

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Libmeldy 2-10 x 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Libmeldy (atidarsageno autotemcelis) – tai genų terapijos vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta populiacija su kraujodaros kamieninėmis ir pirmtakų ląstelėmis (HKPL, angl. *haematopoietic stem and progenitor cells*), modifikuotomis *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį žmogaus arilsulfatazės A (ARSA) geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Vaistinis preparatas sudarytas iš vieno arba daugiau infuzinių maišelių su dispersija, kurioje viename krioprezervuoto tirpalo mililitre suspenduota 2–10 x 10⁶ ląstelių. Kiekviename infuziniame maišelyje yra 10–20 ml Libmeldy.

Kadangi bendras ląstelių skaičius ir CD34⁺ ląstelių koncentracija skiriasi tarp konkretaus paciento partijų, kiekybinė informacija, susijusi su stiprumu (bendra gyvybingų ląstelių koncentracija), dispersijos tūriu ir bendru CD34⁺ skaičiumi viename maišelyje, ir pateikta vaistinio preparato dozė nurodyta serijos informaciniame lape. Serijos informacinis lapas pridedamas prie kriogeninio indo (kriosaugyklės), kuriame gabenamas Libmeldy.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 3,5 mg natrio ir 55 mg dimetilsulfoksido (DMSO).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija

Skaidri arba šiek tiek drumsta bespalvė, geltona arba rausva dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinė indikacija

Libmeldy skirtas metachrominės leukodistrofijos (MLD), kuriai būdingos arilsulfatazės A (ARSA) geno bialelinės mutacijos, sukeliančios ARSA fermentinio aktyvumo sumažėjimą, gydymui:

- vaikams, kuriems yra vėlyvoji infantilinė arba ankstyvoji juvenilinė formos be klinikinių ligos požymių;
- vaikams, kuriems yra ankstyvoji juvenilinė forma su ankstyvaisiais klinikiniais ligos požymiais, kurie vis dar gali savarankiškai vaikščioti ir kurių pažintinė funkcija dar nepradėjusi silpnėti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Libmeldy turi būti infuzuojamas į veną tinkamame gydymo centre, turinčiame kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimo (HKLP) patirties.

Pacientai turėtų būti įtraukti į ilgalaikį tolesnio stebėjimo tyrimą, kad būtų galima geriau iširti ilgalaikį Libmeldy saugumą ir veiksmingumą, ir stebimi po gydymo vykdant šį tyrimą.

Dozavimas

Pacientui skiriama Libmeldy dozė nustatoma pagal paciento svorį infuzijos metu.

Minimali rekomenduojama Libmeldy dozė yra 3×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams į veną lašinamos dozės siekė iki 30×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg.

Didžiausias Libmeldy tūris, kurį galima sulašinti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio (žr. 4.4 ir 6.6 skyrius).

Libmeldy skirtas autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių) ir turi būti vartojamas tik kartą.

Ėminys iš kaulų čiulpų arba mobilizacija į periferinį kraują ir aferezė

Autologinės CD34⁺ ląstelės išskiriamos iš kaulų čiulpų (KČ) ėminio arba mobilizuoto periferinio kraujo (mPK). Jeigu CD34⁺ ląstelės išskiriamos iš mPK, aferezės procedūra (-os) bus atliekama (-os) po mobilizacijos į periferinį kraują.

Sprendimą naudoti KČ arba mPK kaip ląstelių šaltinį CD34⁺ ląstelėms išskirti turi priimti gydymą taikantis gydytojas, atsižvelgdamas į paciento amžių ir svorį, klinikinę būklę ir veninės prieigos tinkamumą.

Apskritai, renkantis Libmeldy gamybai skirtų ląstelių šaltinį, pirmenybė teikiama mPK, nes tai yra mažiau invazinė procedūra paciento atžvilgiu.

Vis dėlto, esant augimo faktorių ir (arba) mobilizuojančių medžiagų vartojimo kontraindikacijų ir nusprendus, kad veninė prieiga netinkama aferezės kateteriui įvesti, gydant kūdikius ir vaikus, sveriančius mažiau nei 7 kg, kaip ląstelių šaltinis būtų naudojami kaulų čiulpai.

Priklausomai nuo ląstelių šaltinio, pacientas turi būti pajėgus duoti ne mažiau kaip $8-10 \times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg, kurių reikia Libmeldy pagaminti (žr. 1 lentelę).

Jeigu CD34⁺ ląstelės išskiriamos iš KČ, esant galimybei, minimalus CD34⁺ ląstelių kiekis turi būti surinktas per vieną KČ ėminio procedūrą. Prieš atliekant šią procedūrą, paprastai naudojant pirmąjį kaulų čiulpų ėminį, atliekamas tyrimas ląstelių skaičiui nustatyti, kuris suteikia galimybę apytikriai apskaičiuoti bendrą KČ tūrį, kurio reikės siekiant surinkti pakankamą ląstelių skaičių vaistinio preparato gamybai (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu CD34⁺ ląstelės išskiriamos iš mPK, minimalų CD34⁺ ląstelių kiekį galima pasiekti naudojant vieną arba daugiau aferezės ciklų.

1 lentelė. CD34⁺ ląstelių kiekis, kurio reikia Libmeldy pagaminti pagal ląstelių šaltinį (ląstelių skaičius, išreikštas kaip 10^6 CD34⁺ ląstelių/kg)

| Ląstelių šaltinis | Minimalus skaičius | Optimalus intervalas |
|-------------------|--------------------|----------------------|
| KČ | 10 | 20–40 |
| mPK | 8 | 20–30 |

Jeigu pagaminus vaistinį preparatą nepasiekiami minimali Libmeldy dozė (3×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg), pacientui gali būti atlikta papildoma kaulų čiulpų ėminio procedūra arba toliau atliekama mobilizacija, taikant vieną ar daugiau aferezės ciklų, kad būtų surinkta daugiau ląstelių papildomam vaistinio preparato kiekiui pagaminti (žr. 5.1 skyriaus poskyrį „Mobilizacija ir aferezė“).

Taip pat reikalingas atsarginis HKPL rinkinys, kuriame būtų ne mažiau kaip 2×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg, kuris būtų naudojamas taikant skubą gydymą, jeigu pradėjus mieloabiacinį

kondicionavimą, bet dar nepradėjus Libmeldy infuzijos, būtų nustatyta, kad Libmeldy kokybė neatitinka nustatytų reikalavimų, jeigu infuzuotos ląstelės neprigytų po pirminio persodinimo arba po gydymo Libmeldy išsivystytų ilgalaikė kaulų čiulpų aplazija (žr. 4.4 skyrių). Šios ląstelės turi būti surinktos iš paciento tuo pat metu, kai atliekamas kaulų čiulpų ėminys arba mPK aferezė, ir krioprezervuotos vadovaujantis įstaigos procedūromis prieš atliekant mieloabiacinį kondicionavimą.

Mobilizacija į periferinį kraują

Nusprendus kaip ląstelių šaltinį naudoti mPK, pacientams turi būti atliekama HKPL mobilizacija naudojant granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF) su pleriksaforu arba be jo, po to turi būti atliekama aferezė, siekiant surinkti CD34⁺ kamienines ląsteles vaistinio preparato gamybai (klinikinių tyrimų metu taikytas mobilizacijos režimas aprašytas 5.1 skyriuje).

Rekomenduojamas kondicionavimas prieš gydymą

Prieš pradėdant mieloabiacinį kondicionavimą, gydymą taikantis gydytojas turėtų patvirtinti, kad autologinė HKLP genų terapija yra klinikiniu požiūriu tinkama pacientui (žr. 4.4 skyrių).

Prieš atliekant Libmeldy infuziją, reikia atlikti mieloabiacinį kondicionavimą, siekiant paskatinti efektyvų genetiškai modifikuotų autologinių CD34⁺ ląstelių prigijimą (klinikinių tyrimų metu taikytas mieloabiacinis režimas aprašytas 5.1 skyriuje).

Kondicionavimui rekomenduojamas vaistinis preparatas busulfanas.

Mieloabiacinio kondicionavimo negalima pradėti, kol negautas visas infuzinių maišelių, sudarančių reikiamą Libmeldy dozę, rinkinys ir jo dar nėra tinkamame gydymo centre, ir kol nepatvirtinta, kad paruoštas atsarginis ląstelių rinkinys.

Tuo pat metu, kai taikomas kondicionavimo režimas, prieš pradėdant gydymą Libmeldy, rekomenduojama, vadovaujantis vietos gairėmis, pacientams taikyti venų okliuzinės ligos (VOL) ir susijusių endotelio pažeidimo komplikacijų, t. y., su transplantatu susijusios trombozinės mikroangiopatijos arba atipinio hemolizinio ureminio sindromo (aHUS), profilaktiką.

Atsižvelgiant į taikomą mieloabiacinio kondicionavimo režimą, taip pat turi būti apsvarstyta profilaktika dėl traukulių. Fenitoinas nerekomenduojamas, nes jis gali didinti busulfano klirensą. Turi būti apgalvotas profilaktinis ir empirinis antiinfekcinių vaistinių preparatų (antibakterinių, priešgrybelinių, antivirusinių) vartojimas, siekiant išvengti infekcijų ir jas suvaldyti, ypač neutropenijos laikotarpiu po kondicionavimo. Rekomenduojama, vadovaujantis vietos gairėmis, atlikti įprastus tyrimus dėl labiausiai paplitusių virusų, kurių infekcija gali atsinaujinti. Hospitalizacijos laikotarpiu, vadovaujantis vietos gairėmis, reikia laikytis infekcijų kontrolės priemonių ir izoliacijos tvarkos.

Premedikacija

Rekomenduojama, likus 15–30 minučių iki Libmeldy infuzijos, atlikti premedikaciją į veną leidžiamu chlorfeniraminu (0,25 mg/kg, didžiausia dozė – 10 mg) arba suleisti lygiavertį vaistinį preparatą, siekiant sumažinti alerginės reakcijos į infuziją tikimybę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Libmeldy tyrimų su vyresniais nei 65 metų pacientais neatlikta.

Sutrikusi inkstų veikla

Libmeldy tyrimų su pacientais, kurių inkstų veikla sutrikusi, neatlikta. Turi būti įvertinta, ar pacientų inkstų veikla nesutrikusi, siekiant įsitikinti, kad autologinė HKPL genų terapija jiems tinkama. Koreguoti dozės nereikia.

Sutrikusi kepenų veikla

Libmeldy tyrimų su pacientais, kurių kepenų veikla sutrikusi, neatlikta. Turi būti įvertinta, ar pacientų kepenų veikla nesutrikusi, siekiant įsitikinti, kad autologinė HKPL genų terapija jiems tinkama. Koreguoti dozės nereikia.

Vaikų populiacija

Libmeldy saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vėlyvosios juvenilinės formos liga (t. y., liga, kuria paprastai susergama esant vyresnio nei 7 metų amžiaus), dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Libmeldy skirtas tik infuzijoms į veną (visa išsami informacija apie tai, kaip atliekama gydymo procedūra, pateikta 6.6 skyriuje).

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš tvarkant šį vaistinį preparatą arba atliekant jo infuziją
Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų žmogaus ląstelių. Todėl sveikatos priežiūros specialistai turi laikytis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines ir akinius), kad tvarkant vaistinį preparatą, būtų išvengta pacientų užkrėtimo infekcinėmis ligomis.

Nurodymai, kaip ruošti Libmeldy, kaip elgtis įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, ir kaip šalinti jo atliekas, pateikti 6.6 skyriuje.

Pasiruošimas infuzijai

Prieš atliekant Libmeldy infuziją, turi būti patvirtinta, kad paciento tapatybė atitinka esminius unikalios paciento duomenis, nurodytus infuzinio (-ių) maišelio (-ių) etiketėse ir pridedamame serijos informaciniame lape.

Libmeldy atšildymo ir infuzijos laikas turi būti suderinti.

Reikia iš anksto numatyti infuzijos pradžios laiką ir pakoreguoti jį pagal atšildymo laiką taip, kad, paruošus pacientą, Libmeldy jau būtų paruoštas infuzijai. Siekiant išsaugoti vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, Libmeldy atšilus, rekomenduojama nedelsiant atlikti jo infuziją. Infuzija turi būti užbaigta per 2 valandas po vaistinio preparato atšildymo.

Vaistinio preparato vartojimas į veną

Vaistinis preparatas infuzuojamas į veną per centrinės venos kateterį. Jeigu pacientui reikia daugiau kaip vieno Libmeldy maišelio, per valandą galima infuzuoti tik vieną vaistinio preparato maišelį. Kiekvieną maišelį reikia infuzuoti į veną ne didesniu kaip 5 ml/kg/val. greičiu, per maždaug 30 minučių. Rekomenduojamas infuzijos rinkinys – tai kraujo perpylimo rinkinys su 200 µm filtru (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių genų terapija.

Būtina atsižvelgti į mobilizacijos taikymo ir mieloabliacinių vaistinių preparatų vartojimo kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi iš ląstelių pagamintų pažangiosios terapijos vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą, vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų.

Autologinis vartojimas

Libmeldy skirtas tik autologiniam vartojimui ir jokiais aplinkybėmis jo negalima suleisti kitiems pacientams. Nepradėkite Libmeldy infuzijos, jeigu vaistinio preparato etiketėse ir serijos informaciniame lape nurodyta informacija neatitinka paciento tapatybės.

Ligos spartaus progresavimo stadija

Gydymą Libmeldy reikia taikyti ligai dar nepasiekus spartaus progresavimo stadijos.

Galimybę taikyti gydymą Libmeldy pirmiausia turėtų įvertinti gydymą taikantis gydytojas, kuris turi atlikti išsamų neurologinį vertinimą taip pat įvertinti motorinę ir neuropažintinę funkcijas pagal paciento amžių.

Prieš pradėdant ląstelių surinkimo procedūrą, gydymą taikantis gydytojas turi įsitikinti, kad paciento klinikinė būklė nepablogėjo. Vėliau, prieš pradėdant kondicionavimą, gydymą taikantis gydytojas turi įsitikinti, kad autologinė HKPL genų terapija išlieka tinkama pacientui ir kad gydymas Libmeldy vis dar rekomenduojamas.

Mobilizacijai ir mieloabliaciniam kondicionavimui naudojami vaistiniai preparatai

Būtina atsižvelgti į išpėjimus ir atsargumo priemones, susijusias su mobilizacijai ir mieloabliaciniam kondicionavimui vartojamais vaistiniais preparatais.

Su centrinės venos kateteriu (CVK) susijusios komplikacijos, įskaitant infekcijas ir trombozes

Atliekant klinikinius tyrimus, nustatyta su CVK susijusios infekcijos atveju, be to, pacientams kyla su CVK siejamos trombozės rizika. Pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų infekcijų ir su kateteriu susijusių reiškinių.

Padidėjęs jautrumas ir su infuzija susijusios reakcijos

Žinoma, kad dimetilsulfoksidas (DMSO), viena iš Libmeldy pagalbinių medžiagų, gali sukelti anafilaksines reakcijas po vaistinio preparato suleidimo. Pacientai, kurie anksčiau nebuvo veikiami DMSO, turi būti atidžiai stebimi. Prieš pradėdant infuziją, maždaug kas 10 minučių atliekant infuziją ir kas valandą 3 valandas po infuzijos reikia tikrinti paciento gyvybinius rodiklius (kraujospūdį, širdies ritmą ir įsotinimą deguonimi) ir stebėti, ar jam nepasireiškia kokių nors simptomų.

Jeigu pacientui reikia sulašinti daugiau kaip vieną Libmeldy maišelį, prieš atliekant infuziją, reikia įsitikinti, kad vaistinio preparato tūris, kurį numatoma sulašinti į veną, atitinka rekomenduojamą DMSO ribą, t. y., bendras DMSO tūris, kuris bus sulašintas į veną, yra mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio. Todėl didžiausias Libmeldy tūris, kurį galima sulašinti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio (žr. 6.6 skyrių). Be to, jeigu pacientui reikia daugiau kaip vieno Libmeldy maišelio, per valandą galima sulašinti tik vieną vaistinio preparato maišelį.

Persodintų ląstelių neprigijimas

Atliekant klinikinius tyrimus, pagal neutrofilų skaičių periferiniame kraujyje nenustatyta nė vieno paciento, kuriam persodinti kaulų čiulpai nebūtų prigiję. Neutrofilų neprigijimas yra trumpalaikė, bet galimai rimta grėsmė, kuri nustatoma, kai iki 60-os dienos po Libmeldy infuzijos absoliutus neutrofilų skaičius nepasiekia >500 ląstelių/ μ l, taip pat nėra kaulų čiulpu atsivavimo (t. y. hipoceliulinių kaulų čiulpu) požymių. Neprigijus persodintoms ląstelėms, laikantis vietos standartų pacientui turi būti infuzuotos nemonifikuotos „atsarginės“ kamieninės ląstelės (žr. 4.2 skyrių).

Ilgalaikė citopenija

Kelias savaites po mieloabliacinio kondicionavimo ir Libmeldy infuzijos pacientams gali pasireikšti sunki citopenija, įskaitant sunkią neutropeniją (kai absoliutus neutrofilų skaičius <500 / μ l) ir ilgalaikę trombocitopeniją. Atliekant klinikinius tyrimus, po kondicionavimo busulfanu hematologiniai rodikliai paprastai atsistatydavo praėjus 4–5 savaitėms po Libmeldy infuzijos dienos. Atliekant klinikinį tyrimą su krioprezervuotu (komerciniu) vaistiniu preparatu, persodinti neutrofilai prigijo praėjus vidutiniškai 36,5 paros (mažiausiai 31 parai ir daugiausiai 40 parų) po genų terapijos. Todėl ne mažiau kaip 6 savaites po infuzijos reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia citopenijos požymių ir simptomų.

Raudonosios kraujo ląstelės turi būti tikrinamos atsižvelgiant į medicininės išvadas, kol šios ląstelės prigis ir atsistatys. Atsižvelgiant į medicininės išvadas ir vadovaujantis nustatyta praktika, pacientui gali būti atliktas palaikomasis raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų perpylimas. Pasireiškus simptomams, kurie gali būti anemijos požymiai, reikėtų nedelsiant įvertinti poreikį atlikti bendrą kraujo tyrimą ir kitus atitinkamus tyrimus.

Jeigu, nepaisant to, kad vartojama granulocitus mobilizuojančių vaistinių preparatų, citopenija išlieka ilgiau kaip 6–7 savaites, pacientui reikia infuzuoti nemonifikuotą „atsarginių“ kamieninių ląstelių. Jeigu atlikus nemonifikuotą „atsarginių“ kamieninių ląstelių infuziją, citopenija išlieka, turi būti apsvarstytas alternatyvių gydymo būdų taikymas.

Uždelstas trombocitų prigijimas

Trombocitų prigijimas apibūdinamas kaip trijų dienų iš eilės pirmoji diena, kai skirtingomis dienomis po Libmeldy infuzijos matuojami trombocitų rodikliai siekia $\geq 20 \times 10^9/l$, ir 7 dienas iki atliekant vertinimą bei vertinimo laikotarpiu (iki 60 dienų po genų terapijos) neatliekamas trombocitų perpylimas.

Klinikinių tyrimų metu 4 iš 35 (11,4 proc.) pacientų buvo nustatytas uždelstas trombocitų prigijimas (mediana: 73,5 paros, svyravo nuo 65 iki 109 parų), kuris nebuvo susijęs su padidėjusiu kraujavimu atvejų skaičiumi. Taikant standartinį gydymą (profilaktiką), visiems pacientams, kurie buvo įtraukti į bendrą saugumo duomenų vertinimą (N=29), atliktas palaikomasis trombocitų perpylimas.

Trombocitų skaičius turi būti tikrinamas atsižvelgiant į medicininės išvadas, kol šios ląstelės prigis ir atsistatys. Pacientui turi būti atliekamas palaikomasis trombocitų perpylimas atsižvelgiant į medicininės išvadas ir vadovaujantis nustatyta praktika.

Metabolinė acidozė

Prieš pradėdant gydymą Libmeldy, reikia įvertinti, ar pacientui nėra inkstų kanalėlių acidozės, taip pat kondicionavimui naudojamo vaistinio preparato ir genų terapijos procedūros keliamus pavojus, kurie gali paskatinti metabolinės acidozės vystymąsi. Visos kondicionavimo procedūros metu reikia stebėti rūgščių-šarmų būklę, kol pacientui praeis metabolinis stresas. Gydymą taikantis gydytojas turi apsvarstyti galimybę taikyti pakeičiamąjį gydymą natrio bikarbonatu ir visas kitas reikiamas gydymo priemones, taip pat turi imtis priemonių, kad būtų nuslopinta (-os) tuo pat metu pasireiškianti (-čios) nepageidaujama (-os) reakcija (-os), kuri (-ios) gali paskatinti metabolinės acidozės vystymąsi.

Infekcijos sukėlėjo perdavimas

Nors išleidimo metu Libmeldy tiriama dėl sterilumo ir mikoplazmų, išlieka nedidelė infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika. Todėl Libmeldy infuziją atliekantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar pacientams po gydymo nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prirėikus taikyti atitinkamą gydymą.

Skydliaukės stebėsena

Atliekant klinikinius tyrimus, kai kuriems pacientams buvo nustatytas laikinas skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH), laisvojo T4 (FT4; tiroksino) ir laisvojo T3 (FT3; trijodotironino) kiekio padidėjimas. Atsižvelgiant į tai, skydliaukės sutrikimai gali būti paslėpti sunkios ligos arba juos gali paskatinti tuo pat metu vartojami vaistiniai preparatai, prieš pradėdant gydymą Libmeldy, reikia įvertinti pacientų skydliaukės veiklą ir struktūrą. Skydliaukės veikla ir struktūra taip pat turi būti tikrinamos trumpuoju laikotarpiu po gydymo, o vėliau – pagal poreikį.

Įterptinės onkogenezės (angl. *insertional oncogenesis*) rizika

Po gydymo Libmeldy yra teorinė rizika susirgti leukemija arba limfoma. Diagnozavus leukemiją arba limfomą pacientui, kuriam buvo sulašinta Libmeldy, iš jo reikia paimti kraujo, kad būtų galima atlikti įsijungimo vietos analizę.

Antikūnai prieš ARSA

Klinikinių tyrimų metu 5 pacientams nustatyta antikūnų prieš ARSA (APA). Dauguma atvejų antikūnų titrai buvo nedideli ir jie išnyko savaime arba po gydymo rituksimabu (žr. 4.8 skyrių). Poveikio klinikiniam veiksmingumui ar saugumui nenustatyta.

Tyrimus dėl APA rekomenduojama atlikti prieš gydymą, praėjus 1–2 mėnesiams po genų terapijos, tada praėjus 6 mėnesiams ir 1, 3, 5, 7, 9, 12 ir 15 metų po gydymo.

Prasidėjus ligai arba jai reikšmingai progresuojant, rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą dėl APA.

Serologinis tyrimas

Libmeldy tyrimų su pacientais, kuriems diagnozuota ŽIV-1, ŽIV-2, 1 tipo žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas (ŽTLV-1), 21 tipo žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas (ŽTLV-2), hepatito B arba C virusas arba mikoplazminė infekcija, neatlikta.

Prieš atliekant mobilizaciją arba kaulų čiulpų ėminį, visus pacientus reikia iširti dėl HIV-1 / 2, ŽTLV-1 / 2, HBV, HCV ir mikoplazmų, kad garantuoti ląstelių šaltinio medžiagos priėmimą Libmeldy gamybai.

Antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimas

Nuo tada, kai iki mobilizacijos ir (arba) kaulų čiulpų ėminio lieka ne mažiau kaip mėnuo, iki kol praeis bent 7 dienos po Libmeldy infuzijos, pacientams negalima vartoti antiretrovirusinių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Jeigu dėl ŽIV ir (arba) ŽTVL ekspozicijos pacientui būtinas gydymas antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, gydymo Libmeldy pradžią reikia atidėti, kol praėjus 6 mėnesiams po ekspozicijos bus atliktas ŽIV ir (arba) ŽTVL imunobloto (*Western blot*) ir virusinio krūvio tyrimas.

Poveikis ŽIV tyrimų rezultatams

Pacientų, kuriems atlikta Libmeldy infuzija, polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimo dėl ŽIV rezultatas veikiausiai bus teigiamas dėl lentiviruso vektoriaus (LVV) proviruso įsiterpimo, dėl kurio tyrimas dėl ŽIV gali būti klaidingai teigiamas. Todėl pacientai, kuriems atlikta Libmeldy infuzija, neturi būti tiriami dėl ŽIV infekcijos naudojant PGR grindžiamą tyrimą.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Libmeldy gydyti pacientai niekada ateityje neturi duoti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijai. Ši informacija nurodyta paciento išpėjamojoje kortelėje, kuri turėtų būti išduota pacientui po gydymo.

Sulašinus Libmeldy į veną

Po infuzijos reikia laikytis standartinių pacientų gydymo po HKPL persodinimo procedūrų. Turėtų būti palaikomas didesnis nei 5 g/l imunoglobulino G kiekis, kad būtų išvengta su sunkia hipogamaglobinemija siejamų galimų vėlyvų infekcijų (pasireiškiančių praėjus daugiau kaip 100 dienų po terapijos), kurios gali išsivystyti dėl aferezės, kaulų čiulpų rinkimo ir kondicionavimo. Visus kraujo produktus, kurių reikės pacientui per pirmus 3 mėnesius po Libmeldy infuzijos, reikia apšvitinti.

Natrio kiekis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato dozėje yra 35–560 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2–28 % didžiausios PSO rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl Libmeldy pobūdžio neturėtų pasireikšti jokios farmakokinetinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais.

Nuo tada, kai iki mobilizacijos ir (arba) kaulų čiulpų ėminio lieka ne mažiau kaip mėnuo, iki kol praeis bent 7 dienos po Libmeldy infuzijos, pacientams negalima vartoti antiretrovirusinių vaistinių preparatų (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Libmeldy laikotarpiu arba jį užbaigus neištirtas. Nuo tada, kai iki mieloabliacinio kondicionavimo lieka 6 savaitės, iki kol atsistato hematologiniai rodikliai po gydymo Libmeldy, skiepyti gyvosiomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kadangi Libmeldy nėra skirtas vartoti suaugusiesiems, žmonių duomenų apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo arba žindymo laikotarpiu nėra ir poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Informacija apie poveikį vaisingumui pateikta mieloabliaciniam kondicionavimui naudojamo vaistinio preparato charakteristikų santraukoje. Reikia atkreipti dėmesį, kad gydymą taikantis gydytojas turi informuoti paciento tėvus (slaugytojus) apie spermatogeninių kamieninių ląstelių arba kiaušidžių audinio krioprezervacijos galimybes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Libmeldy gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Būtina atsižvelgti į mobilizacijai ir mieloabliaciniam kondicionavimui vartojamų vaistinių preparatų poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Libmeldy saugumas įvertintas 35 pacientams, sergantiems MLD.

Vidutinė tolesnio stebėjimo laikotarpio trukmė atliekant bendrą saugumo duomenų vertinimą, į kurį buvo įtraukti 29 pacientai, gydyti šviežiu (tiriamuoju) vaistiniu preparatu, buvo 4,51 metų (nuo 0,64 iki 8,85 m.). Trys pacientai mirė ir tolesnio stebėjimo etape dalyvauti liko iš viso 26 pacientai.

Vidutinė 6 pacientų, kurie buvo gydomi krioprezervuotu (komerciniu) vaistiniu preparatu, tolesnio stebėjimo trukmė buvo 0,87 metų (nuo 0,0 iki 1,47 m.). Visi jie dalyvavo tolesnio stebėjimo etape (žr. 5.1 skyrių).

Atsižvelgiant į nedidelę pacientų populiaciją, toliau pateiktoje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos nesuteikia visiško objektyvumo tokių reiškinių pobūdžiui ir dažnumui.

Prieš taikant gydymą Libmeldy, atliekamos įvairios medicininės intervencijos, būtent surenkamos kraujodaros kamieninės ląstelės, taikant kaulų čiulpų ėminio procedūrą arba mobilizacijos į periferinį kraują naudojant G-KSF su pleriksaforu arba be jo procedūrą, po kurios atliekama aferezė ir mieloabliacinis kondicionavimas (geriausia vartojant busulfano); šios intervencijos taip pat kelia tam tikras grėsmes. Vertinant gydymo Libmeldy saugumą, reikia atsižvelgti ne tik į riziką, siejamą su genų terapija, bet ir į mobilizacijai į periferinį kraują ir mieloabliaciniam kondicionavimui vartojamų vaistinių preparatų saugumo charakteristikas bei informacinius dokumentus.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$) ir dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

2 lentelė Libmeldy priskirtos nepageidaujamos reakcijos

| Organų sistemų klasė | Labai dažnas | Dažnas |
|------------------------------|--|---------------|
| Imuninės sistemos sutrikimai | Teigiamas tyrimo dėl antikūnų (antikūnų prieš ARSA) rezultatas | |

3 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, galimai priskirtinos mieloabliaciniam kondicionavimui*

| Organų sistemų klasė | Labai dažnas | Dažnas |
|--|--|--|
| Infekcijos ir infestacijos | | Citomegalo viruso viremija, pneumonija, stafilokokinė infekcija, šlapimo takų infekcija, virusinė infekcija |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Febrilinė neutropenija, neutropenija | Anemija, trombocitopenija |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Metabolinė acidozė | Skysčių perteklius organizme |
| Psichikos sutrikimai | | Nemiga |
| Nervų sistemos sutrikimai | | Galvos skausmas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | | Kraujavimas iš nosies, burnos ir gerklės skausmas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Stomatitas, vėmimas | Ascitas, viduriavimas, virškinamojo trakto hemoragija, pykinimas |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | Hepatomegalija, venų okliuzinė kepenų liga | Hipertransaminazemija |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | | Odos lupimasis |
| Kaulų, raumenų ir jungiamojo audinio pažeidimai | | Nugaros skausmas, kaulų skausmas |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | | Oligurija |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | Kiaušidžių nepakankamumas | |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | | Karščiavimas |
| Tyrimai | | Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, teigiamas tyrimo dėl <i>Aspergillus</i> rezultatas |

* Remiantis į bendrą duomenų analizę įtrauktų 29 pacientų, kuriems buvo atliekamas mieloabliacinis kondicionavimas vartojant busulfano, duomenimis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Antikūnų prieš ARSA susidarymas

Įvairiais laiko momentais po gydymo penkių iš 35 pacientų tyrimo dėl antikūnų prieš ARSA (APA) rezultatas buvo teigiamas ir tyrėjas nurodė, kad jiems nustatytas „Teigiamas tyrimo dėl antikūnų rezultatas / Nustatyta antikūnų prieš arilsulfatazę A“.

Antikūnų titras dauguma atvejų buvo nedidelis ir jie išnyko arba savaime, arba po gydymo rituksimabu.

Nė vienam iš visų pacientų, kurių tyrimo dėl APA rezultatas buvo teigiamas, po gydymo nenustatyta neigiamo poveikio nei ARSA aktyvumui periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpų ląstelių subpopuliacijose, nei ARSA aktyvumui cerebrospinaliniame skystyje.

Libmeldy gydyti pacientai turi būti reguliariai tikrinami dėl APA (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų čiulpų ėminys ir mobilizacija į periferinį kraują bei aferezė

Atliekant klinikinius tyrimus, KČ ėminio ir mobilizacijos / aferezės saugumo charakteristikos atitiko žinomas abiejų procedūrų saugumo ir toleravimo charakteristikas ir mobilizacijai vartotų medžiagų (G-KSF ir pleriksaforo) preparato charakteristikų santraukose pateiktą informaciją.

Nenustatyta nė vieno rimto nepageidaujamo reiškinio, kurį būtų galima susieti su KČ ėminiu, paimtu KČ tūrių intervalo ribose (vidutiniškai paimta 35,5 ml/kg; nuo 5,1 iki 56,4 ml/kg). Vienam iš jų bendrą saugumo duomenų analizę įtrauktų pacientų (n=29) pasireiškė kaulų skausmas, kuris buvo įvertintas kaip 2 laipsnio nepageidaujamas reiškinys; nuspręsta, kad šis nepageidaujamas reiškinys susijęs su KČ ėminio procedūra, bet nesujęs su paimtu tūriu.

Nenustatyta nė vieno rimto nepageidaujamo reiškinio, kurį būtų galima susieti su mobilizacija ir aferezė, ir nė vienam iš pacientų, kuriems buvo atliekama mobilizacija, paruošiamajame etape prieš gydymą nepasireiškė jokių nepageidaujamų reiškinų, kuriuos būtų gali susieti su mobilizacijai vartotomis medžiagomis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su Libmeldy perdozavimu, nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kitos hematologinės medžiagos, ATC kodas – A16AB21.

Veikimo mechanizmas

Libmeldy yra *ex vivo* genetiškai modifikuotų autologinių CD34⁺ kraujodaros kamieninių ir pirmtakų ląstelių (HKPL) genų terapijos vaistinis preparatas. Autologinės CD34⁺ HKPL surenkamos iš paciento kaulų čiulpų arba iš mobilizuoto periferinio kraujo (mPK) ir modifikuojamos naudojant lentiviruso vektorių (ARSA LVV), kuris įterpia vieną arba kelias žmogaus ARSA komplementarių deoksiribonukleorūgšties grandinių (kDNR) kopijas į ląstelės genomą, kad genetiškai modifikuotos ląstelės gebėtų ekspresuoti funkcionuojantį fermentą ARSA. Po mieloabliacinio kondicionavimo pacientui suleistos genetiškai modifikuotos ląstelės prigyja ir geba atkurti ląstelių populiaciją kraujodaros skyriuje. Infuzuotų HKPL ir (arba) iš kaulų čiulpų išaugusių naujų ląstelių subpopuliacija geba per kraujo ir galvos smegenų barjerą migruoti į galvos smegenis ir prigyti kaip centrinės nervų

sistemos (CNS) mikroglija ir perivaskuliniai CNS makrofagai, taip pat kaip endoneuriumo makrofagai periferinėje nervų sistemoje (PNS). Šios genetiškai modifikuotos ląstelės gali gaminti ir išskirti funkcionuojantį fermentą ARSA, kurį gali įsisavinti aplink esančios ląstelės (šis procesas vadinamas kryžmine korekcija) ir kuris gali suskaidyti kenksmingus sulfatidus arba neleisti susidaryti jų sancaupoms.

Šioms ląstelėms sėkmingai ir tvirtai prigijus paciento organizme, šio vaistinio preparato poveikis turėtų būti nuolatinis.

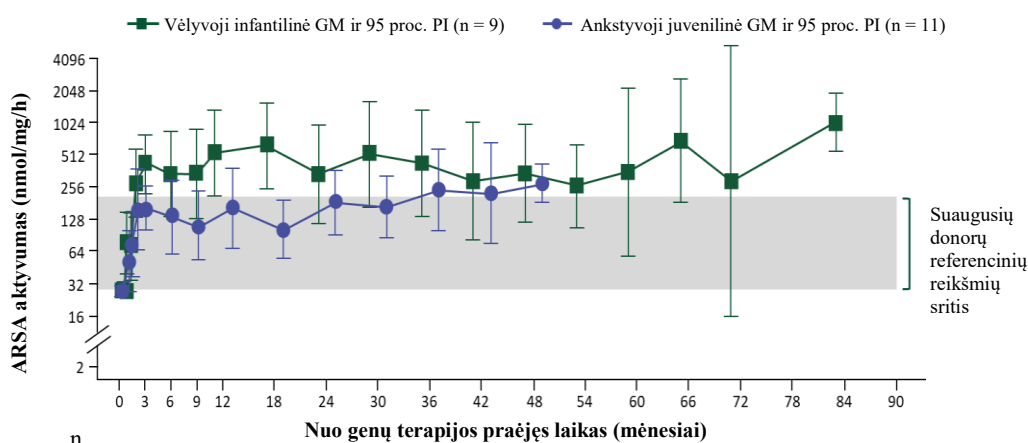
Farmakodinaminis poveikis

Ilgalaikis ir stabilus genetiškai modifikuotų ląstelių prigijimas periferiniame kraujyje praėjus vienam mėnesiui po Libmeldy infuzijos ir vėliau buvo nustatytas visiems pacientams, kurių būklė buvo galima įvertinti. Taip pat visą tolesnio stebėjimo laikotarpį buvo stebimas pastovus vektoriaus kopijų skaičius iš kaulų čiulpų išskirtose CD34⁺ ląstelėse. Šie biologinių tyrimų rezultatai patvirtina genais pakoreguotų ląstelių ilgalaikį daugialinį prigijimą, kuris yra itin svarbus ilgalaikės ARSA gamybos ir ilgalaikės klinikinės naudos, kuri nuo jos priklauso, požiūriu.

Praėjus metams po gydymo, KČ kilmės kolonijos su LVV genomu dalis (proc. LV⁺) visoje gydytų pacientų populiacijoje siekė 54,8 proc. (nuo 20 iki 100 proc. (N=23)). Po 5 metų KČ kilmės kolonijų su LVV genomu dalis (proc. LV⁺) siekė 45,0 proc. (nuo 18,8 iki 90,6 proc. (n=6, 4 vėlyvosios infantilinės formos (LI) ir 2 ankstyvosios juvenilinės formos (AJ))).

ARSA aktyvumo atkūrimas kraujodaros sistemoje nustatytas visiems gydytiems MLD sergantiems pacientams, kaip ir laipsniškas ARSA kiekio atsikūrimas periferinio kraujo vienabranduolinėse ląstelėse (PKVL); ARSA vertės referencinių normos reikšmių sritį pasiekė per tris mėnesius po gydymo ir išliko stabilios arba viršijo normos reikšmių sritį visą tolesnio stebėjimo laikotarpį (žr. 1 diagramą).

1 diagrama ARSA aktyvumas PKVL per tam tikrą laiką (geometrinis vidurkis ir 95 proc. pasikliautinieji intervalai), pagal ligos potipį (bendras veiksmingumo analizės duomenų rinkinys; N=29)



| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 84 |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Vėlyvoji infantilinė | 15 | 15 | 11 | 12 | 16 | 11 | 11 | 9 | 10 | 5 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 |
| Ankstyvoji juvenilinė | 13 | 12 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 | 6 | 4 | | | | | |

Pastaba. LLQ nesiekiančios vertės įrašomos, kai siekia LLQ. LLQ yra 25,79 nmol/mg/val. GV ir 95 proc. PI nurodyti tuo atveju, jeigu yra bent 3 pacientai, kurių jokių duomenų netrūksta. ARSA: arilsulfatazė A; PI: pasikliautinis intervalas; GM: geometrinis vidurkis; LLQ: apatinė kiekio nustatymo riba (angl. *lower limit of quantification*); PKVL: periferinio kraujo vienabranduolinės ląstelės.

Taip pat buvo vertinamas ARSA aktyvumas cerebrospinaliniame skystyje (CS), kaip galvos smegenų metabolinio koregavimo pakeičiamajame skyriuje. ARSA aktyvumas CS padidėjo nuo nenustatomo prieš pradėdant gydymą iki nustatomo visų pacientų, kurių būklė buvo galima įvertinti, praėjus 6

mėnesiams po gydymo ir pasiekė referencinių reikšmių sritį praėjus metams po gydymo. Vėliau CNS atsikūręs ARSA fermentinis aktyvumas išliko stabilus ir atitiko referencines vertes.

Klinikinis veiksmingumas

Klinikinis veiksmingumas buvo vertinamas atliekant bendrą 29 ankstyvos pradžios (angl. *early-onset*) MLD sergančių pacientų, gydytų Libmeldy, kuris buvo paruoštas kaip šviežias (neužšaldytas) vaistinis preparatas, rezultatų analizę. Šie rezultatai gauti tiriant 20 pacientų, kurie buvo gydomi atliekant registracinį tyrimą (tyrimą 201222 – atvirą, neatsitiktinių imčių, vienos atšakos saugumo ir veiksmingumo klinikinį tyrimą), kurio tolesnio stebėjimo po gydymo laikotarpis buvo vidutiniškai 4,0 metai (nuo 0,6 iki 7,5 metų), ir 9 pacientus, kurie buvo gydomi vykdant 3 išplėstinės prieigos programas, kurių tolesnio stebėjimo laikotarpis buvo vidutiniškai 1,5 metų (nuo 0,99 iki 2,72 metų). Be to, pirminiai 9 pacientų, kurie buvo gydomi atliekant tolesnį tyrimą su komerciniu (krioprezervuotu) Libmeldy preparatu (tyrimas Nr. 205756), rezultatai apibendrinami toliau.

MLD gali būti įvairių klinikinių formų, kurios apibrėžiamos daugiausia remiantis paciento amžiumi, kai jam pasireiškė pirmieji ligos simptomai. Į klinikinius Libmeldy tyrimus buvo įtraukti vėlyvosios infantilinės (VI) arba ankstyvosios juvenilinės (AJ) formos MLD sergantys pacientai, kuriems dar nepasireiškia jokių simptomų, ir AJ formos MLD sergantys pacientai, kuriems pasireiškia ankstyvųjų MLD simptomų; visiems jiems nustatytos ARSA geno bialelinės mutacijos, dėl kurių sumažėja ARSA fermentinis aktyvumas. „Bialelinės mutacijos, dėl kurių sumažėja ARSA fermentinis aktyvumas“ reiškia mutacijas, dėl kurių ARSA fermentinis aktyvumas sumažėja arba jį tampa visiškai neaktyvi, dėl to ląstelėse pradeda kauptis sulfatidai. Šios bialelinės mutacijos neapima paprastų neutralių mutacijų, susijusių su ARSA pseudodeficitiniais aleliais (angl. *pseudo-deficiency alleles*).

Pacientai ir ligos charakteristikos

MLD formos (variantai) buvo apibrėžtos pagal toliau nurodytus kriterijus klinikinių tyrimų metu:

- vėlyvoji infantilinė (VI): vyresnio brolio ir (arba) sesers amžius, kai jiems pasireiškė pirmieji ligos simptomai – ≤ 30 mėnesių, ir (arba) 2 nuliniai (0) mutavę ARSA aleliai ir (arba) periferinė neuropatija, nustatyta atlikus elektroneurografinį (ENG) tyrimą;
 - ankstyvoji juvenilinė (AJ): (paciento arba vyresnio brolio ar sesers) amžius, kai pasireiškė pirmieji ligos simptomai, – nuo 30 mėnesių iki 7 metų, ir (arba) 1 nulinis (0) ir 1 likutinis (L) mutavęs ARSA alelis ir (arba) periferinė neuropatija, nustatyta atlikus ENG tyrimą.
- Minėtoje apibrėžtyje nuliniai (0) ir likutiniai (L) aleliai – tai arba žinomos, arba naujos mutacijos.

Pagal simptomus pacientų būklė apibrėžta taip:

- Simptomai dar nepasireiškia: įtraukimo į klinikinius tyrimus metu VI arba AJ sergantiems pacientams nenustatyta neurologinių pažeidimų (su liga susijusių simptomų), atliekant instrumentinius vertinimus, pvz., elektroneurografinį (ENG) ir galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą (MRT), nustatyta arba nenustatyta ligos požymių.

Remiantis klinikinių tyrimų metu gydytų VI ir AJ sergančių pacientų, kuriems simptomai dar nepasireiškė, pradinių charakteristikų analize, siekiant maksimalios gydymo naudos, pacientų, kuriems simptomai dar nepasireiškia, statuso apibrėžtis buvo dar labiau patikslinta.

Atsižvelgiant į šios analizės rezultatus, galimybę gydymą Libmeldy taikyti pacientui, kuriam ligos simptomai dar nepasireiškia, reikėtų svarstyti, jeigu:

- pacientas serga VI formos liga ir nevēluoja jo gebėjimas savarankiškai stovėti arba vėlavimas savarankiškai vaikščioti susijęs su neurologinio vertinimo nenormaliais požymiais;
- pacientas serga AJ formos liga ir jam nepasireiškia jokie ligos neurologiniai požymiai ar simptomai, dėl kurių būtų sutrikusi arba būtų pablogėjusi jo pažintinė, motorinė arba elgesio funkcija (pagrįsta neurologiniu vertinimu, stambiosios motorikos funkcijos vertinimu ir (arba) amžių atitinkančiais neuropsichologiniais testais).

• Pasireiškia ankstyvieji simptomai: įtraukimo į klinikinius tyrimus metu AJ sergantys pacientai, kuriems pasireiškė ankstyvieji simptomai, atitiko šiuos 2 kriterijus: intelekto koeficientas (IQ) buvo ≥ 70 ir savarankiškai jie pajėgė nueiti ≥ 10 žingsnių.

Remiantis kliniškai reikšmingos naudos motorinei ir pažintinei funkcijoms analize, veiksmingumas buvo įrodytas tik tais atvejais, kai pacientai buvo gydomi iki prasidedant pažintinės funkcijos regresavimui ir tuo metu, kad jie vis dar galėjo savarankiškai vaikščioti.

Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, galimybę gydymą Libmeldy taikyti AJ formos liga sergančiam pacientui, kuriam pasireiškia ankstyvieji ligos simptomai, reikėtų svarstyti:

- jeigu šis pacientas gali savarankiškai paeiti, o tai reiškia, kad paciento vertinimo pagal stambiosios motorikos funkcijos vertinimo skalę (angl. *Gross Motor Function Classification*, GMFC-MLD) balas yra ≤ 1 , ir

- jeigu paciento pažintinė funkcija dar nepradėjusi regresuoti, o tai reiškia, kad paciento IQ yra ≥ 85 .

Įtraukimo į klinikinius tyrimus metu, iš 29 ankstyvosios pradžios MLD sergančių pacientų, 20-iai pacientų dar nebuvo pasireiškę jokių simptomų, 9-iems pacientams buvo pasireiškę ankstyvųjų simptomų, 16-ai buvo diagnozuota VI formos MLD, o 13-ai – AJ formos MLD. Visų VI formos liga sergančių tiriamųjų ir kai kurių AJ formos liga sergančių tiriamųjų liga nustatyta po to, kai vyresniems broliams ar seserims pasireiškė simptomai ir jiems buvo diagnozuota MLD, ir tai paskatino dėl ligos ištirti kitus šeimos narius.

4 lentelė Demografinių duomenų suvestinė pagal simptomų statusą genų terapijos metu ir pagal ligos potipį (bendras veiksmingumo analizės duomenų rinkinys)

| | Pacientai, kuriems dar nepasireiškia simptomų | | Pacientai, kuriems pasireiškia ankstyvųjų simptomų | |
|---|--|--|--|--|
| | Vėlyvosios infantilinės formos pogrūpis (N=15) | Ankstyvosios juvenilinės formos pogrūpis (N=5) | Vėlyvosios infantilinės formos pogrūpis (N=1) | Ankstyvosios juvenilinės formos pogrūpis (N=8) |
| Lytis, n (proc.) | | | | |
| Mot. lyt. | 5 (33) | 2 (40) | 1 (100) | 5 (63) |
| Vyr. lyt. | 10 (67) | 3 (60) | 0 | 3 (38) |
| Amžius genų terapijos metu (mėnesiais) | | | | |
| Mediana | 13,1 | 48,9 | 23,3 | 77,9 |
| Min. | 7,6 | 11,4 | 23,3 | 38,8 |
| Maks. | 17,8 | 66,8 | 23,3 | 139,9 |

Kaulų čiulpų ėminys

Klinikinių tyrimų metu paimtų KČ tūris buvo koreguojamas kiekvieno paciento atveju. Vidutinis paimtų KČ tūris buvo 35 ml/kg (diapazonas nuo 15 iki 56 ml/kg) ir nenustatyta jokių susijusių saugumo reiškinių.

Mobilizacija ir aferezė

Atliekant klinikinius tyrimus, visiems (10) pacientams, kurių atveju buvo nuspręsta kaip ląstelių šaltinį naudoti mPK, buvo paskirtas G-KSF (10–12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per parą) CD34⁺ ląstelėms mobilizuoti prieš

aferezės procedūrą. Esant klinikinėms indikacijoms, priklausomai nuo baltųjų kraujo ląstelių ir CD34⁺ ląstelių skaičiaus paciento periferiniame kraujyje, pradedant 3-iaja G-KSF vartojimo diena buvo skiriama papildoma medžiaga pleriksaforas (kartą per parą, 0,24 mg/kg, leidžiamas po oda). Aferezė buvo atliekama CD34⁺ ląstelių skaičiui vos pasiekus reikiamą lygį, vadovaujantis standartinėmis procedūromis.

Per vieną aferezės procedūrą nesurinkus tikslinio CD34⁺ ląstelių skaičiaus Libmeldy pagaminti ir atsarginiam transplantatui paruošti, buvo atliekama antra aferezės procedūra. Visiems pacientams minimalus CD34⁺ ląstelių skaičius, kurių reikia Libmeldy pagaminti (8×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg), buvo surinktas per 1 mobilizacijos ciklą ir 1 arba 2 aferezės procedūras.

Kondicionavimas prieš gydymą

Prieš gydymą Libmeldy visiems pacientams atliktas sisteminis kondicionavimas busulfanu.

Trylikai (45 proc.) pacientų buvo taikomas submieloabliacinio kondicionavimo (angl. *sub-myeloablative conditioning*, SMAC) režimas, kad kumuliacinis AUC siektų 67 200 $\mu\text{g}\cdot\text{val./l}$. Šešiolikai (55 proc.) pacientų buvo taikomas mieloabliacinio kondicionavimo (angl. *myeloablative conditioning*, MAC) režimas, kad kumuliacinis AUC siektų 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{val./l}$.

Taikant SMAC režimą, pacientams suleista iš viso 14 busulfano dozių (pagal paciento svorį) – nuo-4-os dienos iki -1-os dienos kas 6 valandas buvo atliekama 2 val. trukmės intraveninė infuzija. Busulfano koncentracija plazmoje buvo stebima atliekant serijos ėminių farmakokinetinius tyrimus ir koreguojama pagal tikslinę dozės AUC – 4 800 $\mu\text{g}\cdot\text{val./l}$ (diapazonas nuo 4 200 iki 5 600 $\mu\text{g}\cdot\text{val./l}$); tai atitinka numatytą bendrą kumuliacinį AUC – 67 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (diapazonas nuo 58 800 iki 78 400 $\mu\text{g}\cdot\text{val./l}$). Pacientų, kuriems taikytas SMAC režimas, vidutinis kumuliacinis AUC buvo didesnis nei numatyta, bet atitiko tikslinių reikšmių sritį (geometrinis vidurkis – 71 923,53 (95 proc. PI: 68 751,04–75 242,41)).

Taikant MAC režimą, pagal amžių pacientams buvo paskirta pagal kūno paviršiaus plotą apskaičiuota busulfano dozė (80 mg/m²/dozė, jeigu ≤ 1 metai; 120 mg/m²/dozė, jeigu >1 metai); nuo -4-os dienos iki -1-os dienos, atliekant 3 val. trukmės intraveninę infuziją, kas 20–24 val. sulašintos iš viso 4 dozės Busulfano koncentracija plazmoje buvo stebima atliekant serijos ėminių farmakokinetinius tyrimus ir koreguojama pagal tikslinę suminį kumuliacinį AUC – 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{val./l}$ (diapazonas nuo 76 500 iki 93 500 $\mu\text{g}\cdot\text{val./l}$).

Atlikus pogrupių analizes pagal kondicionavimo režimą, t. y. palyginus pacientų, kuriems taikytas MAC arba SMAC režimas, pogrupius, nenustatyta žymių skirtumų nei pagal modifikuotų ląstelių prigijimo lygį, nei pagal ARSA fermentinį aktyvumą (visose periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse ir KČ kilmės vienabranduolinėse ląstelėse). Be to, nustatyta, kad abiejų režimų saugumo charakteristikos yra panašios.

Todėl sprendimą, ar taikyti MAC, ar SMAC režimą atliekant kondicionavimą prieš gydymą, turi priimti gydymą taikantis gydytojas, atsižvelgdamas į paciento kliniškes charakteristikas, tokias, kaip amžius, kepenų funkcija, neišnešiotumas ir trombofilija (sąrašas nėra baigtinis).

Klinikinio išvystymo metu, vadovaujantis nustatyta praktika, buvo taikyta venų okliuzinės ligos (VOL) ir susijusių endotelio pažeidimo komplikacijų profilaktika ursodeoksicholio rūgštimi arba defibrotidu.

Libmeldy vartojimas

Visiems pacientams (N=29) į veną infuzuota vaistinio preparato, kurio vidutinė ląstelių dozė siekė $10,81 \times 10^6$ (min 4,2, max 25,9) CD34⁺ ląstelių/kg.

Bendri veiksmingumo rezultatai (N=29)

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo:

- Stambiosios motorikos funkcijos (SMF) rodiklis: Gydytų pacientų bendro stambiosios motorikos funkcijos vertinimo balo >10 proc. pagerėjimas, palyginti su istorinės kontrolinės atitinkamo amžiaus negydytų MLD sergančių pacientų populiacijos SMF vertinimo balais (t. y. natūralios istorijos (angl. *natural history*, NHx) tyrimo TIGET duomenimis), vertintas praėjus 2 metams po gydymo (žr. 5 lentelę), ir
- ARSA aktyvumas: Reikšmingas (≥ 2 SN) likutinio ARSA aktyvumo padidėjimas, palyginti su prieš gydymą nustatytais vertėmis, matuotas periferinio kraujo vienabranduolinėse ląstelėse (PKVL) praėjus 2 metams po gydymo (žr. „Farmakodinaminis poveikis“, 1 diagramą ir 6 lentelę).

Ankstyvosios pradžios MLD sergančių pacientų, kurie buvo gydomi iki pasireiškiant aiškiems ligos simptomams, motorinės funkcijos raida buvo normali, motorinė disfunkcijos progresavimas, kuris vertintas pagal bendrą SMF vertinimo balą (proc.), stabilizavosi arba sulėtėjo (žr. 5 lentelę). Naudojant pagal amžių pakoreguotą ANCOVA modelį nustatytas vidutinis SMF vertinimo ir gydymo poveikio skirtumas tarp gydytų VI sergančių pacientų, kuriems dar nepasireiškė simptomai, ir atitinkamo amžiaus negydytų VI sergančių pacientų iš tyrimo NHx, 2-aisiais metais buvo 71,0 proc., o 3-aisiais metais – 79,8 proc. Taip pat vidutinis skirtumas tarp gydytų AJ sergančių pacientų, kuriems dar nepasireiškė simptomų, ir atitinkamo amžiaus negydytų AJ sergančių pacientų 2-aisiais metais siekė 52,4 proc., o 3-aisiais metais – 74,9 proc. Šie gydymo skirtumai buvo statistiškai reikšmingi ($p \leq 0,008$) ir palankūs Libmeldy. Taip pat nustatytas, nors ir statistiškai nereikšmingas, bet aiškus bendro SMF vertinimo balo skirtumas tarp gydytų AJ sergančių pacientų, kuriems pasireiškė ankstyvųjų simptomų, ir atitinkamo amžiaus negydytų AJ sergančių pacientų (28,7 proc. 2-aisiais metais; $p=0,350$ ir 43,9 proc. – 3-aisiais metais; $p=0,054$).

5 lentelė Pacientų, kuriems dar nepasireiškia simptomai, ir pacientų, kuriems pasireiškė ankstyvųjų simptomų (vėlyvosios infantilinės ir ankstyvosios juvenilinės formos pogrūpių) SMF bendras vertinimo balas (proc.) 2-aisiais ir 3-iaisiais metais ir palyginimas su atitinkamo amžiaus pacientų natūralios istorijos duomenimis (bendras veiksmingumo analizės duomenų rinkinys).

| | Pakoreguotas vidutinis SM vertinimo balas | | Vidutinis gydymo poveikio pagal bendrą SMF vertinimo balą skirtumas tarp gydytų pacientų ir atitinkamo amžiaus negydytų pacientų (natūralios istorijos) | |
|---|---|--|---|---|
| | Gydyti pacientai | Negydyti pacientai (natūrali istorija) | | |
| Pacientai, kuriems dar nepasireiškia simptomai | Vėlyvoji infantilinė | | | |
| | 2-ieji metai * | 79,5 proc. (n=10) | 8,4 proc. (n=8) | 71,0 proc. (95 proc. PI: 60,4–81,7) ; p<0,001 |
| | 3-ieji metai | 82,6 proc. (n=9) | 2,8 proc. (n=9) | 79,8 proc. (95 proc. PI: 66,2–93,3) ; p<0,001 |
| | Ankstyvoji juvenilinė | | | |
| | 2-ieji metai * | 96,7 proc. (n=4) | 44,3 proc. (n=8) | 52,4 proc. (95 proc. PI: 25,1 – 79,6) ; p=0,008 |
| | 3-ieji metai | 93,2 proc. (n=4) | 18,2 proc. (n=9) | 74,9 proc. (95 proc. PI: 50,8–99,1) ; p<0,001 |
| Pacientai, kuriems pasireiškia ankstyvieji simptomai | Ankstyvoji juvenilinė | | | |
| | 2-ieji metai * | 60,7 proc. (n=6) | 31,9 proc. (n=10) | 28,7 proc. (95 proc. PI: -14,1–71,5) ; p=0,350 |
| | 3-ieji metai | 59,8 proc. (n=6) | 15,9 proc. (n=10) | 43,9 proc. (95 proc. PI: 9,2–78,5) ; p=0,054 |

* Stambiosios motorikos funkcijos rodiklis praėjus 2 metams po gydymo buvo viena iš registracinio klinikinio tyrimo pagrindinių vertinamųjų baigčių. Pastaba. Kovariančių analizės pakoregavimas pagal gydymą ir amžių. P reikšmės apskaičiuotos taikant dvipusį 5 proc. hipotezės kriterijų su nuline hipoteze, kad yra 10 proc. skirtumas. PI – pasikliautinasis intervalas; AJ – ankstyvoji juvenilinė; SMF – stambiosios motorikos funkcija; VI: vėlyvoji infantilinė; MLD: metachrominė leukodistrofija.

Stambiosios motorikos funkcijos blogėjimas buvo vertinamas nuo AJ sergančių pacientų, kuriems genų terapijos metu buvo pasireiškę ankstyvųjų simptomų, ligos pradžios. Praėjus ketveriems metams nuo ligos pradžios, apskaičiuotoji pacientų, kurie išgyveno ir toliau gebėjo savarankiškai judėti ir sėdėti (5 arba aukštesnis lygis pagal GMFC-MLD skalę), dalis gydytų pacientų grupėje sudarė 62,5 proc., o negydytų pacientų grupėje – 26,3 proc.; tai rodo, kad po gydymo Libmeldy ligos progresavimas sulėtėjo.

Praėjus dvejiems metams po gydymo taip pat buvo nustatytas statistškai reikšmingas ARSA aktyvumo PKVL padidėjimas (palyginti su vertėmis prieš pradedant gydymą) tiek pacientų, kuriems dar nepasireiškė simptomų (20 kartų padidėjimas, p<0,001), tiek pacientų, kuriems pasireiškė ankstyvųjų simptomų (4,2 karto padidėjimas; p=0,004), grupėse (žr. 6 lentelė).

6 lentelė ARSA aktyvumas, matuotas PKVL (geometrinis vidurkis) prieš pradėdant gydymą ir praėjus 2 metams po gydymo pacientų, kuriems nepasireiškė simptomų ir kuriems pasireiškė ankstyvųjų simptomų, grupėse (bendras veiksmingumo analizės duomenų rinkinys).

| | Geometrinis vidurkis (proc. VKb) ARSA aktyvumas PKVL | | Padidėjimas kartais nuo gydymo pradžios iki 2 metų* |
|--|---|----------------------------|--|
| | Prieš pradėdant gydymą | 2-ieji metai | |
| Simptomai dar nepasireiškia | 26,923 (6,72) (n=19) | 339,736 (270,85) (n=14) | 20,0 (95 proc. PI: 9,0–44,0) ; p<0,001 |
| Pasireiškia ankstyvųjų simptomų | 26,025 (2,72) (n=9) | 134,056 (55,94) (n=6) | 4,2 (95 proc. PI: 1,6–11,2) ; p<0,004 |

* Pakoreguotų vidurkių pagal mišrųjį kartotinių logaritminės skalės duomenų matavimų modelį santykis, pakoreguotas pagal vizitą, gydymo pradžią, gydymo pradžios* vizitą, ligos potipį ir ligos potipio*vizitą.

Antraeilė vertinamoji baigtis atliekant bendrą veiksmingumo analizę buvo didesnė nei 55 IQ vertinimas po gydymo Libmeldy – vidutinio protinio atsilikimo ribinė vertė (DSM-IV), nustatyta naudojant neuropsichologinius testus. Intelektu / raidos koeficiento (angl. *Intelligence Quotient/Development Quotient, IQ/DQ*) rodikliai, t. y. pažintiniai ir kalbiniai gebėjimai, papildė SMF vertinimo rezultatus ir suteikia naujų įrodymų, kad aukštas prigijimo ir fermentinio aktyvumo atsistatymo lygis reiškia svarbų gydymo poveikį pagrindiniams MLD sergančių pacientų simptomams. VI pogrupyje (gydymo metu nė vienam pacientui, išskyrus vieną, dar nebuvo pasireiškę ligos simptomų) 12 iš 15 vertintų pacientų IQ/DQ rodikliai buvo pakankamai pastovūs ir atitiko normos ribas (IQ/DQ rodiklis: 100 +/- SN 15) visą tolesnio stebėjimo laikotarpį. Visų, išskyrus du iš šių pacientų (vienam dar nebuvo pasireiškę simptomų, kitam buvo pasireiškę ankstyvųjų simptomų), IQ/DQ rodiklis išliko didesnis už sunkios protinės negalios slenkstinę ribą (IQ/DQ>55) atitinkamame chronologiniame amžiuje, tuo tarpu vertinant visus 14 negydytų NHx tyrimo pacientų, kuriems buvo atliktas neuropsichologinis vertinimas, nustatyta sunkius pažintinės funkcijos sutrikimus patvirtinančių duomenų (t. y., IQ/DQ mažesnis nei 55 ir artimas 0).

Iš 10 išgyvenusių AJ sergančių pacientų, visų 4 pacientų, kuriems dar nepasireiškė simptomų, ir keturiems iš 6 pacientų, kuriems pasireiškė ankstyvųjų simptomų, visą stebėjimo laikotarpį buvo nustatomi normos ribas atitinkantys IQ/DQ rodikliai. Priešingai, tolesnio stebėjimo laikotarpiu vertinant vienuolika iš 12 NHx tyrimo pacientų, kuriems buvo atliktas neuropsichologinis vertinimas, buvo nustatyta sunkius kognityvinės funkcijos sutrikimus patvirtinančių duomenų.

Tuo metu, kai buvo atliekama bendra duomenų analizė, t. y. praėjus vidutiniškai 3,035 metų tolesnio stebėjimo laikotarpio po gydymo (diapazonas: 0,99–7,51 metų), nė vienas iš 16 pacientų gydytų VI sergančių pacientų pogrupyje, kurių visiems, išskyrus vieną, gydymo metu dar nebuvo pasireiškę ligos simptomų, nebuvo miręs (100 proc. bendras išgyvenamumas). Keturi VI sergantys pacientai, kuriems gydymo metu dar nebuvo pasireiškę simptomų, buvo gyvi 6 arba daugiau metų po gydymo, o du VI sergantys pacientai, kuriems gydymo metu dar nebuvo pasireiškę simptomų, buvo gyvi 7 arba daugiau metų po gydymo. Dvylika iš 19 (63,2 proc.) negydytų VI sergančių NHx tyrimo pacientų buvo mirę tuo metu, kai buvo atliekama analizė.

Gydytų ir negydytų AJ sergančių pacientų grupėse nustatytas panašus bendras išgyvenamumas; vidutinis tolesnio stebėjimo po gydymo laikas buvo 3,49 metų (diapazonas nuo 0,64 iki 6,55 metų). Vienas iš 5 (20 proc.) AJ sergančių pacientų, kuriems gydymo metu dar nebuvo pasireiškę simptomų, mirė nuo išeminio galvos smegenų infarkto, kuris, manoma, nesusijęs su Libmeldy. Du iš 8 (25 proc.) AJ sergančių pacientų, kurie buvo gydomi pasireiškus ankstyvųjų ligos simptomų, mirė, abu dėl ligos progresavimo; manoma, kad tai taip pat nesusiję su gydymu Libmeldy. Trys iš 12 (25 proc.) negydytų AJ sergančių NHx tyrimo pacientų mirė tuo metu, kai buvo atliekama analizė.

Atliekant jautrumo analizę, kuria siekta nustatyti klinikinius veiksnius, kurie galėjo daryti įtaką gydymo Libmeldy naudos lygiui, taip pat optimizuoti rekomenduojamą vaistinio preparato vartojimo būdą, nustatyti 4 nesėkmingo gydymo atvejai:

- vienam VI sergančiam pacientui su liga susiję simptomai pasireiškė laikotarpiu tarp atrankinės patikros ir Libmeldy infuzijos ir gydymo metu jis buvo vertinamas kaip pacientas, kuriam pasireiškia ligos simptomų. Šio paciento ligos progresavimas po gydymo buvo panašus į negydytų NHx tyrimo pacientų, tiek pagal pažintinę funkciją, tiek pagal motorinės funkcijos raidą.
- Trims Libmeldy gydytiems AJ sergantiems pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškė ankstyvųjų simptomų, nustatytas tiek motorinės, tiek pažintinės funkcijos pablogėjimas buvo panašus į nustatytą negydytiems NHx tyrimo pacientams; ligai progresuojant, du iš jų mirė. Gydymo metu dviejų iš šių trijų pacientų IQ buvo <85 (82 ir 58). Dviejų iš šių trijų pacientų būklė laikotarpiu nuo atrankinės patikros iki gydymo pradžios (kondicionavimo procedūros pradžios) pablogėjo.

Tyrimas 205756 (krioprezervuotas komercinis preparatas)

Tyrimas 205756 – tai atviras, vienos atšakos tyrimas, kuriuo siekta įvertinti krioprezervuoto (komercinio) Libmeldy vaistinio preparato poveikį gydant VI formos MLD sergančius pacientus, kuriems dar nepasireiškia ligos simptomų, ir AJ formos MLD sergančius pacientus, kuriems dar nepasireiškia ligos simptomų arba pasireiškia ankstyvųjų simptomų. Tyrimo 205756 metu pirmiesiems 9 pacientams suleista dozė (10,45–30,0 x 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg) yra panaši į dozę, suleistą pacientams, kurie buvo gydomi šviežiu (tiriamuoju) vaistiniu preparatu (4,2–25,9 x 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg).

Duomenų rinkimo pabaigos metu 6 pacientų (3 VI pogrupio ir 3 AJ pogrupio; gydymo metu nė vienam iš jų ligos simptomai nebuvo pasireiškę) gydymas buvo užbaigtas ir vidutinis jų tolesnio stebėjimo po gydymo laikotarpis buvo 0,87 metų (diapazonas nuo 0,0 iki 1,47 metų). Iš preliminarių veiksmingumo duomenų matyti, kad prigijimo lygis, vektoriaus kopijų skaičius, ARSA aktyvumas PKVL ir CS skirtingais laiko momentais po genų terapijos atitiko reikšmių sritį, nustatytą atliekant bendrą šviežiu Libmeldy vaistiniu preparatu gydytų pacientų duomenų analizę.

Iš preliminarių saugumo duomenų matyti, kad Libmeldy buvo gerai toleruojamas. Šio tyrimo metu nustatytos krioprezervuoto vaistinio preparato saugumo charakteristikos atitinka saugumo charakteristikas, nustatytas tiriant pacientus, kurie buvo gydomi šviežiu vaistiniu preparatu – tiek pagal nepageidaujamų reiškinių, apie kuriuos pranešta, pobūdį, tiek pagal jų pasireiškimo laiką ir dažnumą.

Vaikų populiacija

Libmeldy tyrimuose dalyvavo kūdikiai ir vaikai, kurių amžiaus diapazonas buvo nuo 7,6 mėnesio iki 11,6 metų.

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Libmeldy tyrimų su vėlyvosios juvenilinės formos metachromine leukodistrofija sergančių vaikų populiacijos pogrupiu (t. y. MLD sergančiais pacientais, kurie šia liga susirgo, kai jiems buvo nuo 7 iki mažiau nei 17 metų) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Libmeldy yra genų terapijos vaistinis preparatas, sudarytas iš *ex vivo* genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių. Dėl Libmeldy pobūdžio įprastinių farmakokinetikos, absorbcijos, metabolizmo ir eliminacijos tyrimų negalima atlikti. Vis dėlto, Libmeldy biologinis pasiskirstymas buvo tiriamas ir nustatyta, kad jis pasiskirsto kraujodaros audiniuose bei ligos pažeidžiamuose organuose (įskaitant galvos smegenis).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl Libmeldy pobūdžio standartinis toksikologinis vertinimas nebuvo atliekamas ir įprastiniai mutageniškumo, kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai neatlikti. Libmeldy farmakologinės ir toksikologinės savybės bei genotoksiškumas įvertinti *in vitro* ir *in vivo*. Prieš persodinimą ir po persodinimo pelėms buvo atlikta įsijungimo vietos analizė (IVA) su pelių *Lin*-kaulų čiulpų ląstelėmis ir žmogaus CD34⁺ ląstelėmis, modifikuotomis naudojant ARSA LVV;

įsisotinimo, kad galėtų įvykti įsijungimas į su vėžiu susijusius genus arba prie jų, ir klonų dominavimo (angl. *clonal dominance*) nenustatyta. Prototipinis lentiviruso vektorius, susijęs su ARSA LVV, neskatinio modifikuotų laukinio tipo pelių *Lin*- kaulų čiulpų ląstelių *in vitro* transformacijos ir ilgalaikio augimo dėl įterptinės transformacijos (angl. *insertional transformation*). *Lin*- kaulų čiulpų ląsteles iš *Cdkn2a*^{-/-} pelių (padermė, kurioje lengvai vystosi vėžys, paskatintas gama-retrovirusinės įterptinės mutagenezės), modifikuotas naudojant to paties prototipo lentiviruso vektorių, persodinus laukinio tipo pelėms, genotoksiškumo potencialo nenustatyta.

Toksiškumo ir onkogenezės (tumorogeniškumo) tyrimai atlikti su LMG pelių modeliu. Nei toksiškumo dėl padidėjusios ARSA ekspresijos, nei nenormalaus ar piktybinio persodintų ląstelių ar kraujodaros navikų augimo, susijusio su ARSA LVV įsiterpimu, įrodymų nenustatyta. Padidėjusi ARSA ekspresija žmogaus HKPL ir ARSA Tg pelėse nesusilpnino kitų nuo sulfatazių aktyvatoriaus SUMF-1 priklausomų sulfatazių aktyvinimo, nedarė neigiamos įtakos modifikuotų ląstelių proliferacijai ir diferenciacijai ir nesukėlė toksiškumo ar funkcinių sutrikimų ARSA Tg pelėms. Atlikus papildomus tyrimus naudojant ARSA LVV modifikuotas žmogaus CD34⁺ ląsteles, kurių buvo suleista pelėms, kurių imuninė sistema buvo susilpninta ir kurioms buvo atlikta mieloabliacija, toksiškumo, vektoriaus mobilizacijos ir pašalinės vyriškų lytinių liaukų modifikacijos (angl. *bystander transduction*) nenustatyta.

Atlikus molekulinis tyrimus, replikuotis gebančių lentivirusų nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dimetilsulfoksidas
Natrio chloridas
Žmogaus albuminas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

6 mėn.

Atšildžius – ne daugiau kaip 2 valandos kambario temperatūroje (20–25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Libmeldy infuziniai maišeliai turi būti laikomi skysto azoto garuose (esant žemesnei nei -130 °C temperatūrai), kol bus pasiruošta atšildyti ir vartoti vaistinį preparatą į veną.

Laikykite infuzinį (-ius) maišelį (-ius) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse). Atšildžius negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml etileno vinilacetato (EVA) infuzinis (-iai) maišelis (-iai) su dviem smaigo formos jungtimis, supakuotas (-i) EVA apsauginiame (-iuose) maišelyje (-iuose) ir įdėtas (-i) į metalinę (-es) kasetę (-es).

Iš gamintojo įstaigos į gydymo centro saugyklą Libmeldy gabenamas kriogeniniame inde, kuriame gali būti kelios vienam pacientui skirtos metalinės kasetės. Kiekvienoje metalinėje kasetėje yra vienas Libmeldy infuzinis maišelis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

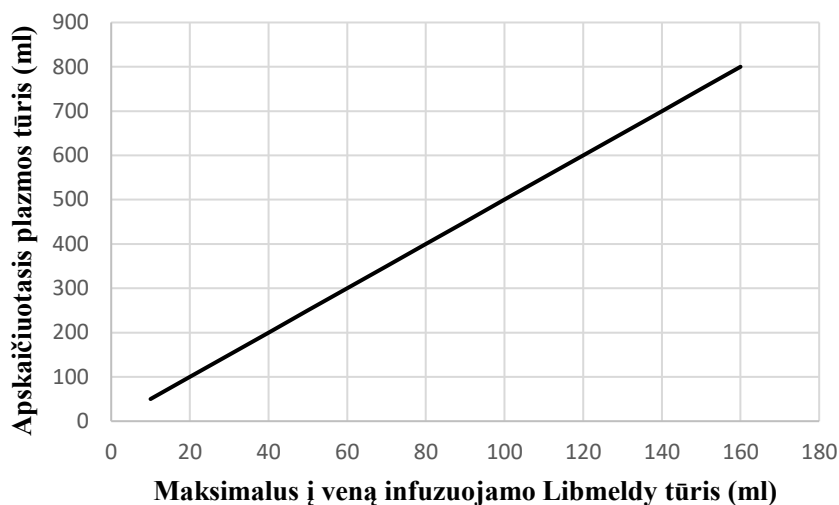
Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš tvarkant šį vaistinį preparatą arba atliekant jo infuziją

- Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių. Libmeldy tvarkantys sveikatos priežiūros specialistai turėtų laikytis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir apsauginius akinius), kad būtų išvengta pacientų užkrėtimo infekcinėmis ligomis.
- Libmeldy visą laiką turi būti laikomas <-130 °C temperatūroje, kol maišelio turinys bus atšildomas infuzijai.

Dozės, kurią reikia infuzuoti į veną, nustatymas

- Atsižvelgiant į 4.2 skyriuje pateiktą informaciją apie dozavimą, vaistinio preparato dozę, kurią numatoma infuzuoti į veną, ir Libmeldy infuzinių maišelių kiekį, kurių reikės, reikia nustatyti pagal pateiktą bendrą CD34⁺ ląstelių skaičių, kuris nurodytas serijos informaciniame lape (t. y. pateiktą dozę, apskaičiuotą pagal paciento svorį ląstelių surinkimo metu). Skaičiuojant Libmeldy dozę, taip pat reikėtų atsižvelgti į paciento svorį gydymo metu ir į tai, kad bet kuris maišelio turinys, kuris bus vartojamas, turi būti suvartotas visas.
- Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį. Jeigu Libmeldy dozė, kurią reikia infuzuoti į veną, atitinka daugiau nei vieną maišelį, prieš atliekant infuziją, reikia įsitikinti, kad vaistinio preparato tūris, kurį numatoma infuzuoti į veną, atitinka rekomenduojamą DMSO ribą, t. y., bendras DMSO tūris, kuris bus infuzuojamas į veną, turi būti mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio. Todėl maksimalus Libmeldy tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.
- Toliau esanti diagrama pateikiama kaip orientyras, pagal kurį galima nustatyti maksimalų Libmeldy tūrį, kurį galima infuzuoti pacientui, remiantis jo apskaičiuotoju plazmos tūriu.

2 diagrama. Rekomendacija dėl DMSO saugumo ribos: didžiausias Libmeldy tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi išlikti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.



Pasiruošimas infuzijai

- Pacientas gali turėti kelis infuzinius maišelius. Kiekvienas infuzinis maišelis pateikiamas supakuotas apsauginiame maišelyje, kuris įdedamas į metalinę kasetę.
- Apsauginiame (-iuose) maišelyje (-iuose) supakuotas (-i) infuzinis (-iai) maišelis (-iai) turi būti laikomas (-i) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse) skysto azoto garuose esant žemesnei nei -130 °C temperatūrai, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistinį preparatą į veną.
- Naudodami pridėdamą serijos informacinį lapą, peržiūrėkite, ar yra visi infuziniai maišeliai ir ar nėra vieno infuzinio maišelio tinkamumo laikas nepasibaigęs.
- Reikia pasiruošti steriliaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekcinio tirpalo, kurio reikės vamzdeliams paruošti prieš infuziją ir infuziniam maišeliui bei vamzdeliams praplauti po infuzijos.

Patikrinimas prieš atšildant

- Neišimkite metalinės kasetės iš kriogeninės saugyklos ir neatšildykite Libmeldy, kol pacientas neparuoštas infuzijai. Infuzinio (-ių) maišelio (-ių) su Libmeldy atšildymo ir infuzijos laiką reikia suderinti. Iš anksto nustatykite infuzijos laiką ir pakoreguokite atšildymo pradžios laiką taip, kad, paruošus pacientą, vaistinis preparatas jau būtų paruoštas infuzijai.
- Atidarykite metalinę kasetę ir prieš atšildydami apžiūrėkite, ar apsauginis ar infuzinis maišelis nepažeistas. Jeigu infuzinis maišelis pažeistas, laikykitės vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo ir nedelsdami susisieki su „Orchard Therapeutics“.
- Prieš atšildant Libmeldy, būtina patikrinti, ar paciento tapatybė atitinka unikalią paciento informaciją, nurodytą pakuotės etiketėse ir pridėdamame serijos informaciniame lape. Libmeldy skirtas tik autologiniam vartojimui. Neatšildykite ir neinfuzuokite Libmeldy į veną, jeigu informacija, pateikta ant infuzinio maišelio užklijuotoje konkreto paciento etiketėje, neatitinka paciento, kuriam numatoma atlikti infuziją, tapatybės.

Atšildymas

- Atsargiai ištraukę infuzinį maišelį iš metalinės kasetės, atšildykite jį neišpakuotą iš sandariai uždaryto apsauginio maišelio 37 °C temperatūroje, kontroliuojamo atšildymo prietaise, kol infuziniame maišelyje nebesimatys ledo.
- Atšildžius maišelį reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso.
- Reikia atsargiai atidaryti apsauginį maišelį ir išimti iš jo infuzinį maišelį, kuris iki infuzijos turėtų būti laikomas kambario (20–25 °C) temperatūroje.
- Nestipriai pamaigykite infuzinį maišelį, kad ląstelės tolygiai pasiskirstytų suspensijoje. Reikėtų apžiūrėti infuzinį maišelį, ar jame nebesimato ląstelių agregatų. Švelniai pasukus maišelį rankoje, ląstelių medžiagos gniužulėliai turėtų išsisklaidyti. Nekratykite maišelio.
- Infuzinio maišelio negalima plauti, centrifuguoti, negalima iš jo imti ėminių ir (arba) pakartotinai suspenduoti naujoje terpėje prieš atliekant infuziją.
- Libmeldy negalima apšvitinti, nes vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.
- Jeigu paciento gydymui pateikiamas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, kitą maišelį reikia atšildyti tik po, kai visiškai infuzuojamas ankstesnio maišelio turinys.

Vaistinio preparato infuzija į veną

- Libmeldy reikia infuzuoti į veną per centrinės venos kateterį, laikantis gydymo įstaigos, kurioje atliekama ši procedūra, nustatytų standartinių ląstelių terapijos vaistinių preparatų vartojimo procedūrų.
- Rekomenduojamas infuzijos rinkinys – tai kraujo perpylimo rinkinys su 200 µm filtru.
- Siekiant išsaugoti maksimalų vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, kiekvieną maišelį, naudojant gravitacijos jėgą, reikia infuzuoti į veną per 2 valandas po atšildymo, įskaitant visas pertraukas infuzijos procedūros metu.
- Maksimalus infuzijos greitis – 5 ml/kg/val., kiekvieno maišelio turinį reikia infuzuoti per maždaug 30 minučių.
- Jeigu pacientui reikia daugiau kaip vieno Libmeldy maišelio, per valandą galima infuzuoti tik vieną vaistinio preparato maišelį.
- Reikėtų atidžiai stebėti pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti DMSO. Iki 3 valandų po infuzijos reikia stebėti paciento gyvybinius rodiklius (kraujospūdį, širdies ritmą ir įsotinimą deguonimi) ir ar jam nepasireiškia kokie nors simptomai.
- Infuzijos pabaigoje natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu nuplaukite visą infuziniame maišelyje ir susijusiuose vamzdeliuose likusį Libmeldy, kad pacientui būtų infuzuota kuo daugiau ląstelių. Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

- Libmeldy sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus ląstelių. Nesunaudotus vaistinius preparatus arba atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.
- Visos medžiagos, ant kurių arba į kurias pateko Libmeldy (kietosios ir skystosios atliekos), turi būti tvarkomos ir šalinamos kaip galimai užkrečiamos atliekos, vadovaujantis vietiniais reikalavimais dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu

- Reikia imtis visų priemonių, kad būtų išvengta atsitiktinio sąlyčio su Libmeldy. Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagos tvarkymo, pvz., gali reikėti nuplauti tą odos plotą, ant kurio pateko vaistinio preparato, arba nusirengti užterštus drabužius. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Libmeldy, reikia dezinfekuoti naudojant atitinkamas dezinfekavimo priemones.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU1/20/1493/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. gruodžio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų Agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

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

Gamintojų, atsaking-ų už serijų išleidimą, pavadinim-ai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas Libmeldy kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas susitars su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios ir kontroliuojamos prieigos programos turinio ir formos. Mokomosios ir kontroliuojamos prieigos programos tikslas – suteikti informaciją apie saugų Libmeldy vartojimą.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje, kurioje Libmeldy tiekiamas į rinką, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie numato skirti, išduoti ir naudoti šį vaistinį preparatą savo pacientams gydyti, ir pacientai (juos slaugantys asmenys), kurie numato vartoti šį vaistą, galėtų turėti prieigą arba gautų tokį mokomąjį paketą:

- gydytojui skirtą mokomąją medžiagą;
- pacientui skirtą informacijos rinkinį.

Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vadovas sveikatos priežiūros specialistams;
- vaistinio preparato tvarkymo ir naudojimo vadovas.

• Sveikatos priežiūros specialistams skirtame vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- įspėjimas, kad yra teorinė galimybė, jog gydymas Libmeldy gali būti susijęs su įterptinės mutagenezės (angl. *insertional mutagenesis*) keliamo rizika, dėl to pacientui gali išsivystyti piktybinė liga. Visi pacientai turi būti stebimi dėl onkogeninės transformacijos, leukemijos arba limfomos požymių ir simptomų; jie turi būti informuoti apie leukemijos arba limfomos simptomus ir požymius, taip pat apie tai, kad pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, jie turi nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos;
- įspėjimas apie uždelstą trombocitų prigijimą ir rekomendacijos dėl šio reiškinio valdymo;
- įspėjimas apie antikūnų prieš ARSA atsiradimą ir rekomendacijos dėl šio reiškinio valdymo;
- įspėjimas apie galimą persodintų ląstelių neprigijimą ir būtinybę stebėti pacientų būklę;
- informacija apie ilgalaikį MLD tyrimą ir kas bus atliekama jo metu;
- rekomendacija dėl svarbių aspektų, kuriuos reikėtų aptarti su pacientais ir (arba) juos slaugančiais asmenimis, kalbant apie Libmeldy:
 - galima gydymo Libmeldy keliamo rizika;
 - piktybinės ligos, kaip antai leukemijos ar limfomos, požymiai ir kokių veiksmų imtis;
 - pacientui ir tėvams ir (arba) pacientą slaugantiems asmenims skirto vadovo turinys;
 - būtinybė nešioti su savimi paciento įspėjamąją kortelę ir parodyti ją kiekvienam sveikatos priežiūros specialistui;
 - kodėl svarbu reguliariai tikrinti ir ilgą laiką po gydymo stebėti paciento sveikatos būklę;

- kontaktiniai duomenys, kur reikėtų kreiptis siekiant pranešti apie visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas, ir kad reikia nurodyti individualų vaistinio preparato serijos numerį, kuris nurodytas paciento išpėjamojoje kortelėje.

• Sveikatos priežiūros specialistams skirtame vaistinio preparato tvarkymo ir vartojimo metodo vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- informacija, kad Libmeldy turi būti infuzuojamas į veną tinkamame gydymo centre, kurio specialistai turi kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimo (HKLP) patirties;
- nurodymai dėl atsargumo priemonių, kurių reikia imtis prieš tvarkant Libmeldy arba atliekant jo infuziją;
- nurodymai dėl Libmeldy priėmimo ir laikymo;
- nurodymai patikrinti Libmeldy prieš atliekant jo infuziją;
- nurodymai dėl Libmeldy atšildymo;
- nuostata dėl kontaktinių duomenų, kur reikėtų kreiptis siekiant pranešti apie visas įtariamas nepageidaujamas reakcijas, ir kad reikia nurodyti individualų vaistinio preparato serijos numerį, kuris nurodytas paciento išpėjamojoje kortelėje.

Pacientui skirtame informacijos rinkinyje turėtų būti:

- pakuotės lapelis;
- pacientui ir tėvams ir (arba) pacientą slaugantiems asmenims skirtas vadovas;
- paciento išpėjamoji kortelė.

• Pacientui ir tėvams ir (arba) pacientą slaugantiems asmenims skirtame vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- išpėjimas, kad reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia leukemijos arba limfomos simptomai, o pasireiškus bent vienam simptomui, nedelsiant kreiptis į gydytoją specialistą, nes yra nedidelė rizika, kad pacientui gali išsivystyti leukemija arba limfoma. Per įprastinius kasmetinius sveikatos patikrinimus gydytojas specialistas patikrins paciento kraują dėl leukemijos ar limfomos požymių; tai bus tęsiama ir užbaigus gydymą;
- informacija apie tai, kad pacientas arba jo tėvai ir (arba) jį slaugantys asmenys turi nešioti su savimi paciento išpėjamąją kortelę, kad galėtų informuoti bet kurį gydymą taikantį sveikatos priežiūros specialistą apie tai, kad vaikas gydytas Libmeldy;
- informacija apie tai, kad svarbu reguliariai tikrinti vaiko sveikatos būklę ir pranešti apie bet kokius simptomus arba susirūpinimą keliančius klausimus vaiką gydančiam gydytojui specialistui;
- informacija apie ilgalaikį MLD tyrimą ir apie tai, koku tikslu šis tyrimas atliekamas;
- kontaktiniai duomenys, kur reikėtų kreiptis siekiant pranešti apie bet kokius pacientui pasireiškiančius šalutinio poveikio reiškinius ar simptomus, ir ką reiškia formuluoatė, kad „vykdoma papildoma vaisto stebėseną“ (▼).
- **Paciento išpėjamojoje kortelė privalo būti tokia pagrindinė informacija:**
 - informacija apie tai, kad pacientas gydytas Libmeldy, taip pat vaistinio preparato serijos numeris ir gydymo data atsekamumui užtikrinti, kaip nurodyta gairėse dėl pažangiosios terapijos vaistinių preparatų saugumo ir veiksmingumo tolesnio stebėjimo ir keliamos rizikos valdymo (EMA/149995/2008);
 - gydymą taikančio gydytojo kontaktiniai duomenys;
 - informacija apie tai, kad dėl Libmeldy poveikio tam tikrų komercinių ŽIV testų rezultatai gali būti klaidingai teigiami;
 - informacija apie tai, kad pacientui taikyta genų terapija ir kad jis negali būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donoras;
 - išsami informacija apie tai, kad reikia pranešti apie nepageidaujamas reakcijas ir kad vykdoma papildoma Libmeldy stebėseną ▼;

- kontaktiniai duomenys, kur sveikatos priežiūros specialistas gali kreiptis siekdamas gauti išsamesnės informacijos.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai Libmeldy bus tiekiamas, būtų įdiegta sistema, pagal kurią būtų galima kontroliuoti šio vaistinio preparato prieigą, kai nepakanka įprastomis rizikos mažinimo priemonėmis užtikrinamos kontrolės. Prieš išrašant, gaminant, išduodant ir vartojant šį vaistinį preparatą, turi būti įvykdyti toliau išdėstyti reikalavimai:

Libmeldy bus galima gauti tik registruotojo reikalavimus atitinkančiuose gydymo centruose, kad būtų užtikrintas pacientų ląstelių ir pagaminto vaistinio preparato atsekamumas tarp gydymo įstaigos, kurioje taikomas gydymas, ir gamybos vietos. Prireikus gydymo centrai bus atrenkami bendradarbiaujant su už sveikatos priežiūros atsakingomis nacionalinėmis valdžios institucijomis. Sveikatos priežiūros specialistams bus surengti mokymai dėl gydytojams skirtos mokomosios medžiagos gydymo centro atitikties nustatytiems reikalavimams patvirtinimo proceso metu.

•Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

| Aprašymas | Terminas |
|--|---|
| <p>Kad galėtų išsamiau ištirti ilgalaikį Libmeldy veiksmingumą ir saugumą vaikams, kuriems diagnozuota vėlyvosios infantilinės arba ankstyvosios juvenilinės formos MLD, registruotojas privalo pagal sutartą protokolą atlikti perspektyvinį tyrimą, remdamasis registro duomenimis, ir pateikti jo rezultatus.</p> | <p>Tarpinės ataskaitos, kurias reikia pateikti vadovaujantis RVP</p> <p>Galutinė tyrimo ataskaita:</p> <p>2046 m. kovo mėn.</p> |
| <p>Registruotojas turėtų imtis priemonių, kad būtų sutrumpintas bendras laikas nuo pacientų atrankinės patikros iki gydymo ir jis atitiktų ribas, kurių laikytasi atliekant klinikinius tyrimus (vidutinis laikas – 8,2 savaitės; nuo 6 iki 12,4 savaitės). Viena iš šių priemonių turėtų būti laiko, skirto vaistinio preparato bandymams ir išleidimui, sutrumpinimas.</p> | <p>Pažangos ataskaitos: 2021 m. birželio mėn, 2022 m. birželio mėn.</p> <p>Priemonių įgyvendinimo ataskaita:</p> <p>2022 m. gruodžio mėn.</p> |

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

METALINĖ KASETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Libmeldy 2-10 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
atidarsageno autotemcelis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta populiacija su kraujodaros kamieninėmis ir pirmtakų ląstelėmis (HKPL), kurios modifikuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį žmogaus arilsulfatazės A (ARSA) geną.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje taip pat yra dimetilsulfoksido, žmogaus albumino ir natrio chlorido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

10–20 ml

Šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių skaičius ir CD34⁺ ląstelių skaičius viename maišelyje nurodytas serijos informaciniame lape.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (20–25 °C).

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (< -130 °C). Infuzinį maišelį laikykite metalinėje kasetėje, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistą į veną. Neatidarykite sandaraus apsauginio maišelio, kol jis neatšils. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas reikia išmesti laikantis vietos gairių dėl žmogaus kilmės medžiagos atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1493/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Pavardė:
Vardas:
Gimimo data:
DIN:
COI identifikacinis kodas:
Serija:
Maišelio identifikacinis kodas:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

APSAUGINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Libmeldy 2-10 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
atidarsageno autotemcelis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta populiacija su kraujodaros kamieninėmis ir pirmtakų ląstelėmis (HKPL), kurios modifikuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį žmogaus arilsulfatazės A (ARSA) geną.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje taip pat yra dimetilsulfoksido, žmogaus albumino ir natrio chlorido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

10–20 ml

Šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių skaičius ir CD34⁺ ląstelių skaičius viename maišelyje nurodytas serijos informaciniame lape.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (20–25 °C)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (< -130 °C). Infuzinį maišelį laikykite metalinėje kasetėje, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistą į veną. Neatidarykite sandaraus apsauginio maišelio, kol jis neatšils. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas reikia išmesti laikantis vietos gairių dėl žmogaus kilmės medžiagos atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1493/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Pavardė:
Vardas:
Gimimo data:
DIN:
COI identifikacinis kodas:
Serija:
Maišelio identifikacinis kodas:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

INFUZINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Libmeldy 2-10 x 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
atidarsageno autotemcelis
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Pavardė:
Vardas:
Gimimo data:
DIN:
COI identifikacinis kodas:
Serija:
Maišelio identifikacinis kodas:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10–20 ml ląstelių dispersijos viename maišelyje.

Šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių skaičius ir CD34⁺ ląstelių skaičius viename maišelyje nurodytas serijos informaciniame lape.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.

**INFORMACIJA SERIJOS INFORMACINIAME LAPE, PRIDEDAMAME PRIE
KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Libmeldy 2-10 x 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
atidarsageno autotemcelis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta populiacija su kraujodaros kamieninėmis ir pirmtakų ląstelėmis (HKPL), kurios modifikuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį žmogaus arilsulfatazės A (ARSA) geną.

3. DONACIJA IR PREPARATO KODAI

PACIENTO INFORMACIJA

Vardas, pavardė:

Gimimo data (MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.):

Svoris atliekant pirmą surinkimą (kg):

DIN:

COI identifikacinis kodas:

4. SERIJOS NUMERIS, KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR TINKAMUMO LAIKAS

INFORMACIJA APIE PATEIKTĄ (-AS) SERIJĄ (-AS)

Į siuntą įtraukta (-os) ši (-ios) serija (-os):

| Serijos numeris | Ląstelių šaltinis (KČ arba mPK) | Maišelio identifikacinis kodas | Infuzinės dispersijos tūris (ml) | Stiprumas (x10 ⁶ ląstelių/ml) | CD34 ⁺ ląstelių iš viso (x10 ⁶) | Tinkamumo laikas (MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.) |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|--|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Bendras maišelių
skaičius:

Bendras CD34⁺ ląstelių skaičius
(x10⁶):

KČ – kaulų čiulpai, mPK – mobilizuotas periferinis kraujas.

5. VAISTINIO PREPARATO DOZĖ

Pateikta dozė (apskaičiuota pagal paciento svorį ląstelių surinkimo metu) yra _____ $\times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg.

Minimali rekomenduojama Libmeldy dozė, kurią reikia infuzuoti į veną, yra 3×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg.

Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams į veną infuzuojamos dozės siekė iki 30×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg.

Vaisto **dozė, kurią numatoma infuzuoti pacientui į veną**, turėtų nustatyti gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į pateiktą bendrą CD34⁺ ląstelių skaičių, paciento svorį gydymo metu ir į tai, kad bet kurio maišelio turinys, kuris bus vartojamas, turi būti infuzuotas visas.

Jeigu pacientui reikia infuzuoti daugiau kaip vieną Libmeldy maišėlį, prieš atliekant infuziją, reikia įsitikinti, kad vaisto tūris, kurį numatoma infuzuoti į veną, atitinka rekomenduojamą **DMSO ribą**, t. y., bendras DMSO tūris, kuris bus infuzuotas į veną, yra mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.

Maksimalus Libmeldy tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.

6. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

IŠSAUGOKITE ŠĮ DOKUMENTĄ IR TURĖKITE JĮ, KAI BUS ATLIEKAMA LIBMELDY INFUZIJA

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik autologiniam vartojimui.

7. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

NURODYMAI, KAIP LAIKYTI IR VARTOTI VAISTINĮ PREPARATĄ

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (< -130 °C). Infuzinį maišėlį laikykite metalinėje kasetėje, kol bus pasirošta atšildyti ir infuzuoti vaistą į veną. Neatidarykite sandaraus apsauginio maišelio, kol jis neatšils. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti.

Tinkamumo laikas: 6 mėnesiai < -130 °C temperatūroje. Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (20–25 °C).

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Nesunaudotą vaistą arba atliekas reikia išmesti laikantis vietos gairių dėl žmogaus kilmės medžiagos atliekų tvarkymo.

9. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

10. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1493/001

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui arba jį slaugančiam asmeniui

Libmeldy 2-10 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija atidarsageno autotemcelis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jūsų vaikui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui atliekant šio vaisto infuziją, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo vaiko gydytojui arba slaugytojui. Žr. 4 skyrių.
- Jūsų vaiko gydytojas arba slaugytojas duos Jums paciento išpėjimą kortelę, kurioje pateikta svarbi su saugumu susijusi informacija apie Jūsų vaikui taikytą gydymą Libmeldy. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.
- Visada nešiokite paciento išpėjimą kortelę su savimi ir visada parodykite ją gydytojui arba slaugytojui vaikui lankantis pas šiuos sveikatos priežiūros specialistus arba patekus į gydymo įstaigą.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Libmeldy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš jūsų vaikui suleidžiant Libmeldy
3. Kaip Libmeldy gaminamas ir atliekama jo infuzija
4. Galimas šalutinis poveikis
 - Kondicionavimui naudojamo vaisto šalutinis poveikis
 - Libmeldy šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Libmeldy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Libmeldy ir kam jis vartojamas

Kas yra Libmeldy

Libmeldy yra vadinamasis **genų terapijos** vaistinis preparatas. Jis pagamintas specialiai Jūsų vaikui iš Jūsų vaiko kaulų čiulpu arba kraujo ląstelių.

Kam Libmeldy vartojamas

Libmeldy gydoma rimta liga, vadinama metachromine leukodistrofija (MLD); jis skiriamas:

- vaikams, kuriems diagnozuota vėlyvosios infantilinės arba ankstyvosios juvenilinės formos liga ir dar nepasireiškia jokių požymių ar simptomų;
- vaikams, kuriems diagnozuota ankstyvosios juvenilinės formos liga ir jau pradėjo atsirasti ligos simptomų, bet jie dar sparčiai neprogresuoja.

MLD sergančių žmonių organizme esantis genas, atsakingas už fermento, vadinamo arilsulfataze A (ARSA), gamybą, yra ydingas. Dėl to jų galvos smegenyse ir nervų sistemoje kaupiasi medžiagos, vadinamos *sulfatidais*, dėl kurių poveikio pažeidžiama nervų sistema ir pacientas laipsniškai praranda fizinius gebėjimus, vėliau – protinius gebėjimus ir galiausiai miršta.

Kaip veikia Libmeldy?

Ląstelės, vadinamos kamieninėmis ląstelėmis, surenkamos iš Jūsų vaiko kaulų čiulpu arba kraujo. Vėliau jos modifikuojamos laboratorijoje, į jas įterpiant veikiantį geną, kad ląstelėse būtų gaminama ARSA. Jūsų vaikui suleidus Libmeldy, kuris sudarytas iš šių modifikuotų ląstelių, ląstelės pradės gaminti ARSA, kad ši skaidytų nervų ląstelėse ir kitose Jūsų vaiko organizmo ląstelėse esančius sulfatidus. Tai turėtų sulėtinti ligos progresavimą ir pagerinti Jūsų vaiko gyvenimo kokybę.

Libmeldy lašinamas pacientui į veną (vartojamas *infuzijos* būdu). Daugiau informacijos apie tai, kas vyksta prieš pradėdant gydymą ir gydymo laikotarpį, rasite 3 skyriuje „*Kaip atliekama Libmeldy infuzija*“.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip veikia Libmeldy arba kodėl šis vaistas buvo paskirtas Jūsų vaikui, kreipkitės į savo vaiko gydytoją.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui suleidžiant Libmeldy

Jūsų vaikui negalima atlikti Libmeldy infuzijos:

- jeigu Jūsų vaikas alergiškas bent vienai iš šio vaisto sudedamųjų medžiagų (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad Jūsų vaikas gali būti alergiškas, kreipkitės į savo gydytoją;
- jeigu Jūsų vaikui anksčiau taikytas gydymas genų terapijos vaistu, pagamintu iš jo kraujo kamieninių ląstelių;
- jeigu Jūsų vaikas alergiškas bent vienai vaistui, kuriuos numatoma suleisti Jūsų vaistui prieš pradėdant gydymą Libmeldy, sudedamajai medžiagai arba Jūsų gydytojas mano, kad Jūsų vaikui pasireikštų nepriimtinas tokių medžiagų šalutinis poveikis (žr. 3 skyrių).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Informacija apie iš ląstelių pagamintus vaistus, tokius kaip Libmeldy, turi būti saugoma gydymo įstaigoje 30 metų. Apie Jūsų vaiką bus saugoma tokia informacija: vardas ir pavardė ir Libmeldy partijos, kurios vaistinis preparatas buvo suleistas Jūsų vaikui, serijos numeris.
- Libmeldy pagamintas iš Jūsų vaiko kamieninių ląstelių ir turi būti leidžiamas tik Jūsų vaikui.

Prieš pradėdant gydymą Libmeldy

- Prieš priimant sprendimą taikyti gydymą Libmeldy, gydytojas įvertins Jūsų vaiko sveikatos būklę, kad patvirtintų MLD diagnozę, ir įvertins jam pasireiškiančius ligos simptomus ir poveikį. Pradinio vertinimo metu Jūsų vaikui gali dar nesimatyti jokių fizinių ligos požymių. Jeigu prieš pradėdant gydymą Jūsų vaiko MLD progresavo ir pasunkėjo, gydytojas gali konstatuoti, kad liga pasiekė spartaus progresavimo stadiją. Jeigu taip nutiktų, gydymas gali nesukelti palankaus poveikio Jūsų vaikui, todėl Jūsų vaiko gydytojas gali nuspręsti netaikyti jam gydymo Libmeldy.
- Jūsų vaikui gali būti leidžiami vaistai, žinomi kaip **mobilizacijos vaistai** ir **kondicionavimo vaistai** (daugiau informacijos apie šiuos vaistus, įskaitant jų galimą šalutinį poveikį, pateikta 3 ir 4 skyriuose).
- Centrinės venos kateteris – tai plonas lankstus vamzdelis, kurį gydytojas įstato į stambią veną, kad suformuotų prieigą į Jūsų vaiko kraujotaką. Tokių linijų naudojimas kelia infekcijų ir trombų susidarymo riziką. Gydytojas ir slaugytojai stebės, ar Jūsų vaikui nepasireiškia centrinės venos kateterio sukeltų komplikacijų.

- Prieš suleidžiant Libmeldy Jūsų vaikui, patikrinama, ar jame nėra infekciją sukeliančių mikrobu. Yra nedidelis infekcijos pavojus. Visą laiką, kol bus atliekama infuzija, Jūsų vaiko gydytojai ir slaugytojai stebės, ar jam nepasireiškia infekcijos požymių ir prireikus taikys gydymą.
- Gydytojas patikrins Jūsų vaiko skydliaukę. Skydliaukė yra kaklo srityje ir ji gamina hormonus, kurie yra svarbūs, kad organizmas galėtų normaliai funkcionuoti. Prireikus skydliaukės funkcija bus stebima ir užbaigus gydymą

Po gydymo Libmeldy

- Užbaigus gydymą, Jūs gali būti prašoma leisti įtraukti Jūsų vaiką į **tolesnio stebėjimo tyrimą**, kuris bus atliekamas 15 metų, siekiant geriau iširti ilgalaikį Libmeldy poveikį.
- Jeigu per pirmus 3 mėnesius po Libmeldy infuzijos Jūsų vaikui prireiks kraujo perpylimo, kraujo produktai turėtų būti apšvitinami. Tai reiškia, kad sumažinama baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kad sumažėtų reakcijos į perpylimą rizika. Gydytojas stebės, ar Jūsų vaikui nepasireiškia jokia reakcija į kraujo perpylimą.
- Tam tikrą laiką po gydymo Libmeldy ląstelių skaičius Jūsų vaiko kraujyje bus sumažėjęs. Tai susiję su kraujo ląstelėmis, vadinamomis neutrofilais, kurios kovoja su infekcijomis; jų skaičių galima nustatyti atliekant paprastą kraujo tyrimą. Jeigu po 60 dienų neutrofilų skaičius Jūsų vaiko kraujyje bus vis dar pernelyg mažas, tai gali būti laikoma persodintų ląstelių nepriėmimu. Tokiu atveju Jūsų vaiko gydytojas gali nuspręsti Jūs vaikui grąžinti anksčiau surinktas pagalbos ląsteles (žr. 3 skyrių). Šios pagalbos ląstelės neturi į jas įterpto veikiančio ARSA geno ir negamins fermento ARSA.
- Suleidus kondicionavimui skirtą vaistą, trombocitų skaičius Jūsų vaiko kraujyje gali būti sumažėjęs. Tai reiškia, kad Jūsų vaiko kraujas gali nekrešėti taip, kaip įprastai, ir tam tikrą laiką po gydymo jis gali dažniau kraujuoti. Gydytojas stebės trombocitų skaičių Jūsų vaiko kraujyje atlikdamas paprastus kraujo tyrimus ir prireikus taikys jam atitinkamą gydymą. Pavyzdžiui, jam gali būti perpilta trombocitų, kad trombocitų skaičius būtų didesnis.
- Gali išsivystyti metabolinė acidozė. Tai yra sutrikimas, kai kraujyje padidėja rūgščių kiekis. Tokį sutrikimą gali lemti daug įvairių priežasčių, o MLD sergantiems pacientams jis pasireiškia dažniau. Metabolinės acidozės simptomai – dusulys, padažnėjęs kvėpavimas, pykinimas (šleikštulys) ir vėmimas. Gydytojas stebės, ar Jūsų vaikui nepasireiškia metabolinės acidozės požymiai ir simptomai.
- Naujo geno įterpimas į kamienines ląsteles teoriškai gali sukelti kraujo vėžį (leukemiją ir limfomą). Užbaigus gydymą, gydytojas stebės, ar Jūsų vaikui nepasireiškia leukemijos ar limfomos požymiai.
- Atliekant klinikinius tyrimus kai kurių pacientų organizme susidarė antikūnų prieš fermentą ARSA (antikūnai prieš ARSA) (Libmeldy šalutinis poveikis aprašytas 4 skyriuje). Šis šalutinis reiškinys praėjo savaime arba po gydymo pritaikytais vaistais. Jūsų vaiko gydytojas stebės, ar vaiko kraujyje nesusidarė antikūnų prieš ARSA, ir prireikus skirs gydymą.
- Atlikus Libmeldy infuziją, Jūsų vaiko būklė bus stebima, reguliariai atliekant jam kraujo tyrimus. Be kita ko, taip bus vertinamas antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, kiekis kraujyje. Jeigu jų kiekis bus pernelyg mažas, Jūsų vaikui gali prireikti pakeičiamosios imunoglobulinų terapijos. Prireikus Jūsų vaiko gydytojas aptars tai su Jumis.
- Libmeldy ruošiamas naudojant tam tikras žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) dalis, kurios pakeičiamos taip, kad negalėtų sukelti infekcijos. Naudojant pakitusį virusą, ARSA genas įterpiamas į Jūsų vaiko kamienines ląsteles. Nors šis vaistas nesukels ŽIV infekcijos Jūsų vaikui, dėl kraujyje esančio Libmeldy, naudojant kai kuriuos komercinius testus (vadinamuosius PGR

testus), kurie „atpažįsta“ ŽIV dalis, iš kurių pagamintas Libmeldy, ŽIV tyrimo rezultatas gali būti klaidingai teigiamas. Jeigu po gydymo Libmeldy Jūsų vaiko ŽIV tyrimo rezultatas būtų teigiamas, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba slaugytoją.

- Po gydymo Libmeldy Jūsų vaikas negalės būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donoras, nes Libmeldy yra genų terapijos vaistinis preparatas.

Prieš Jūsų vaikui suleidžiant Libmeldy, gydytojas:

- patikrins Jūsų vaiko plaučių, širdies, inkstų, kepenų funkciją ir kraujospūdį;
- apžiūrės, ar nėra infekcijos požymių; visas infekcijas reikės išgydyti prieš Jūs vaikui atliekant Libmeldy infuziją;
- patikrins dėl hepatito B, hepatito C, žmogaus T ląstelių limfotropinio viruso (ŽTLV), ŽIV ir mikoplazminės infekcijos;
- patikrins, ar Jūsų vaikas buvo skiepijamas per pastarąsias 6 savaites arba ar jį numatyta skiepyti per ateinančius kelis mėnesius.

Jeigu gydymo Libmeldy negalima užbaigti iki galo

Prieš atliekant Libmeldy infuziją, Jūsų vaikui bus suleista kondicionavimui skirto vaisto, kad iš jo kaulų čiulpų būtų pašalintos ląstelės.

Jeigu, suleidus kondicionavimui skirto vaisto, Jūsų vaikui nebus galima suleisti Libmeldy, arba jeigu modifikuotos kamieninės ląstelės neįsitvirtins (*neprigis*) Jūsų vaiko organizme, gydytojas gali nuspręsti Jūsų vaikui į veną sulašinti anksčiau surinktas pagalbos ląsteles (taip pat žr. 3 skyrių „*Kaip atliekama Libmeldy infuzija*“). Šios pagalbos ląstelės neturi į jas įterpto veikiančio ARSA geno ir negamins fermento ARSA. Išsamesnės informacijos teiraukitės savo vaiko gydytojo.

Kiti vaistai ir Libmeldy

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant vaistus, įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, **apie tai pasakykite gydytojui.**

- Nuo tada, kai iki mobilizacijai skirto vaisto suleidimo arba kaulų čiulpų ėminio paėmimo lieka ne mažiau kaip mėnuo, iki kol praeis bent 7 dienos po Libmeldy infuzijos, Jūsų vaikui negalima vartoti jokių **vaistų nuo ŽIV infekcijos** (taip pat žr. 3 skyrių „*Kaip Libmeldy gaminamas ir atliekama jo infuzija*“).
- Šešias savaites iki Jūsų vaikui bus suleista kondicionavimui skirto vaisto, siekiant paruošti jį gydymui Libmeldy, ir kol Jūsų vaiko imuninė sistema (organizmo apsaugos sistema) neatsigaus po gydymo, vaiko negalima skiepyti vadinamosiomis **gyvosiomis vakcinomis**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Libmeldy gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Tačiau mobilizacijai ir kondicionavimui naudojami vaistai gali sukelti galvos svaigimą ir nuovargį.

Libmeldy sudėtyje yra natrio ir dimetilsulfoksido (DMSO)

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra 35–560 mg natrio (pagrindinės valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2–28 proc. suaugusiesiems rekomenduojamos didžiausios natrio paros normos.

Jeigu Jūsų vaikas anksčiau neturėjo sąlyčio su DMSO (medžiaga, kuri naudojama užšaldytoms ląstelėms konservuoti), gydytojas arba slaugytojas turi atidžiai stebėti, ar Jūsų vaikui nepasireiškia kokios nors reakcijos infuzijos metu ir kas valandą 3 valandas po infuzijos.

3. Kaip Libmeldy gaminamas ir atliekama jo infuzija

Kadangi Libmeldy bus gaminamas iš Jūsų vaiko kamieninių ląstelių, likus maždaug 2 mėnesiams iki gydymo pradžios, bus paimtas Jūsų vaiko kaulų čiulpų arba kraujo ėminys, kad iš jo būtų galima pagaminti vaistą. Kaulų čiulpų ėminys gali būti paimtas iš Jūsų vaiko dubens kaulų, o kraujas – iš Jūsų vaiko venos. Išsamesnės informacijos teiraukitės savo gydytojo.

Jeigu kamieninės ląstelės bus surenkamos iš Jūsų vaiko kaulų čiulpų

- Jūsų vaikui prieš procedūrą bus suleista vaistų, kad jis atsipalaiduotų ir nejaustų skausmo arba procedūros metu būtų be sąmonės. Gydytojas atliks Jūsų vaiko kaulų čiulpų ėminį naudodamas specialų švirkštą.

Jeigu kamieninės ląstelės bus surenkamos iš Jūsų vaiko kraujo

- Pirmiausiai Jūsų vaikui bus suleista mobilizacijai skirtas vaistas, kad Jūsų vaiko kaulų čiulpuose esančios kraujo kamieninės ląstelės būtų perneštos į kraujotaką.
- Tada kraujo kamienines ląsteles galima surinkti naudojant aparatą, kuris atskiria kraujo komponentus (*aferezės aparatą*). Gali prireikti daugiau nei paros pakankamam kraujo kamieninių ląstelių kiekiui surinkti, kad iš jų būtų galima pagaminti Libmeldy.

Iš kaulų čiulpų arba kraujo surinktos kamieninės ląstelės bus padalytos į:

- **atsarginį ėminį**, kuris bus užšaldytas ir laikomas, kad jį būtų galima suleisti Jūsų vaikui kaip pakeičiamąsias kamienines ląsteles, jeigu jam nebus galima atlikti Libmeldy infuzijos arba Libmeldy bus neveiksmingas (žr. 2 skyriaus poskyrį „*Jeigu gydymo Libmeldy negalima užbaigti iki galo*“);
- **gydymui skirtą ėminį**, kuris bus nusiųstas Libmeldy pagaminti, į ėminyje esančias kamienines ląsteles įterpiant veikiančią ARSA geno kopiją.

Kaip Jūsų vaikui bus atliekama Libmeldy infuzija

- Libmeldy infuzija Jūsų vaikui bus atliekama tinkamame gydymo centre; šią procedūrą atliks gydytojai, išmokyti kaip naudoti šios rūšies vaistą.
- Gydytojai patikrins, ar visi Libmeldy infuziniai maišeliai pažymėti, kad pagaminti naudojant iš Jūsų vaiko paimtą ėminį.
- Gydymas Libmeldy taikomas vieną kartą. Daugiau Jūsų vaikas nebebus gydomas šiuo vaistu.

| Kada | Kas vyksta | Kodėl |
|--|---|---|
| Likus maždaug 2 mėnesiams iki Libmeldy infuzijos | Mobilizacijai skirtas vaistas leidžiamas pacientui, jeigu Libmeldy gaminamas iš kraujo kamieninių ląstelių. | Kad Jūsų vaiko kaulų čiulpuose esančios kraujo kamieninės ląstelės būtų perneštos į kraujotaką. |
| Likus maždaug 2 mėnesiams iki Libmeldy infuzijos | Imamas kraujas arba surenkami kaulų čiulpai. | Iš jų bus gaminamas Libmeldy arba, esant poreikiui, jie bus naudojami kaip pakaitinės ląstelės. |
| Likus 5 dienoms iki Libmeldy infuzijos | Kondicionavimui skirtas vaistas pacientui leidžiamas gydymo įstaigoje 3–4 dienas. | Siekiant paruošti vaiko kaulų čiulpus gydymui, sunaikinant kaulų čiulpuose esančias ląsteles, kad jas būtų galima pakeisti Libmeldy sudėtyje esančiomis ląstelėmis. |
| Likus 15–30 minučių iki Libmeldy infuzijos | Gali būti suleistas vaistas, vadinamas antihistamininiu vaistu. | Kad padėti išvengti alerginės reakcijos į infuziją. |

| | | |
|----------------------------|---|--|
| Libmeldy infuzijos pradžia | Libmeldy lašinamas pacientui į veną (vartojamas infuzijos būdu). Ši procedūra bus atliekama gydymo įstaigoje ir kiekvienas infuzinis maišelis bus lašinamas maždaug 30 minučių. Maišelių skaičius bus skirtingas kiekvieno paciento atveju. | Kad Jūsų vaiko kaulų čiulpai būtų papildyti kamieninėmis ląstelėmis su ARSA genu. |
| Po Libmeldy infuzijos | Jūsų vaikas praleis gydymo įstaigoje maždaug 4–12 savaitių. | Kad vaikas atsigautų ir jį būtų galima stebėti, siekiant patikrinti, ar Jūsų vaikai taikomas gydymas yra veiksmingas, ir padėti vaikui, jeigu jam pasireikštų koks nors šalutinis poveikis, kol gydytojas bus įsitikinęs, kad Jūsų vaikui saugu išeiti iš gydymo įstaigos. |

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti susiję su kondicionavimui vartojamais vaistais, kurie suleidžiami vaikui siekiant paruošti jo kaulų čiulpus gydymui Libmeldy.

Pasikalbėti su savo vaiko gydytoju apie kondicionavimui vartojamų vaistų šalutinį poveikį. Taip pat Jūs galite perskaityti tų vaistų pakuotės lapelius.

Kondicionavimui vartojamo vaisto šalutinis poveikis

➔ **Nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui**, jeigu suleidus kondicionavimui skirto vaisto Jūsų vaikui pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio atvejų. Paprastai jie pasireiškia praėjus nuo kelių dienų iki kelių savaitių po kondicionavimui skirto vaisto suleidimo, bet gali išsivystyti ir gerokai vėliau.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10):

- kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis su karščiavimu arba be jo,
- metabolinė acidozė – sutrikimas, kai kraujyje padidėja rūgščių koncentracija,
- burnos gleivinės ir lūpų uždegimas ir opos,
- vėmimas,
- padidėjusios kepenys,
- skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje po šonkauliais, akių arba odos pageltimas, staigus svorio padidėjimas, rankų, kojų ir pilvo patinimas ir kvėpavimo sunkumai. Tai gali būti rimtos kepenų ligos, vadinamos *venų okliuzine liga*, požymiai;
- išnykusi arba susilpnėjusi kiaušidžių funkcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

- neįprastas kraujavimas arba kraujosruvos – šiuos pokyčius gali sukelti sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje, dėl kurio mažėja kraujo krešėjimo pajėgumas;
- infekcijos, dėl kurių Jūsų vaikas gali karščiuoti, prakaituoti arba jį gali krėsti šaltkrėtis;
- krūtinės infekcija (*pneumonija*),

- šlapimo šalinimo procese dalyvaujančių organų (pvz., šlapimo pūslės ir šlapimo takų) infekcija,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*mažakraujystė*),
- skysčio perteklius organizme,
- skysčio kaupimasis pilve,
- miego sutrikimai,
- galvos skausmas,
- kraujavimas iš nosies,
- burnos ir gerklės skausmas,
- viduriavimas,
- virškinamojo trakto kraujavimas,
- šleikštulys (*pykinimas*),
- tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų (transaminazių ir aminotransferazių) kiekis kraujyje,
- odos niežėjimas,
- nugaros skausmas,
- kaulų skausmas,
- sumažėjęs šlapimo kiekis,
- karščiavimas,
- teigiamas tyrimo dėl *Aspergillus* (grybelio sukeltos plaučių ligos) rezultatas.

Libmeldy šalutinis poveikis

Nustatyti toliau nurodyti Libmeldy šalutinio poveikio reiškiniai.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10):

- teigiamas tyrimo dėl antikūnų prieš ARSA rezultatas, Antikūnai yra organizmo natūrali apsauga nuo bet ko, ką organizmas laiko svetimkūniu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo vaiko gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Libmeldy

Ši informacija skirta tik gydytojams.

Kadangi šis vaistas bus vartojamas gydymo įstaigoje, gydymo įstaiga yra atsakinga už tinkamą šio vaisto laikymą iki vartojimo ir vartojimo metu, taip pat už tinkamą jo atliekų tvarkymą.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės talpyklės ir infuzinio maišelio etikečių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Nevartokite šio vaisto, jeigu infuzinis maišelis pažeistas arba prakiuręs.

Laikyti < -130 °C iki 6 mėnesių. Neatsildykite vaisto, kol nesate pasirengę jo vartoti. Atšildytą vaistą reikia laikyti kambario temperatūroje (20–25 °C) ir suvartoti per 2 valandas. Negalima pakartotinai užšaldyti.

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų žmogaus ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Libmeldy sudėtis

Veiklioji Libmeldy medžiaga – tai Jūsų vaiko kamieninės ląstelės, į kurias įterptos veikiančios ARSA geno kopijos. Infuziniame maišelyje esančio vaisto koncentracija – $2-10 \times 10^6$ ląstelių viename mililitre.

Pagalbinės medžiagos yra tirpalas, kuris naudojamas užšaldytoms ląstelėms konservuoti, ir natrio chloridas (žr. 2 skyriaus poskyrį „*Libmeldy sudėtyje yra natrio*“).

Libmeldy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Libmeldy – tai skaidri arba šiek tiek drumsta bespalvė, geltona arba rausva ląstelių dispersija, tiekiamą viename arba keliuose skaidriuose infuziniuose maišeliuose, kurių kiekvienas supakuotas maišelyje ir įdėtas į uždara metalinę talpyklę.

Jūsų vaiko vardas, pavardė ir gimimo data, taip pat koduota informacija, pagal kurią Jūsų vaikas atpažįstamas kaip pacientas, užrašyta ant kiekvieno infuzinio maišelio ir kiekvienos metalinės talpyklės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Svarbu, kad prieš atlikdami Libmeldy infuziją, perskaitytumėte informaciją apie visa tai, kas atliekama šios procedūros metu.

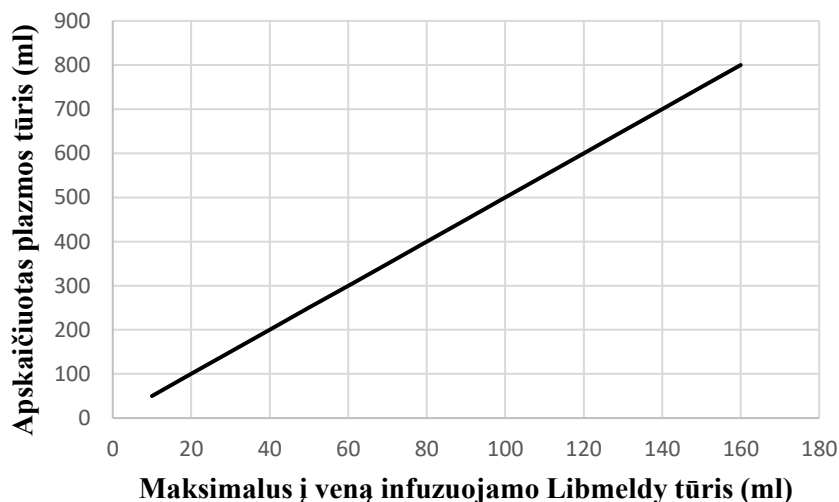
Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš tvarkant šį vaistinį preparatą arba atliekant jo infuziją

- Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių. Libmeldy tvarkantys sveikatos priežiūros specialistai turėtų laikytis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir apsauginius akinius), kad būtų išvengta pacientų užkrėtimo infekcinėmis ligomis.
- Libmeldy visą laiką turi būti laikomas $<-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kol maišelio turinys bus atšildomas infuzijai.

Dozės, kurią reikia infuzuoti į veną, nustatymas

- Dozę, kurią numatoma infuzuoti į veną, ir Libmeldy infuzinių maišelių skaičių, kurio reikės, reikia nustatyti pagal pateiktą bendrą CD34^+ ląstelių skaičių, kuris nurodytas serijos informaciniame lape (t. y. pateiktą dozę, apskaičiuotą pagal paciento svorį ląstelių surinkimo metu). Skaičiuojant Libmeldy dozę, taip pat reikėtų atsižvelgti į paciento svorį gydymo metu ir į tai, kad bet kurio maišelio turinys, kuris bus vartojamas, turi būti infuzuotas visas.
- Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį. Jeigu Libmeldy dozė, kurią reikia infuzuoti į veną, atitinka daugiau nei vieną maišelį, prieš atliekant infuziją, reikia įsitikinti, kad vaistinio preparato tūris, kurį numatoma sulašinti į veną, atitinka rekomenduojamą DMSO ribą, t. y., bendras DMSO tūris, kuris bus infuzuotas į veną, yra mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio. Todėl maksimalus Libmeldy tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.
- Toliau esanti diagrama pateikiama kaip orientyras, pagal kurį galima nustatyti maksimalų Libmeldy tūrį, kurį galima infuzuoti pacientui, remiantis jo apskaičiuotujo plazmos tūriu.

Rekomendacija dėl DMSO saugumo ribos: maksimalus Libmeldy tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi išlikti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.



Pasiruošimas infuzijai

- Pacientas gali turėti kelis infuzinius maišelius. Kiekvienas infuzinis maišelis pateikiamas supakuotas apsauginiame maišelyje, kuris įdedamas į metalinę kasetę.

- Apsauginiame (-iuose) maišelyje (-iuose) supakuotas (-i) infuzinis (-iai) maišelis (-iai) turi būti laikomas metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse) skysto azoto garuose esant žemesnei nei -130 °C temperatūrai, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistinį preparatą į veną.
- Naudodami pridėdamą serijos informacinį lapą, peržiūrėkite, ar yra visi infuziniai maišeliai ir ar nėra vieno infuzinio maišelio tinkamumo laikas nepasibaigęs.
- Reikia pasiruošti sterilaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekcinio tirpalo, kurio reikės vamzdeliams paruošti prieš infuziją ir infuziniam maišeliui bei vamzdeliams praplauti po infuzijos.

Patikrinimas prieš atšildant

- Neišimkite metalinės kasetės iš kriogeninės saugyklos ir neatšildykite Libmeldy, kol pacientas neparuoštas infuzijai. Infuzinio (-ių) maišelio (-ių) su Libmeldy atšildymo ir infuzijos laiką reikia suderinti. Iš anksto nustatykite infuzijos laiką ir pakoreguokite atšildymo pradžios laiką taip, kad, paruošus recipientą, Libmeldy jau būtų paruoštas infuzijai.
- Atidarykite metalinę kasetę ir prieš atšildydami apžiūrėkite, ar apsauginis ar infuzinis maišelis nepažeistas. Jeigu infuzinis maišelis pažeistas, laikykitės vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo ir nedelsdami susisieki su „Orchard Therapeutics“.
- Prieš atšildant Libmeldy, būtina patikrinti, ar paciento tapatybė atitinka unikalią paciento informaciją, nurodytą pakuotės etiketėse ir pridėdamame serijos informaciniame lape. Libmeldy skirtas tik autologiniam vartojimui. Neatšildykite ir neinfuzuokite Libmeldy į veną, jeigu informacija, pateikta ant infuzinio maišelio užklijuotoje konkreto paciento etiketėje, neatitinka paciento, kuriam numatoma atlikti infuziją, tapatybės.

Atšildymas

- Atsargiai ištraukę infuzinį maišelį iš metalinės kasetės, atšildykite jį neišpakuotą iš sandariai uždaryto apsauginio maišelio 37 °C temperatūroje, kontroliuojamo atšildymo prietaise, kol infuziniame maišelyje nebesimatys ledo.
- Atšildžius maišelį reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso.
- Reikia atsargiai atidaryti apsauginį maišelį ir išimti iš jo infuzinį maišelį, kuris iki infuzijos turėtų būti laikomas kambario (20–25 °C) temperatūroje.
- Nestipriai pamaigykite infuzinį maišelį, kad ląstelės tolygiai pasiskirstytų suspensijoje. Reikėtų apžiūrėti infuzinį maišelį, ar jame nebesimato ląstelių agregatų. Švelniai pasukus maišelį rankoje, ląstelių medžiagos gniužulėliai turėtų išsisklaidyti. Nekratykite maišelio.
- Infuzinio maišelio negalima plauti, centrifuguoti, negalima iš jo imti ėminių ir (arba) pakartotinai suspenduoti naujoje terpėje prieš atliekant infuziją.
- Libmeldy negalima apšvitinti, nes vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.
- Jeigu paciento gydymui pateikiamas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, kitą maišelį reikia atšildyti tik po, kai visiškai infuzuojamas ankstesnio maišelio turinys.

Vaistinio preparato infuzija į veną

- Libmeldy reikia infuzuoti į veną per centrinės venos kateterį, laikantis registruotojo reikalavimus atitinkančio gydymo centro nustatytą standartinių ląstelių terapijos vaistinių preparatų vartojimo procedūrų.
- Rekomenduojamas infuzijos rinkinys – tai kraujo perpylimo rinkinys su 200 µm filtru.
- Siekiant išsaugoti maksimalų vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, kiekvieną maišelį, naudojant gravitacijos jėgą, reikia infuzuoti į veną per 2 valandas po atšildymo, įskaitant visas pertraukas infuzijos procedūros metu.
- Maksimalus infuzijos greitis – 5 ml/kg/val., kiekvieno maišelio turinį reikia infuzuoti per maždaug 30 minučių.
- Jeigu pacientui reikia daugiau kaip vieno Libmeldy maišelio, per valandą galima infuzuoti tik vieną vaistinio preparato maišelį.

- Reikėtų atidžiai stebėti pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti DMSO. Iki 3 valandų po infuzijos reikia stebėti paciento gyvybinius rodiklius (kraujospūdį, širdies ritmą ir įsotinimą deguonimi) ir ar jam nepasireiškia kokie nors simptomai.
- Infuzijos pabaigoje natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu nuplaukite visą infuziniame maišelyje ir susijusiuose vamzdeliuose likusį Libmeldy, kad pacientui būtų infuzuota kuo daugiau ląstelių. Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

- Libmeldy sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus ląstelių. Nesunaudotus vaistinius preparatus arba atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagos tvarkymo.
- Visos medžiagos, ant kurių arba į kurias pateko Libmeldy (kietosios ir skystosios atliekos), turi būti tvarkomos ir šalinamos kaip galimai užkrečiamos atliekos, vadovaujantis vietiniais reikalavimais dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu

- Reikia imtis visų priemonių, kad būtų išvengta atsitiktinio sąlyčio su Libmeldy. Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo, pvz., gali reikėti nuplauti tą odos plotą, ant kurio pateko vaistinio preparato, arba nusirengti užterštus drabužius. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Libmeldy, reikia dezinfekuoti naudojant atitinkamas dezinfekavimo priemones.