um LongTERM-MLD rannsóknina og hver tilgangur rannsóknarinnar er.
 - Samskiptaupplýsingar til þess að tilkynna allar aukaverkanir eða einkenni sjúklingsins og hvað það þýðir að lyf sé undir sérstöku eftirliti (▼).
- **Öryggiskort sjúklings á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:**
 - Yfirlýsingu um að sjúklingurinn hafi fengið meðferð með Libmeldy og lotunúmer lyfsins og meðferðardagsetningu til að tryggja rekjanleika samkvæmt leiðbeiningum um eftirfylgni með öryggi og verkun og áhættustjórnun hátækni meðferðarlyfja (EMA/149995/2008).
 - Samskiptaupplýsingar meðferðarlæknisins.
 - Upplýsingar um mögulega falskt jákvæða niðurstöðu á ákveðnum HIV-prófum sem notuð eru, vegna Libmeldy.
 - Yfirlýsingu um að sjúklingurinn hafi fengið genameðferð og megi ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.
 - Nákvæmar upplýsingar um tilkynningu aukaverkana og að Libmeldy sé undir sérstöku eftirliti ▼.
 - Upplýsingar um hvar/hvernig heilbrigðisstarfsmaður getur fengið nánari upplýsingar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Libmeldy er sett á markað, sé kerfi sem beinist að því að hafa stjórn á dreifingu Libmeldy umfram þá stjórn sem tryggð er með hefðbundnum aðgerðum til að lágmarka áhættu. Uppfylla þarf eftirfarandi skilyrði fyrir ávísun, framleiðslu, afgreiðslu og notkun lyfsins:

Libmeldy verður einungis fánlegt gegnum meðferðarstofnanir sem hafa verið vottaðar af markaðsleyfishafanum til þess að tryggja rekjanleika frumna sjúklingsins og framleidda lyfsins milli meðferðarsjúkrahúss og framleiðslustaðar. Val meðferðarstofnanna fer fram í samráði við heilbrigðisyfirvöld í viðkomandi aðildarríki eftir því sem við á. Heilbrigðisstarfsmenn munu fá þjálfun í þeim atriðum sem fram koma í fræðsluefni fyrir lækna, en það er þáttur í fullgildingu meðferðarstofnunarinnar.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing | Tímamörk |
|---|--|
| Í því skyni að greina frekar langtímaverkun og -öryggi Libmeldy hjá börnum með sjúkdómsform MLD sem kemur fram seint á ungbarnsaldri eða snemma á barnsaldri skal markaðsleyfishafi leiða og leggja fram niðurstöður úr samanburðarrannsókn á öryggi í samræmi við samþykka rannsóknaráætlun. | Bráðabirgðaskýrslur lagðar fram í samræmi við áætlun um áhættustjórnun Lokaskýrsla rannsóknarinnar: Mars 2046 |
| Markaðsleyfishafi á að gera rástafanir til að stytta heildartíma frá skimun sjúklingsins þar til meðferð hefst þannig hann verði innan þeirra marka sem stuðst var við við klíniska þróun (miðgildi 8,2 vikur; á bilinu 6-12,4 vikur). Stytting á tíma í prófanir og losun lyfsins á að vera hluti af þessum ráðstöfunum. | Framvinduskýrslur: Júní 2021, Júní 2022 Skýrsla um framkvæmd ráðstafana: Desember 2022 |

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÁL MHULSTUR

1. HEITI LYFS

Libmeldy 2-10 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa atidarsagen autotemcel

2. VIRK EFNI

Samgena CD34⁺ bættur frumustofn sem inniheldur blóðmyndandi stofn- og forverafrumur veiruleiddar *ex vivo* með lentiveirufurju sem kóðar fyrir arýlsúlfatasa A (ARSA) geni manna.

3. HJÁL PAREFNI

Inniheldur einnig tvímetýlsúlfoxíð, mannaalþúmín og natríumklóríð.

4. LYFJA FORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

10-20 ml

Sjá upplýsingablað um lotuna varðandi fjölda innrennslispoka og CD34⁺ frumna í hverjum poka fyrir þennan sjúkling.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Geymsluþol eftir þiðnun: 2 klukkustundir við stofuhita (20°C - 25°C)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti (< -130°C). Geymið innrennslispokann í málmhulstrinu fram að affrystingu og gjöf. Ekki rjúfa innsigli hlífðarpokans fyrr en eftir þiðnun. Má ekki frysta aftur eftir affrystingu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Farga skal lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun á úrgangi efnis sem unnið er úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1493/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Eftirnafn:
Skírnarnafn:
Fæðingardagur:
DIN:
COI auðkenni:
Lotunr.:
Auðkenni poka:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

HLÍÐARPOKI

1. HEITI LYFS

Libmeldy 2-10 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
atidarsagen autotemcel

2. VIRK EFNI

Samgena CD34⁺ bættur frumustofn sem inniheldur blóðmyndandi stofn- og forverafrumur
veiruleiddar *ex vivo* með lentiveirufurju sem kóðar fyrir arýlsúlfatasa A (ARSA) geni manna.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig tvímetýlsúlfoxíð, mannaalbúmín og natríumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

10-20 ml

Sjá upplýsingablað um lotuna varðandi fjölda innrennslispoka og CD34⁺ frumna í hverjum poka fyrir þennan sjúkling.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Geymsluþol eftir þíðnun: 2 klukkustundir við stofuhita (20°C - 25°C)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti (< -130°C). Geymið innrennslispokann í málmhulstrinu fram að affrystingu og gjöf. Ekki rjúfa innsigli hlífðarpokans fyrr en eftir þiðnun. Má ekki frysta aftur eftir affrystingu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Farga skal lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun á úrgangi efnis sem unnið er úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1493/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Eftirnafn:
Skírnarnafn:
Fæðingardagur:
DIN:
COI auðkenni:
Lotunr.:
Auðkenni poka:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Libmelyd $2-10 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
atidarsagen autotemcel
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Eftirnafn:
Skírnarnafn:
Fæðingardagur:
DIN:
COI auðkenni:
Lotunr.:
Auðkenni poka:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10-20 ml af frumuördreifunni í hverjum poka.

Sjá upplýsingablað um lotuna varðandi fjölda innrennslispoka og CD34⁺ frumna í hverjum poka fyrir þennan sjúkling.

6. ANNAD

Einungis til samgena notkunar.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐINU UM LOTUNA SEM FYLGIR HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING

1. HEITI LYFS

Libmeldy 2-10 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa atidarsagen autotemcel

2. VIRK EFNI

Samgena CD34⁺ bættur frumustofn sem inniheldur blóðmyndandi stofn- og forverafrumur veiruleiddar *ex vivo* með lentiveirufurju sem kóðar fyrir arýlsúlfatasa A (ARSA) geni manna.

3. AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

UPPLÝSINGAR UM SJÚKLING

Nafn (eftirnafn, skírnarnafn):
 Fæðingardagur (DD-MMM-ÁÁÁÁ):
 Þyngd við fyrstu söfnun (kg):
 DIN:
 COI auðkenni:

4. LOTUNÚMER, INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA, OG FYRNINGARDAGSETNING

UPPLÝSINGAR UM AFGREIDDA/R LOTU/R

Eftirfarandi lota/lotur er/eru í sendingunni:

| Lotunúmer | Uppruni frumna (BM eða mPB) | Auðkenni poka | Magn innrennslislyfs, ördreifufu (ml) | Styrkleiki (x 10 ⁶ frumur/ml) | Heildar CD34 ⁺ frumur (x 10 ⁶) | Fyrningardagsetning (DD-MMM-ÁÁÁÁ) |
|-----------|-----------------------------|---------------|---------------------------------------|--|---|-----------------------------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Heildarfjöldi poka:

Heildarfjöldi CD34⁺ frumna (x10⁶):

BM: beinmergur (bone marrow); mPB: útæðablóð eftir losun (mobilised peripheral blood)

5. SKAMMTUR AF LYFINU

Afgreiddur skammtur (útreiknaður samkvæmt þyngd sjúklings þegar frumutakan fór fram) er:
_____ $\times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg.

Ráðlagður lágmarksskammtur af Libmeldy sem á að gefa er 3×10^6 CD34⁺ frumur/kg.
Í klínískum rannsóknum hafa skammtar allt að 30×10^6 CD34⁺ frumur/kg verið gefnir.

Meðferðarlæknirinn skal ákvarða *skammtinn sem gefa á með innrennsli* miðað við heildarfjölda CD34⁺ frumna sem afgreiddar eru, þyngd sjúklingsins þegar meðferðin er veitt og þeirrar staðreyndar að gefa skal allt rúmmál þeirra poka sem notaðir eru.

Þegar skammturinn af Libmeldy sem á að gefa með innrennsli er meira en einn poki skal tryggja, áður en innrennsli hefst, að rúmmál lyfsins sem á að gefa með innrennsli sé í samræmi við ráðlagt *hámark tvímetylsúlfoxíðs*, þ.e. heildarrúmmál tvímetylsúlfoxíðs sem gefið er á að vera <1% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins. Því skal hámarksrúmmál af Libmeldy sem á að gefa vera <20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.

6. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

GEYMIÐ ÞETTA SKJAL OG HAFIÐ ÞAÐ TILBÚIÐ TIL NOTKUNAR ÞEGAR GEFA SKAL LIBMELDY MEÐ INNRENNSLI

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til samgena notkunar.

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

FYRIRMÆLI UM GEYMSLU OG NOTKUN

Geymið og flytjið í frysti (< -130°C). Geymið innrennslispokann í málmhulstrinu fram að affrystingu og gjöf. Ekki rjúfa innsigli hlífðarpokans fyrr en eftir þiðnun. Má ekki frysta aftur eftir affrystingu.

Geymsluþol: 6 mánuðir við < -130°C. Geymsluþol eftir þiðnun: 2 klukkustundir við stofuhita (20°C - 25°C).

8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Farga skal lyfjaleifum í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun á úrgangi efnis sem unnið er úr mönnum.

9. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

10. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1493/001

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila

Libmeldy 2-10 × 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifla atidarsagen autotemcel

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis eða hjúkrunarfræðings barnsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækni eða hjúkrunarfræðing barnsins vita um allar aukaverkanir sem barnið fær. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknir eða hjúkrunarfræðingur barnsins mun afhenda þér öryggiskort sjúklings sem á eru mikilvægar upplýsingar um meðferð barnsins með Libmeldy. Lestu það vandlega og fylgdu fyrirmælunum á því.
- Hafðu öryggiskort sjúklings ávallt meðferðis og sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum það alltaf þegar barnið fer til þeirra eða ef barnið fer á sjúkrahús.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Libmeldy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa barninu Libmeldy
3. Hvernig Libmeldy er búið til og gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
 - Aukaverkanir af undirbúningslyfinu
 - Aukaverkanir af Libmeldy
5. Hvernig geyma á Libmeldy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Libmeldy og við hverju það er notað

Upplýsingar um Libmeldy

Libmeldy er tegund af lyfi sem kallast **genomeðferð**. Það er framleitt sérstaklega fyrir barnið úr beinmergsfrumum eða blóðfrumum barnsins sjálfs.

Við hverju er Libmeldy notað

Libmeldy er notað til meðferðar við alvarlegum sjúkdómi sem nefnist hjarnahvítukyrkingur (metachromatic leukodystrophy (MLD)):

- hjá börnum með sjúkdómsform sem koma fram seint á ungbarnsaldri eða snemma á barnsaldri, sem hafa enn ekki fengið nein teikn eða einkenni,
- hjá börnum með sjúkdómsformið sem kemur fram snemma á barnsaldri sem eru byrjuð að fá einkenni en versnun einkenna er enn ekki orðin hröð.

Einstaklingar með MLD eru með galla í geninu sem býr til ensím sem nefnist arýlsúfatasi A (ARSA). Það leiðir til uppsöfnunar efna sem nefnast *súlfatíð* í heilanum og taugakerfinu. Það veldur skemmdum á taugakerfinu og stigvaxandi tapi á líkamlegri getu og síðar á andlegri getu og leiðir að lokum til dauða.

Hvernig verkar Libmeldy?

Frumum sem nefnast *stofnfrumur* er safnað úr beinmerg eða blóði barnsins. Þeim er síðan breytt á rannsóknastofu til þess að setja inn starfhæft gen til að mynda ARSA. Þegar barninu er gefið Libmeldy, sem er gert úr þessum breyttu frumum, munu frumurnar byrja að mynda ARSA til þess að brjóta niður súlfatíðin í taugafrumunum og öðrum frumum í líkama barnsins. Þetta mun væntanlega hægja á framgangi sjúkdómsins og auka lífsgæði barnsins.

Libmeldy er gefið með dreypi (*innrennsli*) í bláæð. Sjá nánari upplýsingar um hvað gerist fyrir meðferðina og meðan á henni stendur í kafla 3, *Hvernig Libmeldy er búið til og notað*.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um það hvernig Libmeldy verkar eða hvers vegna því hefur verið ávísað fyrir barnið, skaltu leita upplýsinga hjá lækni barnsins.

2. Áður en byrjað er að gefa barninu Libmeldy

Ekki má gefa barninu Libmeldy:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum ef þú telur barnið vera með ofnæmi.
- ef barnið hefur áður fengið genameðferð sem gerð var með stofnfrumum úr blóði barnsins.
- ef barnið hefur ofnæmi fyrir - eða ef lækurinn telur að barnið gæti fengið óásættanlegar aukaverkanir af - einhverjum af innihaldsefnum lyfsins sem barninu verður gefið fyrir meðferð með Libmeldy (sjá kafla 3).

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Upplýsingar um lyf sem eru að stofni til úr frumum, eins og Libmeldy, verður að geyma í 30 ár á sjúkrahúsinu. Upplýsingarnar sem geymdar verða um barnið eru nafn barnsins og lotunúmer Libmeldy sem barnið fékk.
- Libmeldy er gert út stofnfrumum barnsins sjálfs og það á eingöngu að gefa barninu sjálfu.

Áður en meðferð með Libmeldy hefst

- Áður en ákvörðun er tekin um að nota Libmeldy mun lækur barnsins meta barnið til að staðfesta að það sé með MLD og til að meta hvort einkenni séu til staðar og hver áhrifin af sjúkdómnum eru. Barnið er ef til vill ekki með sýnileg líkamleg einkenni sjúkdómsins þegar fyrsta matið fer fram. Ef framvinda er í MLD sjúkdómi barnsins og hann versnar áður en byrjað er á meðferð gæti lækur barnsins metið það svo að sjúkdómurinn hafi náð „hraðversnunarfasa“. Ef það gerist getur barnið hugsanlega ekki haft ávinning af meðferðinni og lækurinn gæti ákveðið að gefa ekki Libmeldy.
- Barninu verða ef til vill gefin lyf sem nefnast **losunarlyf** og **undirbúningslyf** (sjá nánari upplýsingar um þessi lyf í köflum 3 og 4, þar með talið hugsanlegar aukaverkanir).
- Miðlægir bláæðaleggir eru grannar, sveigjanlegar slöngur sem lækur setur í stóra bláæð til þess að fá aðgang að blóðrás barnsins. Áhættan við þessa æðaleggi eru sýkingar og myndun blóðtappa. Lækurinn og hjúkrunarfræðingarnir munu hafa eftirlit með því hvort barnið fær einhverja fylgikvilla af miðlæga bláæðaleggnum.
- Libmeldy er rannsakað m.t.t. smitandi örvera áður en það er gefið barninu. Lítil hætta er á sýkingu. Læknar og hjúkrunarfræðingar barnsins munu hafa eftirlit með barninu meðan á innrennslinu stendur m.t.t. einkenna um sýkingu og veita meðferð ef á þarf að halda.

- Læknirinn mun athuga skjaldkirtil barnsins. Skjaldkirtillinn er á hálsinum og hann framleiðir hormón sem eru mikilvæg til þess að halda starfsemi líkamans eðlilegri. Einnig verður haft eftirlit með honum eftir meðferð ef þörf er á.

Eftir meðferðina með Libmeldy

- Eftir meðferðina verður barnið ef til vill beðið um að taka þátt í **eftirfylgnirannsókn** í allt að 15 ár til þess að auka skilning á langtímaáhrifum Libmeldy.
- Geisla skal allt blóð/blóðhluta ef barnið þarf á blóðgjöf að halda fyrstu 3 mánuðina eftir að Libmeldy hefur verið gefið. Það þýðir að hvítum blóðkornum, sem nefnast eitilfrumur, hefur verið fækkað til þess að lágmarka hættuna á viðbrögðum við blóðgjöfinni. Læknirinn mun hafa eftirlit með barninu með tilliti til viðbragða við blóðgjöfinni.
- Blóðfrumum barnsins fækkar tímabundið eftir meðferð með Libmeldy. Þetta á einnig við um blóðfrumur sem berjast gegn sýkingum, sem nefnast daufkyrningar, en þær er hægt að mæla með einfaldri blóðprufu. Ef daufkyrningar barnsins eru ennþá fáir eftir 60 daga gæti verið um „frumuígræðslubrest“ að ræða. Ef það gerist gæti læknir barnsins ákveðið að gefa barninu aftur varafrumurnar sem áður var safnað (sjá kafla 3). Starfhæfu ARSA geni hefur ekki verið komið fyrir í varafrumunum og þær munu því ekki mynda ARSA ensímið.
- Eftir að hafa fengið undirbúningslyfið getur barnið verið með fáar blóðflögur í blóðinu. Það þýðir að blóð barnsins getur ef til vill ekki storknað eðlilega og barnið getur verið með tilhneigingu til blæðinga í einhvern tíma eftir meðferð. Læknirinn mun hafa eftirlit með blóðflagnafjölda barnsins með einföldum blóðprufum og veita barninu meðferð ef á þarf að halda. Það getur meðal annars verið að gefa barninu blóðflögur með innrennsli til þess að auka fjölda blóðflagna.
- Efnaskiptablóðsýring getur komið fyrir. Það er ástand þar sem sýrustig blóðsins hækkar. Það gera verið margar mismunandi ástæður fyrir því og þetta ástand er algengara hjá sjúklingum með MLD. Einkenni efnaskiptablóðsýringar eru m.a. mæði, hraður andardráttur, ógleði og uppköst. Læknirinn mun hafa eftirlit með einkennum um efnaskiptablóðsýringu hjá barninu.
- Það að bæta nýju geni inn í stofnfrumurnar gæti fræðilega valdið blóðkrabbameinum (hvítblæði og eitlakrabbameini). Eftir meðferðina mun læknirinn hafa eftirlit með barninu með tilliti til einkenna hvítblæðis eða eitlakrabbameins.
- Meðan á klínísku rannsóknunum stóð mynduðu sumir sjúklingar mótefni gegn ARSA ensíminu, en þau nefnast mótefni gegn ARSA (sjá aukaverkanir af Libmeldy í kafla 4). Þetta leystist af sjálfu sér eða eftir meðferð með aðlöguðum lyfjum. Læknir barnsins mun hafa eftirlit með því hvort mótefni gegn ARSA séu í blóði barnsins og veita meðferð ef á þarf að halda.
- Eftir að barnið fær Libmeldy verður haft eftirlit með barninu með reglulegum blóðprufum. Þá verða meðal annars mæld mótefni sem nefnast ónæmisglóbúlín í blóðinu. Ef mæligildi þeirra eru lág gæti barnið þurft uppbótarmeðferð með ónæmisglóbúlínum. Læknir barnsins mun ræða það við þig ef þörf er á því.
- Libmeldy er útbúið með því að nota hluta af alnæmisveirunni (HIV) sem hefur verið breytt þannig að þeir geta ekki valdið HIV-sýkingu. Breytta veiran er notuð til þess að setja ARSA genið inn í stofnfrumur barnsins. Þó að lyfið valdi ekki HIV-veirusýkingu hjá barninu, getur það að hafa Libmeldy í blóðinu valdið falskt jákvæðu HIV-prófi í sumum HIV-prófum sem notuð eru (svokölluð „PCR-próf“) og sem greina þann hluta af HIV-veirunni sem notaður er til að búa til Libmeldy. Vinsamlegast hafðu samband við lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing ef barnið fær jákvætt svar á HIV-prófi eftir meðferð með Libmeldy.

- Eftir meðferð með Libmeldy má barnið ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur. Það er vegna þess að Libmeldy er genameðferð.

Áður en barninu er gefið Libmeldy mun lækurinn:

- Athuga lungu barnsins, hjarta, nýru, lifur og blóðþrýsting.
- Leita eftir einkennum sýkingar hjá með barninu, en veitt verður meðferð við öllum sýkingum áður en barnið fær Libmeldy.
- Prófa fyrir lifrabólgu B, lifrabólgu C, HTLV-veiru, HIV-veiru og sýkingu af völdum berfryminga.
- Athuga hvort barnið hefur fengið bólusetningu á síðastliðnum 6 vikum eða hvort bólusetning sé áætluð á næstu mánuðum.

Ef ekki er hægt að ljúka meðferð með Libmeldy

Áður en Libmeldy er gefið mun barnið fá undirbúningslyf til þess að fjarlægja frumur úr beinmerg barnsins.

Ef ekki er hægt að gefa Libmeldy eftir að barnið hefur fengið undirbúningslyfið eða ef umbreyttu stofnfrumurnar festa sig ekki (*róta sig*) í líkama barnsins gæti lækurinn ákveðið að gefa barninu til baka innrennsli af frumunum sem áður var safnað til vara (sjá einnig kafla 3, *Hvernig Libmeldy er gefið*). Starfhæfu ARSA geni hefur ekki verið komið fyrir í varafrumunum og þær munu því ekki mynda ARSA ensímið. Vinsamlegast hafðu samband við lækni barnsins til að fá nánari upplýsingar.

Notkun annarra lyfja samhliða Libmeldy

Látið lækurinn vita um öll önnur lyf sem barnið notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota, ásamt lyfjum sem hafa verið fengin án lyfseðils.

- Barnið má ekki taka nein **lyf við HIV-sýkingu** frá því að minnsta kosti einum mánuði áður en það fær losunarlyfin eða beinmergssýnið er tekið, þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennsli Libmeldy (sjá einnig kafla 3, *Hvernig Libmeldy er búið til og gefið*).
- Barnið má ekki fá svokölluð **lifandi bóluefni** í 6 vikur áður en það fær undirbúningslyfið til að undirbúa meðferð með Libmeldy og heldur ekki eftir meðferðina á meðan ónæmiskerfi barnsins (varnarkerfi líkamans) er að ná sér.

Akstur og notkun véla

Libmeldy hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður geta losunar- og undirbúningslyfin valdið sundli og þreytu.

Libmeldy inniheldur natríum og tvímetýlsúlfoxíð (DMSO)

Lyfið inniheldur 35-560 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 2 til 28% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Ef barnið hefur ekki áður komist í snertingu við DMSO (efni sem notað er til varðveislu frosinna frumna), á lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn að fylgjast náið með barninu til að athuga hvort einhver viðbrögð komi fram meðan á innrennsli stendur og síðan á klukkustundarfresti í 3 klukkustundir eftir innrennsli.

3. Hvernig Libmeldy er búið til og gefið

Vegna þess að Libmeldy er búið til úr stofnfrumum barnsins sjálfs verður tekinn beinmergur eða blóð hjá barninu til þess að útbúa lyfið um það bil 2 mánuðum fyrir meðferð. Beinmerg er hægt að taka úr mjaðmarbeinum barnsins og blóð er hægt að taka úr bláæð hjá barninu. Vinsamlegast fáðu nánari upplýsingar hjá læknum.

Ef stofnfrumum er safnað úr beinmerg barnsins:

- Barninu verða gefin lyf til að slaka á og koma í veg fyrir verki eða sofna fyrir aðgerðina. Læknirinn mun safna beinmerg barnsins sem sérstakri sprautu.

Ef stofnfrumum er safnað úr blóði barnsins:

- Barninu verður fyrst gefið losunarlyf sem örvar flutning blóðmyndandi stofnfrumna úr beinmerg barnsins út í blóðrásina.
- Þá er hægt að safna stofnfrumunum úr blóðinu með tæki sem aðskilur blóðþætti (*blóðfrumuskiljunartæki*). Það gæti tekið meira en 1 dag að safna nægilegum fjölda stofnfrumna úr blóðinu til þess að búa til Libmeldy.

Stofnfrumunum sem safnað er úr beinmerg eða blóði verður skipt í:

- **Varafrumur**, sem verða frystar og geymdar til þess að gefa barninu í staðinn ef ekki er hægt að gefa Libmeldy eða verkun þess næst ekki (sjá „Ef ekki er hægt að ljúka meðferð með Libmeldy“ kafla 2).
- **Meðferðarfrumur**, sem verða sendar í burtu til þess búa til Libmeldy með því að setja starfhæft eintak af ARSA geninu inn í stofnfrumurnar.

Hvernig barninu er gefið Libmeldy

- Barninu verður gefið Libmeldy á viðurkenndri meðferðarstofnun af læknum sem eru þjálfðir í notkun lyfja af þessari tegund.
- Læknarnir munu tryggja að innrennslispokarnir með Libmeldy séu allir auðkenndir þannig að þeir séu úr frumum barnsins sjálfs.
- Libmeldy er meðferð sem aðeins er gefin einu sinni. Barnið mun ekki fá hana aftur.

| Hvenær | Hvað gerist | Hvers vegna |
|--|---|---|
| Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennsli Libmeldy | Losunarlyf er gefið ef Libmeldy er búið til úr stofnfrumum úr blóði | Til þess að flytja blóðmyndandi stofnfrumur úr beinmerg út í blóðrásina. |
| Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennsli Libmeldy | Blóð eða beinmergur er tekinn | Til þess að búa til Libmeldy og til að gefa í staðinn ef þörf er á. |
| 5 dögum fyrir innrennsli Libmeldy | Losunarlyf er gefið í 3-4 daga á sjúkrahúsi | Til þess að undirbúa beinmerg barnsins fyrir meðferð með því að eyða frumum í beinmergnum svo að hægt sé að setja umbreyttu frumurnar í Libmeldy í staðinn. |
| 15 til 30 mínútum fyrir innrennsli Libmeldy | Lyf sem nefnist andhistamín er mögulega gefið | Til þess að hjálpa til við að koma í veg fyrir viðbrögð við innrennslinu. |
| Í upphafi innrennsli Libmeldy | Libmeldy er gefið í dreypi (innrennsli) í bláæð. Það verður gert á sjúkrahúsi og það tekur um það bil 30 mínútur að gefa hvern innrennslispoka. Fjöldi innrennslispoka er mismunandi á milli sjúklinga. | Til þess að setja stofnfrumur sem innihalda ARSA genið í beinmerg barnsins. |
| Eftir innrennsli Libmeldy | Barnið verður áfram á sjúkrahúsinu í um það bil 4-12 vikur | Til þess að ná bata og vera undir eftirliti með því hvort verkun fæst af meðferðinni og til að hjálpa til ef barnið fær einhverjar aukaverkanir þangað |

| | | |
|--|--|--|
| | | til lækurinn telur óhætt fyrir barnið að yfirgefa sjúkrahúsið. |
|--|--|--|

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir tengjast undirbúningslyfinu sem notað er til að undirbúa beinmerg barnsins undir meðferð með Libmeldy.

Ræddu aukaverkanir af undirbúningslyfinu við lækni barnsins. Lestu einnig fylgiseðilinn fyrir það lyf.

Aukaverkanir af undirbúningslyfinu

➔ **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita án tafar** ef barnið fær einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eftir að hafa fengið undirbúningslyfið. Þær koma venjulega fyrir innan nokkurra daga eða á fyrstu vikunum eftir að undirbúningslyfið er gefið, en geta líka komið miklu seinna.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðprufur sýna fá hvít blóðkorn með eða án hita
- efnaskiptablóðsýring, ástand þar sem sýrustig blóðsins er hækkað
- bólga og sár í munni og á vörum
- uppköst
- lifrarstækkun
- verkur hægra megin í efri hluta kviðar (maganum) undir rifbeinunum, gulnun augna eða húðar, hröð þyngdaraukning, þroti á handleggjum, fótleggjum og kvið og öndunarerfiðleikar. Þetta geta verið einkenni um alvarlegan sjúkdóm í lifur sem nefnist *bláæðateppusjúkdómur í lifur*
- eggjastokkabilun eða skert starfsemi eggjastokka.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- óeðlilegar blæðingar eða marblettir - geta verið vegna fárra blóðflagna, en þá storknar blóðið síður
- sýkingar sem gætu valdið því að barninu sé heitt (með hita), kalt eða það svitnar
- sýking í brjóstholi (*lungnabólga*)
- sýking í þvagrærum (svo sem blöðru og þvagrás)
- fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*)
- of mikill vökvi í líkamanum
- vökvasöfnun í kvið
- erfiðleikar með svefn
- höfuðverkur
- blóðnasir
- verkur í munni og koki
- niðurgangur
- blæðing í meltingarvegi
- ógleði
- hækkun lifrarensíma (transamínasa og amínótransferasa) sem kemur fram í blóðprufum
- kláði í húð
- bakverkur
- beinverkir
- minnkuð þvagyndun
- hiti
- jákvætt próf fyrir Aspergillus (lungnasjúkdómur af völdum svepps)

Aukaverkanir af Libmeldy

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar af völdum Libmeldy

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- jákvætt próf fyrir mótetnum gegn ARSA. Mótefni eru náttúruleg vörn líkamans gegn öllu sem líkaminn telur utanaðkomandi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni eða hjúkrunarfræðing barnsins vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Libmeldy

Þessar upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Vegna þess að lyfið verður gefið á sjúkrahúsi, ber sjúkrahúsið ábyrgð á réttri geymslu lyfsins áður en og á meðan það er notað, og einnig á réttri förgun þess.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða/-miðum ytra íláts og á merkimiða/-miðum innrennslispoka.

Ekki skal nota lyfið ef innrennslispokinn er skemmdur eða hann lekur.

Geymið við -130 °C í allt að 6 mánuði. Ekki má afþiða lyfið fyrir en það er tilbúið til notkunar. Eftir að lyfið hefur þiðnað skal geyma það við stofuhita (20 °C - 25 °C) og nota það innan 2 klukkustunda. Má ekki frysta aftur.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur úr mönnum. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs sem unninn er úr mönnum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Libmeldy inniheldur

Virka innihaldsefnið í Libmeldy eru stofnfrumur barnsins sjálfs sem innihalda starfhæf eintök af ARSA geninu. Styrkleikinn í hverjum poka er $2-10 \times 10^6$ frumur í hverjum millilítra.

Önnur innihaldsefni eru lausn sem notuð er til að varðveita frosnar frumur og natríumklóríð (sjá kafla 2, *Libmeldy inniheldur natríum*).

Lýsing á útliti Libmeldy og pakkningastærðir

Libmeldy er tær eða örlítið skýjuð, litlaus eða gul- eða bleik ördreifa af frumum sem er afgreidd í einum eða fleiri glærum innrennslispokum, sem hverjum er pakkað í hlífðarpoka innan í lokuðu málmhulstri.

Nafn barnsins og fæðingardagur, ásamt kóðuðum upplýsingum sem auðkenna barnið sem sjúklinginn, eru prentaðar á hvern innrennslispoka og hvert málmhulstur.

MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt er að þú lesir allar upplýsingarnar um þessa aðgerð áður en þú gefur Libmeldy.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

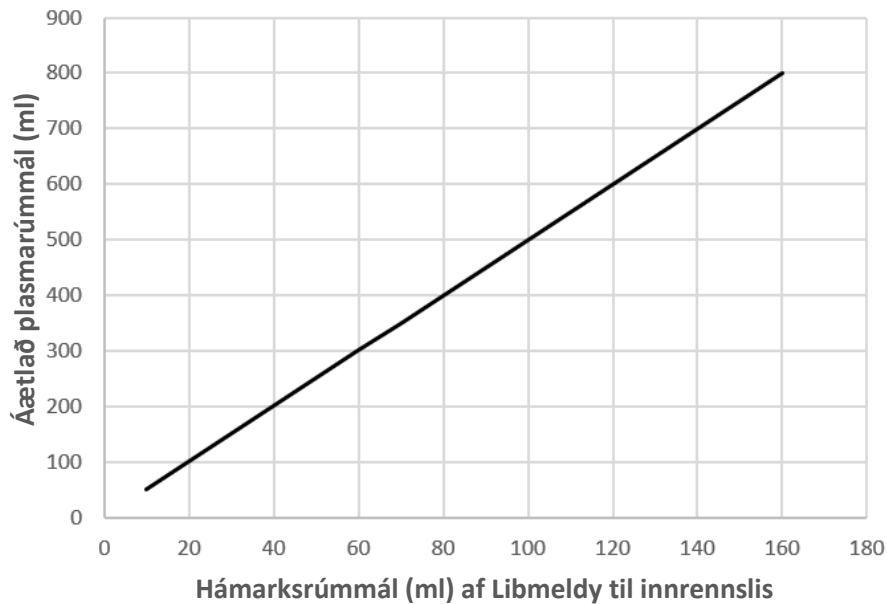
- Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Libmeldy eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífðarfatnað og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.
- Libmeldy verður að ávallt haldast við $< -130^{\circ}\text{C}$, þar til innihald pokans er affryst til innrennslis.

Ákvörðun skammtsins sem gefa á

- Skammtinn af Libmeldy sem á að gefa með innrennslis og fjölda innrennslispoka sem á að nota skal skilgreina samkvæmt heildarfjölda $\text{CD}34^{+}$ frumna sem afgreiddar eru og tilgreindar eru á upplýsingablaðinu um lotuna (þ.e. „afgreiddur skammtur“, reiknaður út frá þyngd sjúklingsins á þeim tíma sem frumunum er safnað). Einnig skal taka tillit til þyngdar sjúklingsins á þeim tíma sem meðferðin er veitt þegar skammturinn af Libmeldy er ákveðinn og þeirrar staðreyndar að gefa skal allt rúmmál þeirra poka sem notaðir eru.
- Rúmmál innrennslis verður að íhuga vandlega með tilliti til aldurs og þyngdar sjúklingsins. Þegar skammturinn af Libmeldy sem á að gefa með innrennslis er meira en einn poki skal tryggja, áður en innrennslis hefst, að rúmmál lyfsins sem á að gefa með innrennslis sé í samræmi við ráðlagt hámark tvímetýlsúlfoxíðs, þ.e. heildarrúmmál tvímetýlsúlfoxíðs sem gefið er á að vera $< 1\%$ af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins. Því skal hámarksrúmmál af Libmeldy sem á að gefa vera $< 20\%$ af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.

- Eftirfarandi línurit er ætlað til viðmiðunar þegar ákvarða skal það hámarksrúmmál af Libmeldy sem má gefa með innrennsli samkvæmt áætluðu plasmarúmmáli sjúklings.

Leiðbeiningar um örugg mörk tvímetýlsúlfoxíðs: hámarksrúmmál af Libmeldy sem á að gefa á að vera <20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.



Undirbúningur fyrir innrennsli

- Sjúklingur getur átt marga innrennslispoka. Hverjum innrennslispoka er pakkað í hlífðarpoka sem er geymdur innan í málmhulstri.
- Innrennslispokann/innrennslispokana í hlífðarpokanum/hlífðarpokunum verður að geyma í málmhulstrinu/hulstrunum í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við <-130 °C þar til lyfið er tilbúið til afþíðingar og gjafar.
- Gangið úr skugga um að allir innrennslispokarnir séu til staðar og staðfestið að hver og einn innrennslispoki sé ekki útrunninn samkvæmt meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna.
- Sæfð natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn skal vera aðgengileg til að undirbúa innrennslisslönguna fyrir innrennsli og til að skola innrennslispokann og innrennslisslönguna eftir innrennsli.

Gátlisti fyrir affrystingu

- Ekki má fjarlægja málmhulstrið úr frysti og afþíða Libmeldy fyrr en sjúklingurinn er tilbúinn fyrir innrennsli. Samræma skal tímasetningu afþíðingar innrennslispokans/pokanna sem innihalda Libmeldy og innrennsli. Staðfesta skal upphafstíma innrennsli fyrirfram og gera ráð fyrir afþíðingu svo að Libmeldy sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.
- Opnið málmhulstrið og athugið hlífðarpokann og innrennslispokann með tilliti til þess hvort þeir séu heilir áður en affrysting fer fram. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skaða skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun á úrgangi efnis sem unnið er úr mönnum og hafa samband við Orchard Therapeutics án tafar.
- Áður en Libmeldy er afþítt verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari einkvæmum upplýsingum um sjúklinginn sem eru á merkimiðunum á pakkningunum og meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna. Libmeldy er einungis ætlað til samgena notkunar. Ekki afþíða eða gefa Libmeldy með innrennsli ef upplýsingarnar á sjúklingamerkimiðanum sem er á innrennslispokanum eiga ekki við um sjúklinginn sem á að fá lyfið.

Afþíðing

- Eftir að innrennslispokinn í innsiglaða hlífðarpokanum hefur verið tekinn varlega úr málmhulstrinu á að afþíða hann við 37 °C í stýrðu afþíðingartæki þar til enginn sýnilegur ís er í innrennslispokanum.
- Þegar afþíðingu er lokið á að taka pokann strax úr afþíðingartækinu.
- Hlífðarpokann á að opna varlega til að fjarlægja innrennslispokann sem á að geyma við stofuhita (20 °C - 25 °C) fram að innrennsli.
- Nuddið innrennslispokann varlega til að endurdreifa frumunum. Skoðið innihald innrennslispokans til að sjá hvort sýnilegir frumukekkir séu ennþá til staðar. Smáir kekkir af frumum eiga að dreifast við varfærna handvirka blöndun. Hristið ekki pokann.
- Ekki má þvo, skilja, taka sýni úr og/eða endurdreifa innihaldi innrennslispokans í nýrri lausn fyrir innrennsli.
- Libmeldy má ekki geisla vegna þess að geislun gæti gert lyfið óvirkt.
- Ef um er að ræða fleiri en einn innrennslispoka fyrir meðferðarskammt sjúklingsins skal ljúka gjöf hvers innrennslispoka að fullu áður en farið er að afþíða næsta poka.

Lyfjagjöf

- Libmeldy skal gefa með innrennsli í bláæð um miðlægan bláæðalegg samkvæmt stöðluðu verklagi fyrir lyf til frummeðferðar á fullgildu meðferðarstofnuninni.
- Ráðlagt innrennslisettt samanstendur af blóðgjafarsetti með 200 µm síu.
- Gefa skal hvern poka með þyngdarafllinnrennsli innan 2 klukkustunda frá þíðnun, að meðtöldum hléum meðan á innrennslinu stendur, til þess að halda lífvænleika lyfsins í hámarki.
- Hámarkshraði innrennslis er 5 ml/kg/klst. og gefa skal innihald hvers poka á innan við u.þ.b. 30 mínútum.
- Þegar þörf er á að gefa fleiri en einn poka af Libmeldy skal aðeins gefa einn poka af lyfinu á hverri klukkustund.
- Fylgjast skal náði með sjúklingum sem ekki hafa áður verið útsettir fyrir tvímetýlsúlfoxíði. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og súrefnismettun) og því hvort einhver einkenni koma fram í allt að 3 klukkustundir eftir innrennsli.
- Í lok innrennslis skal skola allt það Libmeldy sem eftir er í innrennslispokanum og öllum slöngum í tengslum við hann með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og hægt er. Rúmmál innrennslis verður að íhuga vandlega með tilliti til aldurs og þyngdar sjúklingsins.

Varúðarráðstafanir sem þarf að viðhafa við förgun lyfsins

- Libmeldy inniheldur erfðabreyttar frumur úr mönnum. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem unnið er úr mönnum varðandi lyfjaleifar og úrgang.
- Allt sem komist hefur í snertingu við Libmeldy (föst efni og vökvaúrgang) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun erfðaefnis úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

- Nauðsynlegt er að forðast útsetningu fyrir Libmeldy fyrir slysi. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum varðandi meðhöndlun úrgangs sem unninn er úr mönnum ef upp kemur tilfelli um útsetningu fyrir slysi og getur falið í sér að þvo mengaða húð og fjarlægja mengaðan fatnað. Vinnusvæði og efni sem getur hafa komist í snertingu við Libmeldy verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.