

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Libmeldy (atidarsagén autotemcel) je génová terapia obsahujúca autológnu populáciu obohatenú o bunky CD34⁺, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC) transdukované *ex vivo* lentivírusovým vektorom kódujúcim gén ľudskej arylsulfatázy A (ARSA).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Liek je zložený z jedného alebo viacerých infúzných vakov obsahujúcich disperziu $2 - 10 \times 10^6$ buniek/ml suspendovaných v kryokonzervačnom roztoku. Každý infúzny vak obsahuje 10 až 20 ml lieku Libmeldy.

Celkový počet buniek a koncentrácia buniek CD34⁺ sa líši medzi jednotlivými šaržami pacienta, preto sa v hároku s informáciami o šarži uvádzajú kvantitatívne informácie týkajúce sa sily (celková koncentrácia životaschopných buniek), objemu disperzie a celkového počtu buniek CD34⁺ vo vaku a dodanej dávky lieku. Hárok s informáciami o šarži je priložený v kryogénnom kontajneri používanom na prepravu lieku Libmeldy.

Ppomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 3,5 mg sodíka na ml a 55 mg dimetylsulfoxidu (DMSO) na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Číra až mierne zakalená bezfarebná až žltá alebo ružová disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Libmeldy je indikovaný na liečbu metachromatickej leukodystrofie (MLD) charakterizovanej bialelickými mutáciami v géne arylsulfatázy A (ARSA), ktorá vedie k zníženiu enzymatickej aktivity ARSA:

- u detí s neskorou infantilnou alebo včasnou juvenilnou formou bez klinických prejavov ochorenia,
- u detí s včasnou juvenilnou formou s včasnými klinickými prejavmi ochorenia, ktoré ešte majú schopnosť samostatnej chôdze, a pred nástupom kognitívneho poklesu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Libmeldy sa musí podávať v kvalifikovanom liečebnom stredisku so skúsenosťami s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT).

Od pacientov sa očakáva, že sa zaregistrujú a budú sledovaní v dlhodobej následnej štúdií, aby sa lepšie pochopila dlhodobá bezpečnosť a účinnosť lieku Libmeldy.

Dávkovanie

Dávka lieku Libmeldy, ktorá sa má podať, je definovaná na základe hmotnosti pacienta v čase infúzie. Minimálna odporúčaná dávka lieku Libmeldy je 3×10^6 buniek CD34⁺/kg. V klinických štúdiách sa podávali dávky až 30×10^6 buniek CD34⁺/kg.

Maximálny objem lieku Libmeldy, ktorý sa má podať, má zostať menej ako 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta (pozri časť 4.4 a časť 6.6).

Liek Libmeldy je určený na autológne použitie (pozri časť 4.4) a podáva sa iba raz.

Odber kostnej drene alebo mobilizácia periférnej krvi a aferéza

Autológne bunky CD34⁺ sa izolujú z odberu kostnej drene (BM) alebo mobilizovanej periférnej krvi (mPB). Ak sú bunky CD34⁺ izolované z mPB, bude po mobilizácii periférnej krvi uskutočnený postup aferézy.

Rozhodnutie o použití BM alebo mPB ako zdrojového materiálu na izoláciu buniek CD34⁺ je na uvážení ošetrojúceho lekára, ktorý pritom zohľadní vek a hmotnosť pacienta, klinický stav a vhodnosť venózneho prístupu.

Všeobecne je mPB preferovaný zdroj buniek na prípravu lieku Libmeldy, pretože je pre pacienta menej invazívny.

BM bude napriek tomu voľbou zdroja buniek u dojčiat a detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 7 kg v prípade kontraindikácie použitia rastových faktorov/mobilizačných látok a v prípade, ak sa venózny prístup považuje za nevhodný na umiestnenie aferézneho katétra.

V závislosti od materiálu zdroja buniek musí byť pacient schopný darovať minimálne $8 - 10 \times 10^6$ buniek CD34⁺/kg potrebných na prípravu lieku Libmeldy (pozri tabuľku 1).

Ak sú bunky CD34⁺ izolované z BM, má sa odobrať minimálne množstvo buniek CD34⁺ v jednom postupe odberu BM, pokiaľ je to možné. Pred týmto zákrokom sa obyčajne používa počiatkový aspirát kostnej drene na vykonanie testu na počet buniek, ktorý umožňuje odhadnúť celkový objem BM, ktorý bude potrebný na získanie dostatočného počtu buniek na prípravu lieku (pozri časť 5.1).

Ak sú bunky CD34⁺ izolované z mPB, je možné získať minimálne množstvo buniek CD34⁺ pomocou jedného alebo viacerých cyklov aferézy.

Tabuľka 1 Množstvo buniek CD34⁺ potrebných na prípravu lieku Libmeldy v závislosti od zdroja buniek (počet buniek vyjadrený ako 10^6 buniek CD34⁺/kg)

Zdroj buniek	Minimálny počet	Optimálny rozsah
BM	10	20 – 40
mPB	8	20 – 30

Ak sa po príprave lieku nedosiahne minimálna dávka lieku Libmeldy 3×10^6 buniek CD34⁺/kg, pacient môže podstúpiť ďalší odber kostnej drene alebo ďalší mobilizačný protokol s jedným alebo viacerými cyklami aferézy, aby sa získalo viac buniek na ďalšiu prípravu (pozri *Mobilizácia a aferéza v časti 5.1*).

Na použitie na ošetrovanie v núdzovej situácii je potrebný aj záložný odber HSPC obsahujúci najmenej 2×10^6 buniek CD34⁺/kg, ak by po začatí myeloablatívnej kondicionácie a pred infúziou lieku

Libmeldy, zlyhaní primárneho uchytenia alebo pre predĺženú apláziu kostnej drene po liečbe liekom Libmeldy bola kvalita lieku Libmeldy znížená (pozri časť 4.4).

Tieto bunky sa musia odobrať pacientovi v čase odberu BM alebo mPB aferézy a pred myeloablatívnou kondicionáciou musia byť kryokonzervované podľa postupov zdravotníckeho zariadenia.

Mobilizácia periférnej krvi

Ak sa rozhodne o použití mPB ako východiskového materiálu, pacienti musia podstúpiť mobilizáciu HSPC faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (G-CSF) s plerixaforom alebo bez neho, po ktorej nasleduje aferéza, aby sa získali kmeňové bunky CD34⁺ na prípravu lieku (opis mobilizačného režimu použitého v klinických štúdiách, pozri časť 5.1).

Odporúčaná kondicionácia pred liečbou

Pred začatím myeloablatívnej kondicionácie musí ošetrojúci lekár potvrdiť, že autológne podanie génovej terapie HSPC je pre pacienta klinicky vhodné (pozri časť 4.4).

Pred infúziou lieku Libmeldy je potrebná myeloablatívna kondicionácia, aby sa podporilo účinné uchytenie geneticky modifikovaných autológnych buniek CD34⁺ (opis myeloablatívneho režimu použitého v klinických štúdiách, pozri časť 5.1).

Odporúčaná liečba na kondicionáciu je busulfán.

Myeloablatívna kondicionácia sa nezačína, kým sa v kvalifikovanom liečebnom stredisku neprijme a neuskladní celá súprava infúzných vakov predstavujúcich dávku lieku Libmeldy a nepotvrdí sa dostupnosť záložného odberu.

Súbežne s režimom kondicionácie a pred liečbou liekom Libmeldy sa odporúča, aby v súlade s miestnymi usmerneniami pacienti dostávali profylaxiu proti venookluzívnej chorobe (VOD) a súvisiacim komplikáciám poranenia endotelu, t. j. trombotickej mikroangiopatii (TA-TMA) spojenej s transplantátom alebo atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom (aHUS).

V závislosti od režimu podanej myeloablatívnej kondicionácie sa zvaží profylaxia záchvatov.

Neodporúča sa fenytoín, pretože môže zvýšiť klírens busulfánu.

Na prevenciu a liečbu infekcií sa musí zvažiť profylaktické a empirické použitie antiinfektív (bakteriálnych, plesňových, vírusových), najmä počas neutropenického obdobia po kondicionácii.

Odporúča sa pravidelné sledovanie najbežnejších vírusov, ktoré majú sklon k opätovnej aktivácii, podľa miestnych usmernení. Počas hospitalizácie sa musia dodržiavať opatrenia na kontrolu infekcií a izolačné postupy podľa miestnych štandardov.

Premedikácia

Odporúča sa 15 – 30 minút pred infúziou lieku Libmeldy podať premedikáciu intravenóznym chlórpheniraminom (0,25 mg/kg, maximálna dávka 10 mg) alebo ekvivalentným liekom, aby sa znížila možnosť alergickej reakcie na infúziu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Liek Libmeldy sa neskúmal u pacientov vo veku > 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Liek Libmeldy sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pacienti sa musia vyšetriť, či netrpia poruchou funkcie obličiek, aby sa zaručilo, že podávanie autológnej génovej terapie HSPC je vhodné. Úprava dávkovania nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene

Liek Libmeldy sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti sa musia vyšetriť, či netrpia poruchou funkcie pečene, aby sa zaručilo, že podávanie autológnej génovej terapie HSPC je vhodné. Úprava dávkovania nie je potrebná.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Libmeldy ešte neboli stanovené u pacientov s neskorou juvenilnou formou ochorenia (t. j. s typickým nástupom po 7. roku života). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Libmeldy je určený len na intravenóznou infúziu (ďalšie informácie o postupe podávania, pozri časť 6.6).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské bunky. Zdravotnícki pracovníci preto musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice a okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb pri manipulácii s prípravkom.

Pokyny na prípravu, v prípade náhodného vystavenia a na likvidáciu lieku Libmeldy, pozri časť 6.6.

Prípravok na infúziu

Pred infúziou lieku Libmeldy sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so základnými jedinečnými informáciami o pacientovi na štítkoch infúzných vakov a v sprievodnom hárku s informáciami o šarži.

Načasovanie infúzie a rozmrazenia lieku Libmeldy sa musí koordinovať. Čas začiatku infúzie sa musí vopred potvrdiť a nastaviť z dôvodu rozmrazenia, aby bol liek Libmeldy použiteľný na infúziu, keď je pacient pripravený. Odporúča sa podať Libmeldy ihneď po dokončení rozmrazovania, aby sa zachovala funkčná schopnosť prípravku. Podávanie sa musí ukončiť do 2 hodín od rozmrazenia.

Podávanie

Prípravok sa podáva ako intravenózna infúzia cez centrálny venóznou katéter. Ak je potrebných viac vakov s liekom Libmeldy ako jeden, za hodinu sa smie podať iba jeden vak s liekom. Každý vak sa musí podávať infúznou rýchlosťou, ktorá nepresahuje 5 ml/kg/h, približne do 30 minút. Odporúčaná súprava na podávanie pozostáva z krvnej transfúznej súpravy vybavenej 200 µm filtrom (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Predchádzajúce liečenie génovou terapiou s hematopoetickými kmeňovými bunkami.

Musia sa vziať do úvahy kontraindikácie pre mobilizáciu a myeloablatívne lieky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musí uchovávať počas obdobia 30 rokov.

Autológne použitie

Liek Libmeldy je určený výhradne na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Liek Libmeldy nepodávajte infúziou, ak sa informácie na štítkoch lieku a v hárku s informáciami o šarži nezhodujú s totožnosťou pacienta.

Rýchlo progresívna fáza ochorenia

Liečba liekom Libmeldy sa musí vykonať skôr, ako choroba prejde do rýchlo progresívnej fázy.

Vhodnosť na liečbu liekom Libmeldy musí na začiatku posúdiť ošetrojúci lekár úplným neurologickým vyšetrením, hodnotením motorických funkcií a neurokognitívnym vyšetrením podľa veku pacienta.

Pred začiatkom odberu buniek sa ošetrojúci lekár má presvedčiť, že klinický stav pacienta sa nezhoršil. Ošetrojúci lekár potom musí pred začiatkom kondicionácie zaručiť, že podanie autológnej génovej terapie HSPC je pre pacienta klinicky vhodné a liečba liekom Libmeldy je stále indikovaná.

Lieky na mobilizáciu a myeloablatívnu kondicionáciu

Musia sa brať do úvahy varovania a bezpečnostné preventívne opatrenia týkajúce sa liekov na mobilizáciu a myeloablatívnu kondicionáciu.

Komplikácie súvisiace s centrálnym venóznym katétrom (CVK) vrátane infekcií a trombózy

V klinických štúdiách boli hlásené infekcie spojené s používaním CVK a existuje riziko trombózy spojenej s CVK. Pacienti musia byť pozorne sledovaní z dôvodu možných infekcií a udalostí súvisiacich s katétrom.

Precitlivenosť a reakcie súvisiace s infúziou

Je známe, že dimetylsulfoxid (DMSO), jedna z pomocných látok lieku Libmeldy, môže po parenterálnom podaní spôsobiť anafylaktické reakcie. Pacienti, ktorí predtým neboli vystavení DMSO, sa musia pozorne sledovať. Pred začiatkom infúzie, približne každých desať minút počas infúzie a každú hodinu do 3 hodín po infúzii je potrebné monitorovať vitálne funkcie (krvný tlak, srdcový pulz a saturáciu kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov.

Ak je potrebný viac ako jeden vak lieku Libmeldy, pred infúziou sa musí zabezpečiť, aby bol objem lieku, ktorý sa má podať, v súlade s odporúčaným limitom DMSO, t. j. celkový podaný objem DMSO musí byť > 1 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta. Maximálny objem lieku Libmeldy, ktorý sa má podať, má preto zostať > 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta (pozri časť 6.6).

Okrem toho, ak je potrebných viac vakov s liekom Libmeldy ako jeden, za hodinu sa smie podať iba jeden vak s liekom.

Zlyhanie uchytenia

V klinických štúdiách žiadnemu pacientovi nezlyhalo uchytenie kostnej drene, čo sa meralo počtom neutrofilov v periférnej krvi. Zlyhanie uchytenia neutrofilov je síce krátkodobé, ale potenciálne dôležité riziko, definované ako nedosiahnutie absolútneho počtu neutrofilov (ANC) > 500 buniek/ μ l spojené s absenciou dôkazu zotavenia kostnej drene (t. j. hypocelulárnej drene) do 60. dňa po infúzii lieku Libmeldy. V prípade zlyhania uchytenia sa netransdukované záložné kmeňové bunky musia podať infúziou podľa miestnych štandardov (pozri časť 4.2).

Dlhotrvejúca cytopénia

U pacientov sa môžu prejavovať závažné cytopénie vrátane závažnej neutropénie [definované ako absolútny počet neutrofilov (ANC) < 500/ μ l] a dlhotrvajúcej trombocytopenie niekoľko týždňov po myeloablatívnej kondicionácii a infúzii lieku Libmeldy. V klinických štúdiách sa hematologické zotavenie po kondicionácii busulfánom zvyčajne pozorovalo štyri až päť týždňov odo dňa infúzie lieku Libmeldy. V klinickej štúdii s kryokonzervovaným (komerčným) prípravkom došlo k uchyteniu neutrofilov po mediáne (min., max.) 36,5 (31 – 40) dňa po génovej terapii. Pacienti preto musia byť sledovaní najmenej 6 týždňov po infúzii, či sa nevyskytnú prejavy a príznaky cytopénie.

Červené krvinky sa monitorujú podľa posúdenia lekára, kým sa nedosiahne uchytenie týchto buniek a zotavenie. Podľa posúdenia lekára a praxe zdravotníckeho zariadenia sa podáva podporná transfúzia červených krviniek a trombocytov. Ak sa vyskytnú klinické príznaky naznačujúce anémiu, okamžite sa musí zvážiť stanovenie počtu krviniek a ďalšie vhodné vyšetrenia.

Ak cytopénia pretrváva dlhšie ako šesť až sedem týždňov napriek použitiu liekov mobilizujúcich granulocyty, je potrebné vykonať infúziu netransdukovaných záložných kmeňových buniek. Ak cytopénia pretrváva aj napriek infúzii netransdukovaných záložných kmeňových buniek, má sa zvážiť alternatívna liečba.

Oneskorené uchytenie trombocytov

Uchytenie trombocytov je definované ako prvý z 3 po sebe nasledujúcich dní s hodnotami trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$ získanými v rôznych dňoch po infúzii lieku Libmeldy bez podania transfúzie trombocytov počas 7 dní bezprostredne predchádzajúcich a počas hodnotiaceho obdobia (až 60 dní po génovej terapii).

Počas klinického vývoja hlásili 4/35 pacientov (11,4 %) oneskorené uchytenie trombocytov (medián: 73,5 dňa, interval 65 – 109 dní), čo nekorelovalo so zvýšeným výskytom krvácania. Ako súčasť štandardnej starostlivosti/profylaxie dostali všetci pacienti v integrovanom bezpečnostnom súbore (N = 29) transfúziu podporu trombocytmi. Počet trombocytov sa monitoruje podľa posúdenia lekára, kým sa nedosiahne uchytenie týchto buniek a zotavenie. Podľa posúdenia lekára a praxe zdravotníckeho zariadenia sa podáva podporná transfúzia trombocytov.

Metabolická acidóza

Pred liečbou liekom Libmeldy sa musí vyhodnotiť prítomnosť renálnej tubulárnej acidózy spolu s rizikami lieku na kondicionáciu a rizikami postupu génovej terapie, ktoré môžu prispieť k rozvoju metabolickej acidózy. Acidobázický stav sa monitoruje počas celej kondicionácie a dotedy, kým pacient už nebude pod metabolickým stresom. Ošetrojúci lekár musí popri inej potrebnej liečbe zvážiť náhradu hydrogenuhličitanu sodného a musí sa zamerať na nápravu všetkých súbežných nežiadúcich reakcií, ktoré by mohli prispieť k metabolickej acidóze.

Prenos pôvodcov infekcie

Sterilita a prítomnosť mykoplazmy v lieku Libmeldy je pri distribúcii testovaná, napriek tomu existuje malé riziko prenosu pôvodcov infekcie. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú liek Libmeldy, musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytnú prejavy a príznaky infekcií a v prípade potreby nasadiť vhodnú liečbu.

Sledovanie štítnej žľazy

U niektorých pacientov sa počas klinických štúdií pozorovalo prechodné zvýšenie hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH), voľného T4 (FT4; tyroxínu) a voľného T3 (FT3; trijódtyronínu). Vzhľadom na to, že poruchy štítnej žľazy môžu byť potenciálne maskované kritickým ochorením alebo vyvolané súbežnou liečbou, je potrebné pred liečbou liekom Libmeldy vyšetriť funkciu a štruktúru štítnej žľazy pacientov. Funkcia a štruktúra štítnej žľazy sa musí sledovať aj krátko po liečbe a podľa potreby aj dlhšie.

Riziko inzerčnej onkogenézy

Po liečbe liekom Libmeldy existuje teoretické riziko leukémie alebo lymfómu. V prípade, že sa u pacienta, ktorý dostal liek Libmeldy, zistí leukémia alebo lymfóm, musia sa odobrať vzorky krvi na analýzu miesta integrácie.

Protilátky anti-ARSA

Počas klinického vývoja boli protilátky anti-ARSA (AAA) hlásené u 5 pacientov. Titre boli zvyčajne nízke a ustúpili spontánne alebo po liečbe rituximabom (pozri časť 4.8). Neboli pozorované žiadne účinky na klinickú účinnosť alebo výsledky bezpečnosti. Odporúča sa monitorovanie AAA pred liečbou, 1 až 2 mesiace po génovej terapii a potom 6 mesiacov, 1 rok, 3 roky, 5 rokov, 7 rokov, 9 rokov, 12 rokov, 15 rokov po liečbe.

V prípade nástupu ochorenia alebo významnej progresie ochorenia sa odporúča ďalšie monitorovanie AAA.

Sérologické vyšetrenie

Liek Libmeldy nebol študovaný u pacientov s infekciou HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV alebo mykoplazmou.

Všetci pacienti musia byť pred mobilizáciou alebo odberom kostnej drene testovaní na HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV a mykoplazmu, aby sa zaistilo prijatie bunkového východiskového materiálu na prípravu lieku Libmeldy.

Používanie antiretrovirotik

Najmenej jeden mesiac pred mobilizáciou a/alebo odberom kostnej drene a najmenej 7 dní po infúzii lieku Libmeldy pacienti nesmú užívať antiretrovírusové lieky (pozri časť 4.5). Ak pacient po expozícii HIV/HTLV potrebuje antiretrovirotiká, začatie liečby liekom Libmeldy sa musí odložiť, kým sa 6 mesiacov po expozícii neuskutoční test Western blot a vírusová záťaž na HIV/HTLV.

Interferencie s testovaním na HIV

U pacientov, ktorí dostávali liek Libmeldy, je pravdepodobné, že budú mať pozitívny test na HIV prostredníctvom polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) z dôvodu inzercie LVV provírusu, čo povedie k falošne pozitívnemu testu na HIV. Pacienti, ktorí dostávali liek Libmeldy, preto nemajú byť vyšetrení na HIV infekciu pomocou testu založeného na PCR.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení liekom Libmeldy nikdy v budúcnosti nesmú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené na pohotovostnej kartičke pacienta, ktorú má pacient dostať po liečbe.

Po podaní lieku Libmeldy

Po infúzii sa majú dodržiavať štandardné postupy starostlivosti o pacienta po transplantácii HSPC. Hodnota imunoglobulínu G sa má udržiavať nad 5 g/l, aby sa zabránilo možným neskorým infekciám (vyskytujúcim sa neskôr ako 100 dní po liečbe) spojeným s ťažkou hypogamaglobinémiou, ktorá je výsledkom aferézy/odberu kostnej drene a kondicionácie.

Všetky výrobky z krvi potrebné počas prvých 3 mesiacov po infúzii lieku Libmeldy sa majú ožarovať.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 35 – 560 mg sodíka na dávku, čo predstavuje 2 až 28 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu odporúčaného WHO.

4.5 Interakcia s inými liekmi a iné formy interakcie

Vzhľadom na charakter lieku Libmeldy sa neočakávajú žiadne farmakokinetické interakcie s inými liekmi.

Najmenej jeden mesiac pred mobilizáciou a/alebo odberom kostnej drene a najmenej 7 dní po infúzii lieku Libmeldy pacienti nesmú užívať antiretrovírusové lieky (pozri časť 4.4).

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby liekom Libmeldy alebo po nej sa neskúmala. Očkovanie živými vírusovými očkovacími látkami sa neodporúča počas

6 týždňov pred začiatkom myeloablatívnej kondicionácie a až do hematologického zotavenia po liečbe liekom Libmeldy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Liek Libmeldy nie je určený na použitie pre dospelých, údaje o použití počas gravidity alebo laktácie a reprodukčné štúdie na zvieratách preto nie sú k dispozícii.

Informácie týkajúce sa plodnosti nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku na kondicionáciu. Je potrebné poznamenať, že ošetrojúci lekár má informovať rodičov/opatrovateľov pacienta o možnostiach kryokonzervácie spermatogoniálnych kmeňových buniek alebo tkaniva vaječníkov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Libmeldy nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Musí sa vziať do úvahy vplyv mobilizačných látok a prostriedku na myeloablatívnu kondicionáciu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Libmeldy sa hodnotila u 35 pacientov s MLD.

Medián trvania následného sledovania v integrovanom súbore údajov o bezpečnosti, ktorý zahŕňal 29 pacientov liečených čerstvým (skúšaným) prípravkom, bol 4,51 roka (rozsah: 0,64 až 8,85 rokov).

Traja pacienti zomreli a celkovo 26 pacientov zostalo vo fáze sledovania.

Medián trvania sledovania u 6 pacientov liečených kryokonzervovaným (komerčným) prípravkom bol 0,87 roka (rozsah: 0,0 až 1,47 rokov). Všetci zostali vo fáze sledovania (pozri časť 5.1).

Vzhľadom na malú populáciu pacientov nežiaduce reakcie v nasledujúcej tabuľke neposkytujú úplný pohľad na povahu a frekvenciu týchto udalostí.

Liečbe liekom Libmeldy predchádzajú lekárske zákroky, konkrétne odber krvotvorných kmeňových buniek odberom kostnej drene alebo mobilizáciou periférnej krvi pomocou G-CSF s plerixaforom alebo bez neho, po ktorej nasleduje aferéza a myeloablatívna kondicionácia (najlepšie použitím busulfánu), ktoré so sebou nesú vlastné riziká. Pri hodnotení bezpečnosti liečby liekom Libmeldy sa musí okrem rizík spojených s génovou terapiou brať do úvahy aj bezpečnostný profil a informácie o liekoch používaných na mobilizáciu periférnej krvi a na myeloablatívnu kondicionáciu.

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie: Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie prisudzované lieku Libmeldy

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Poruchy imunitného systému	pozitívny test na protilátky (protilátky anti-ARSA)	

Tabuľka 3
kondicionácii*

Nežiaduce reakcie potenciálne prisudzované myeloablatívnej

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		cytomegalovírusová virémia, pneumónia, stafylokoková infekcia, infekcia močových ciest, vírusová infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia, neutropénia	anémia, trombocytopenia
Poruchy metabolizmu a výživy	metabolická acidóza	hypervolémia
psychické poruchy		nespavosť
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		epistaxia, orofaryngálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, vracanie	ascites, hnačka, gastrointestinálne krvácanie, nevoľnosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatomegália, venookluzívne ochorenie pečene	hypertransaminazémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		exfoliácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta, bolesti kostí;
Poruchy obličiek a močových ciest		oligúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	poruchy vaječníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, pozitívny test na <i>Aspergillus</i>

* Na základe 29 pacientov, ktorí podstúpili myeloablatívnu kondicionáciu busulfánom, v integrovanom súbore údajov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Prítomnosť protilátok anti-ARSA

Päť z 35 pacientov malo pozitívny test na protilátky anti-ARSA (AAA) v rôznych časových bodoch po liečbe a skúšajúci hlásil udalosť „Pozitívny test na protilátky/Prítomnosť protilátok proti arylsulfatáze A“.

Titre protilátok boli všeobecne nízke a upravili sa spontánne alebo po krátkom cykle rituximabu.

U žiadnych pacientov s pozitívnymi výsledkami testu AAA sa nepozorovali negatívne účinky na aktivitu ARSA po liečbe v skupine periférnej krvi alebo buniek kostnej drene ani na aktivitu ARSA v mozgovomiechovom moku.

Pacienti liečení liekom Libmeldy majú byť pravidelne sledovaní na prítomnosť AAA (pozri časť 4.4).

Odber kostnej drene a mobilizácia periférnej krvi a aferéza

Počas klinických štúdií bol bezpečnostný profil odberu a mobilizácie/aferézy kostnej drene v súlade so známou bezpečnosťou a znášanlivosťou oboch postupov a súhrnom charakteristických vlastností mobilných látok (G-CSF a plerixafor).

Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti, ktoré by sa dali pripísať odberu kostnej drene v rozsahu odobratých objemov kostnej drene (stredný objem bol 35,5 ml/kg; rozsah:

15,1 – 56,4 ml/kg). V integrovanom bezpečnostnom súbore (n = 29) sa u jedného pacienta vyskytla bolesť kostí, ktorá sa kvalifikovala ako nežiaduca udalosť 2. stupňa, a považovala sa za súvisiacu s postupom odberu kostnej drene, ale nesúvisiaca s odobraným objemom.

Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti, ktoré by sa dali pripísať mobilizácii a aferéze, a u žiadneho z pacientov, ktorí podstúpili mobilizáciu, sa vo fáze pred liečbou nevyskytli nežiaduce udalosti, ktoré by sa dali pripísať mobilizujúcim látkam.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní liekom Libmeldy nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické látky, ATC kód: A16AB21.

Mechanizmus účinku

Liek Libmeldy je *ex vivo* geneticky modifikovaná autológna génová terapia hematopoetických kmeňov a progenitorových buniek (HSPC) CD34⁺. Autológne bunky CD34⁺ HSPC sa získavajú z odberu kostnej drene (BM) alebo z mobilizovanej periférnej krvi (mPB) a transdukujú sa lentivírusovým vektorom (ARSA LVV), ktorý inzertuje jednu alebo viac kópií humánnej ARSA doplnkovej deoxyribonukleovej kyseliny (cDNA) do genómu bunky, takže geneticky modifikované bunky sú schopné expresie funkčného enzýmu ARSA. Ak sa pacientovi podajú po podaní režimu myeloablatívnej kondicionácie, geneticky modifikované bunky sa uchytia a sú schopné znovu osídliť hematopoetický kompartment. Subpopulácia infúzných HSPC a/alebo ich myeloidného potomstva je schopná migrovať cez hematoencefalickú bariéru do mozgu a uchytit' sa ako mikroglie a perivaskulárne makrofágy rezidentné v centrálnom nervovom systéme (CNS), a aj ako endoneurálne makrofágy v periférnom nervovom systéme (PNS). Tieto geneticky modifikované bunky môžu produkovať a vylučovať funkčný enzým ARSA, ktorý môže byť absorbovaný okolitými bunkami, čo je proces známy ako krížová korekcia, a môže sa použiť na odbúranie alebo zabránenie hromadeniu škodlivých sulfatidov.

Po úspešnom a stabilnom uchytení v pacientovi sa očakáva, že účinky prípravku budú pretrvávať.

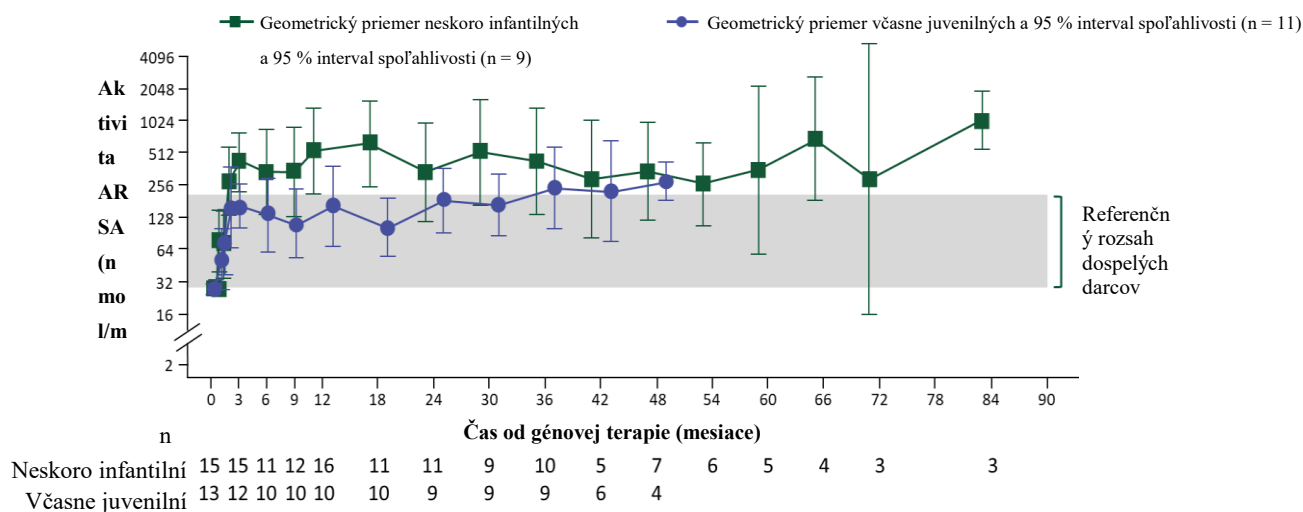
Farmakodynamické účinky

Trvalé a stabilné periférne uchytenie geneticky modifikovaných buniek bolo pozorované od 1. mesiaca po podaní lieku Libmeldy u všetkých hodnotiteľných pacientov. Počet perzistentných vektorových kópií (VCN) sa pozoroval aj v bunkách CD34⁺ izolovaných z kostnej drene počas celého obdobia sledovania. Tieto biologické nálezy demonštrujú trvalé mnohorodé uchytenie buniek s korekciou génov, čo je nevyhnutné na podporu dlhodobej produkcie ARSA a výsledný dlhodobý klinický prínos.

V 1. roku po liečbe bol podiel kolónií odvodených z kostnej drene, ktoré obsahovali genóm LVV (% LV⁺), na celkovej liečenej populácii 54,8 % (rozsah: 20,0 % až 100 %, [N = 23]). Podiel kolónií odvodených z kostnej drene, ktoré obsahujú genóm LVV (% LV +) v 5. roku, bol 45,0 % (rozsah: 18,8 % až 90,6 % [n = 6, 4 neskoro infantilní (LI) a 2 včasne juvenilní (EJ)]), čo naznačuje stabilné uchytenie v liečenej populácii v priebehu času.

Rekonštitúcia aktivity ARSA v hematopoetickom systéme bola pozorovaná u všetkých liečených pacientov s MLD s postupnou rekonštitúciou hladín ARSA v mononukleárných bunkách periférnej krvi (PBMC), ktoré dosiahli hodnoty v normálnom referenčnom rozmedzí do 3 mesiacov po liečbe a zostali stabilné v normálnom rozsahu alebo nad normálnym rozsahom po celý čas sledovania (pozri obrázok 1).

Obrázok 1 Aktivita ARSA v bunkách PBMC v čase (geometrický priemer a 95 % interval spoľahlivosti) podľa subtypu ochorenia (integrováný súbor účinnosti; N = 29)



Poznámka: Hodnoty < LLQ sú prisudzované LLQ. LLQ je 25,79 nmol/mg/h. Geometrické priemery a 95 % intervaly spoľahlivosti sú uvedené, ak existovali najmenej 3 pacienti bez chýbajúcich údajov. ARSA: arylsulfatáza A; CI: interval spoľahlivosti; GM: geometrický priemer; LLQ: dolná hranica kvantifikácie; PBMC: mononukleárne bunky periférnej krvi.

Merala sa aj aktivita ARSA v mozgovomiechovom moku (CSF) ako náhradný kompartment metabolickej korekcie v mozgu. Aktivita ARSA v mozgovomiechovom moku sa zmenila z nedetegovateľnej na začiatku liečby na detegovateľnú u všetkých hodnotiteľných pacientov do 6. mesiaca po liečbe a referenčné hladiny dosiahla v 1. roku po liečbe. Centrálna rekonštitúcia enzymatickej aktivity ARSA potom zostala stabilná v referenčnom rozsahu.

Klinická účinnosť

Klinická účinnosť bola založená na integrovanej analýze výsledkov od 29 pacientov s MLD s včasným nástupom liečených liekom Libmeldy pripraveným ako čerstvý (bez kryokonzervácie) prípravok. Tieto výsledky sa získali u dvadsiatich (20) pacientov liečených v registračnej štúdiu (štúdia 201222 – otvorené, nerandomizované klinické skúšanie bezpečnosti a účinnosti v jednej skupine) s mediánom trvania sledovania po liečbe 4,0 roka (rozsah: 0,6 až 7,5 roka) a deväť (9) pacientov liečených v rámci 3 programov s rozšíreným prístupom s mediánom sledovania 1,5 roka (rozsah: 0,99 roky až 2,72 rokov).

Ďalej sú zhrnuté počiatkové výsledky od 9 pacientov liečených v ďalšej štúdiu komerčným (kryokonzervovaným) prípravkom lieku Libmeldy (štúdia 205756).

Spektrum choroby MLD sa môže prejavovať rôznymi klinickými formami predovšetkým v závislosti od veku nástupu prvých príznakov ochorenia. Do presymptomatického syndrómu neskej infantilnej (LI) alebo včasnej juvenilnej (EJ) formy MLD a včasnej symptomatickej EJ MLD boli pacienti s bialelickými mutáciami v géne ARSA vedúcimi k zníženiu enzymatickej aktivity ARSA zaradení do klinického vývoja lieku Libmeldy. Termín „bialelické mutácie vedúce k zníženiu enzymatickej aktivity ARSA“ označuje mutácie vedúce k čiastočnému alebo úplnému narušeniu enzymatickej aktivity ARSA, ktoré vedú k akumulácii sulfatidov. K týmto bialelickým mutáciám nepatria bežné neutrálne mutácie opísané v spojení s alelami ARSA s pseudodeficitom.

Charakteristiky pacientov a choroby

Formy MLD (varianty) boli definované prítomnosťou nasledujúcich kritérií počas klinického vývoja:

- Neskoro infantilní (LI): vek pri nástupe príznakov u starších súrodencov ≤ 30 mesiacov a/alebo 2 nulové (0) mutantné alely ARSA a/alebo periférna neuropatia v štúdiu elektroneurografie (ENG).
- Včasne juvenilní (EJ): vek pri nástupe príznakov (u pacienta alebo u staršieho súrodenca) medzi 30 mesiacmi a pred 7 rokmi a/alebo 1 nulová (0) a 1 reziduálna (R) mutovaná alela ARSA a/alebo periférna neuropatia v štúdiu ENG.

Vo vyššie uvedenej definícii sa nulové (0) alebo zvyškové (R) alely vzťahujú na známe alebo nové mutácie.

Symptomatický stav pacientov bol definovaný takto:

- Presymptomatickí: v čase zaradenia do klinických štúdií boli LI alebo EJ pacienti bez neurologického poškodenia (príznaky súvisiace s ochorením), s prejavmi alebo bez prejavov ochorenia odhalenými pomocou inštrumentálnych hodnotení, t. j. elektroneurografickou štúdiou (ENG) a zobrazením magnetickou rezonanciou mozgu (MRI).

Na základe analýzy základných charakteristík presymptomatických LI a EJ pacientov liečených počas programu klinického vývoja bola ďalej spresnená definícia presymptomatického stavu, aby sa maximalizoval prínos liečby.

S prihliadnutím na výsledky tejto analýzy je potrebné zvážiť liečbu presymptomatického pacienta liekom Libmeldy:

- U pacienta s LI formou ochorenia spojenou s abnormálnymi prejavmi pri neurologickom vyšetrení, bez oneskorenia dosiahnutia samostatného státia alebo oneskorenia dosiahnutia samostatnej chôdze.
- U pacienta s EJ formou ochorenia, bez neurologických prejavov a príznakov ochorenia, ktoré vedú ku kognitívnemu, motorickému alebo behaviorálnemu funkčnému poškodeniu alebo regresii (dokázanými neurologickým vyšetrením, vyhodnotením celkovej miery motorických funkcií a/alebo neuropsychologickými testami zodpovedajúcimi veku).

- Včasne symptomatickí: v čase zaradenia do klinických štúdií včasne symptomatickí pacienti EJ splnili 2 z týchto kritérií: inteligentný kvocient (IQ) ≥ 70 a schopnosť samostatnej chôdze ≥ 10 krokov.

Na základe analýzy klinicky relevantného prínosu pre motorické a kognitívne funkcie bola účinnosť preukázaná iba u pacientov liečených pred nástupom kognitívneho zhoršenia v čase, keď ešte boli schopní samostatnej chôdze.

Berúc do úvahy tieto výsledky je potrebné zvážiť liečbu liekom Libmeldy u pacienta s včasnou symptomatickou formou EJ ochorenia:

- ak je tento pacient schopný samostatne chodiť, čo znamená, že skóre pacienta podľa GMFC-MLD je ≤ 1 a
- ak kognitívne funkcie pacienta nezačali klesať, čo znamená, že IQ pacienta je ≥ 85 .

V čase zaradenia do klinických štúdií bolo z 29 pacientov s MLD so skorým nástupom 20 presymptomatických a 9 bolo včasne symptomatických, 16 malo diagnózu LI MLD a 13 malo diagnózu EJ MLD. Všetci pacienti v štúdiu s formou LI a niektorí pacienti s formou EJ boli identifikovaní po tom, ako sa u staršieho súrodenca vyvinuli príznaky a dostali diagnózu MLD, čo si vyžiadalo testovanie ďalších členov rodiny.

Tabuľka 4 Súhrn demografických charakteristík podľa symptomatického stavu v čase génovej terapie a podľa subtypu ochorenia (integrovaný súbor účinnosti)

	Presymptomatickí pacienti		Včasne symptomatickí pacienti	
	Podskupina neskoro infantilných (N = 15)	Podskupina včasne juvenilných (N = 5)	Podskupina neskoro infantilných (N = 1)	Podskupina včasne juvenilných (N = 8)
Pohlavie, n (%)				
Žena	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Muž	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Vek počas génovej terapie, v mesiacoch				
Medián	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Max.	17,8	66,8	23,3	139,9

Odber kostnej drene

V priebehu klinického vývoja sa pre každého pacienta upravoval objem odobratej kostnej drene. Medián objemu odberu kostnej drene bol 35 ml/kg (rozsah 15 – 56 ml/kg) bez akýchkoľvek súvisiacich bezpečnostných udalostí.

Mobilizácia a aferéza

Počas klinického vývoja bol všetkým (desiatim) pacientom, u ktorých bolo rozhodnuté použiť mPB ako zdrojový materiál, podaný G-CSF (10 – 12,5 µg/kg/deň) na mobilizáciu buniek CD34⁺ pred aferézou. Od 3. dňa od podania G-CSF sa podával ďalší mobilizačný prostriedok, plerixafor, jedenkrát denne (0,24 mg/kg, subkutánne), ak to bolo klinicky indikované v závislosti od počtu bielych krviniek a počtu buniek CD34⁺ v periférnej krvi pacienta. Aferéza sa uskutočňovala hneď, ako počet buniek CD34⁺ dosiahol primeranú úroveň podľa štandardných postupov.

Ak cieľový počet získaných buniek CD34⁺ na prípravu lieku Libmeldy a na zabezpečenie záložnej transplantácie nebol dosiahnutý jedinou aferézou, vykonal sa druhý postup. U všetkých pacientov sa zhromaždil minimálny počet buniek CD34⁺ na prípravu lieku Libmeldy (8 x 10⁶ buniek CD34⁺/kg) s 1 cyklom mobilizácie a 1 alebo 2 aferézami.

Kondicionácia pred liečbou

Všetci pacienti boli pred liečbou liekom Libmeldy systémovo kondicionovaní busulfánom.

Trináť pacientov (45 %) bolo liečených režimom submyeloablatívnej kondicionácie (SMAC) definovaným cieľovou kumulatívnou hodnotou AUC 67 200 µg*h/l. Šestnásť pacientov (55 %) bolo liečených režimom myeloablatívnej kondicionácie (MAC) definovaným cieľovou kumulatívnou hodnotou AUC 85 000 µg*h/l.

V režime kondicionácie SMAC dostávali pacienti celkovo 14 dávok busulfánu (podľa hmotnosti pacienta) v 2-hodinových i.v. infúziách podávaných každých 6 hodín odo dňa -4 do dňa -1. Hladiny busulfánu v krvnej plazme sa monitorovali sériovým odberom farmakokinetických vzoriek a upravili sa pomocou cieľovej dávky AUC 4 800 µg*h/l (rozsah: 4200 až 5600 µg*h/l), čo zodpovedá očakávanej celkovej kumulatívnej dávke AUC 67 200 µg*h/l (rozsah 58 800 až 78 400 µg*h/l).

Priemerná kumulatívna hodnota AUC u pacientov, ktorí dostávali režim SMAC, bola vyššia, ako sa očakávalo, ale zostala v cieľovom rozsahu (geometrický priemer 71 923,53 [95 % interval spoľahlivosti: 68 751,04, 75 242,41]).

V režime kondicionácie MAC dostávali pacienti dávkovanie busulfánu na základe plochy povrchu tela podľa veku pacientov (80 mg/m²/dávka, ak ≤ 1 rok; 120 mg/m²/dávka, ak > 1 rok), celkovo 4 dávky v 3-hodinových i.v. infúziách podávaných každých 20 až 24 hodín od dňa -4 do dňa -1. Hladiny busulfánu v krvnej plazme sa monitorovali sériovým odberom farmakokinetických vzoriek a upravili sa pomocou cieľovej celkovej kumulatívnej AUC 85 000 µg* h/l (rozsah: 76 500 až 93 500 µg*h/l).

Analýzy podskupín podľa režimu kondicionácie, t. j. porovnanie podskupín pacientov, ktorí dostávali režim MAC oproti režimu SMAC, nepreukázali znateľné rozdiely v úrovni transdukovaného uchytenia buniek ani v aktivite enzýmu ARSA (v celkovom počte PBMC a mononukleárných buniek odvodených z kostnej drene). Okrem toho sa ukázalo, že bezpečnostné profily oboch režimov sú porovnateľné.

Rozhodnutie o použití režimu MAC alebo SMAC na kondicionáciu pred zákrokom je preto na uvážení ošetrojúceho lekára, ktorý berie do úvahy klinický stav pacienta, ako je okrem iného vek, funkcia pečene, predčasný pôrod a trombofília.

Počas klinického vývoja bola vyžadovaná profylaxia proti venookluzívnej chorobe (VOD) a súvisiacim komplikáciám poškodenia endotelu podľa toho, či sa v praxi zdravotníckeho zariadenia používala kyselina ursodeoxycholová alebo defibrotid.

Podávanie lieku Libmeldy

Všetkým pacientom (N = 29) bol liek podávaný intravenóznou infúziou s priemernou (min., max.) bunkovou dávkou 10,81 x 10⁶ (4,2, 25,9) buniek CD34⁺/kg.

Integrované výsledky účinnosti (N = 29)

Spoločné primárne ukazovatele účinnosti:

- Miera celkovej funkcie motorického systému (GMFM): Zlepšenie o viac ako 10 % celkového skóre GMFM u liečených pacientov v porovnaní so skóre GMFM vo vekovo zodpovedajúcej neliečenej kontrolnej populácii s MLD zo záznamov (t. j. štúdia TIGET zo záznamov [NHx]), hodnotenie v 2. roku po liečbe (pozri tabuľku 5) a
- aktivita ARSA: Významné (≥ 2 SD) zvýšenie reziduálnej aktivity ARSA v porovnaní s hodnotami pred liečbou merané v mononukleárných bunkách periférnej krvi (PBMC) v 2. roku po liečbe (pozri Farmakodynamické účinky, obrázok 1 a tabuľka 6).

Pacienti s včasným nástupom MLD liečení pred nástupom zjavných symptómov vykazovali normálny motorický vývoj, stabilizáciu alebo oneskorenie v miere progresie motorickej dysfunkcie merané celkovým skóre GMFM (%) (pozri tabuľku 5).

Pri použití modelu ANCOVA upraveného podľa veku pri hodnotení a liečbe GMFM bol priemerný rozdiel medzi liečenými presymptomatickými pacientmi LI a neliečenými pacientmi LI rovnakého veku zo štúdie NHx 71,0 % v 2. roku a 79,8 % v 3. roku. Podobne bol priemerný rozdiel medzi liečenými presymptomatickými pacientmi EJ a neliečenými pacientmi EJ rovnakého veku 52,4 % v 2. roku a 74,9 % v 3. roku. Tieto rozdiely v liečbe boli štatisticky významné (p ≤ 0,008) v prospech lieku Libmeldy.

Aj keď to nie je štatisticky významné, zreteľný rozdiel v celkovom skóre GMFM sa zaznamenal aj medzi liečenými včasne symptomatickými pacientmi EJ a neliečenými pacientmi EJ, ktorých vek sa zhodoval (28,7 % v 2. roku; p = 0,350 a 43,9 % v 3. roku; p = 0,054).

Tabuľka 5 Celkové skóre GMFM (%) v 2. a 3. roku u presymptomatických a včasne symptomatických pacientov (podskupiny neskoro infantilných a včasne juvenilných) v porovnaní s vekovo porovnateľnými údajmi zo záznamov (integrovanej súbor účinnosti).

	Upravené priemerné celkové skóre GMFM		Priemerný rozdiel v liečbe v celkovom skóre GMFM medzi liečenými pacientmi a vekovo porovnateľnými neliečenými pacientmi zo záznamov	
	Liečení pacienti	Neliečení pacienti zo záznamov		
Presymptomatickí pacienti	Neskoro infantilní			
	Rok 2 *	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 % interval spoľahlivosti: 60,4 – 81,7); p < 0,001
	Rok 3	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 % interval spoľahlivosti: 66,2 – 93,3); p < 0,001
	Včasne juvenilní			
	Rok 2 *	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4 % (95 % interval spoľahlivosti: 25,1 – 79,6); p = 0,008
	Rok 3	93,2 % (n=4)	18,2 % (n=9)	74,9 % (95 % interval spoľahlivosti: 50,8 – 99,1); p < 0,001
Včasne symptomatickí pacienti	Včasne juvenilní			
	Rok 2 *	60,7 % (n=6)	31,9 % (n=10)	28,7 % (95 % interval spoľahlivosti: -14,1 – 71,5); p = 0,350
	Rok 3	59,8 % (n=6)	15,9 % (n=10)	43,9 % (95 % interval spoľahlivosti: 9,2 – 78,5); p = 0,054

* Miera celkovej funkcie motorického systému dva roky po liečbe bola spoločným primárnym koncovým ukazovateľom registračnej klinickej štúdie. Poznámka: Analýza úpravy kovariancie pre liečbu a vek. P-hodnoty pochádzajú z dvojstranného 5 % testu hypotéz s nulovou hypotézou 10 % rozdielu. CI: interval spoľahlivosti; EJ: včasne juvenilní; GMFM: miera celkovej funkcie motorického systému; LI: neskoro infantilní; MLD: metachromatická leukodystrofia.

Zhoršenie celkovej funkcie motorického systému sa hodnotilo od začiatku ochorenia u pacientov s EJ, ktorí boli v čase génovej terapie včasne symptomatickí. Do štyroch rokov po nástupe choroby bol odhadovaný podiel pacientov, ktorí prežili a udržali si pohyb a schopnosť sedieť bez podpory (úroveň GMFC-MLD 5 alebo vyššia) 62,5 % v liečenej skupine v porovnaní s 26,3 % v neliečenej skupine, čo predstavuje oneskorenie progresie ochorenia po liečbe liekom Libmeldy.

Štatisticky významné zvýšenie aktivity ARSA v bunkách PBMC bolo pozorované aj v 2. roku po liečbe v porovnaní s východiskovou hodnotou pred liečbou u presymptomatických pacientov (20,0-násobné zvýšenie; p < 0,001), ako aj u včasne symptomatických pacientov (4,2-násobné zvýšenie; p = 0,004) (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6 Aktivita ARSA meraná v bunkách PBMC (geometrický priemer) na začiatku a v 2. roku po liečbe u presymptomatických a včasne symptomatických pacientov (integrovanej súbor účinnosti).

	Geometrický priemer (% CVb) Aktivita ARSA v bunkách PBMC		Násobok zvýšenia z východiskového bodu do 2. roku *
	východiskový bod	rok 2	
Presymptomatickí	26,923 (6,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95 % interval spoľahlivosti: 9,0; 44,0) p < 0,001
Včasne symptomatickí	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95 % interval spoľahlivosti: 1,6; 11,2) p = 0,004

* Pomer upravených priemerov zo zmiešaného modelu opakovaných meraní údajov na logaritmickej škále, úprava vzhľadom na návštevu, východiskovú hodnotu, východiskovú hodnotu * návšteva, subtyp choroby a subtyp choroby * návšteva

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti integrovanej analýzy účinnosti bola hodnota IQ nad 55 po liečbe liekom Libmeldy, čo je prahová hodnota pre strednú mentálnu retardáciu (DSM-IV), pomocou neuropsychologických testov. Hodnoty inteligenčného kvocientu/vývojového kvocientu (IQ/DQ), t. j. kognitívne a jazykové schopnosti, dopĺňajú výsledky GMFM a poskytujú ďalšie dôkazy o tom, že vysoká miera uchytenia a enzymatická rekonštitúcia sa prejaví v relevantných účinkoch liečby na kľúčové symptomatické domény u pacientov s MLD.

V podskupine LI (všetci pacienti presymptomatickí v čase liečby okrem jedného) malo počas sledovania 12 z 15 hodnotených pacientov pomerne konštantné IQ/DQ v normálnom rozmedzí (skóre IQ/DQ 100 +/- SD 15). Všetci až na 2 z týchto pacientov (jeden presymptomatický, jeden včasne symptomatický) zostali nad prahom ťažkého mentálneho postihnutia (IQ/DQ > 55) v chronologickom veku, keď sa u všetkých 14 neliečených NHx pacientov s neuropsychologickým hodnotením preukázal výskyt závažných kognitívnych porúch (t. j. IQ/DQ pod 55 a blízko k 0).

Z 10 prežívajúcich EJ pacientov mali všetci 4 presymptomatickí pacienti a 4 zo 6 včasne symptomatických pacientov normálne hodnoty IQ/DQ počas celého sledovania. Naopak, 11 z 12 NHx pacientov s neuropsychologickým vyšetrením vykazovalo počas sledovania dôkazy o závažnom kognitívnom poškodení.

V čase integrovanej analýzy údajov, t. j. s mediánom doby sledovania 3,035 roka po liečbe (rozsah 0,99 až 7,51), žiadny zo 16 pacientov v liečenej podskupine LI, všetci v čase liečby presymptomatickí okrem jedného, nezomrel (100 % celkové prežitie). Štyria presymptomatickí LI pacienti boli nažive 6 alebo viac rokov po liečbe a 2 presymptomatickí LI pacienti boli nažive 7 alebo viac rokov po liečbe. Na porovnanie, 12 z 19 (63,2 %) neliečených LI pacientov v štúdiu NHx v čase analýzy zomrelo. Porovnateľné celkové prežívanie sa pozorovalo u liečených a neliečených EJ skupín s mediánom času sledovania 3,49 roka po liečbe (rozsah 0,64 až 6,55). Jeden z 5 (20 %) EJ pacientov liečených v presymptomatickom štádiu zomrel z dôvodu cerebrálneho ischemického infarktu, ktorý sa nepovažuje za súvisiaci s liekom Libmeldy. Medzi 8 (25,0 %) EJ pacientmi liečenými vo včasne symptomatickom štádiu boli 2 úmrtia, obe z dôvodu progresie ochorenia, čo sa tiež nepovažovalo za súvisiace s liečbou liekom Libmeldy. Podobne 3 z 12 (25 %) neliečených EJ pacientov v štúdiu NHx zomreli v čase analýzy.

Analýza citlivosti vykonaná na identifikáciu klinických faktorov, ktoré mohli ovplyvniť hladinu terapeutického prínosu lieku Libmeldy a optimalizovať odporúčané použitie liečby, identifikovala 4 zlyhania liečby:

- U jedného LI pacienta sa objavil výskyt symptómov súvisiacich s ochorením medzi skriningom a podávaním lieku Libmeldy a bol považovaný za symptomatický v čase liečby. Progresia tohto pacienta po liečbe bola porovnateľná s kognitívnymi funkciami a motorickým vývojom neliečených NHx pacientov.
- Traja včasne symptomatickí EJ pacienti liečení liekom Libmeldy vykazovali zhoršenie motorických aj kognitívnych funkcií porovnateľné so zhoršením pozorovaným u neliečených NHx pacientov a progresia ochorenia viedla k smrti u dvoch z nich. Dvaja z troch pacientov mali v čase liečby IQ <

85 (82 a 58). U dvoch z troch pacientov došlo k zhoršeniu medzi skriningom a východiskovým hodnotením (začiatok režimu kondicionácie).

Štúdia 205756 (kryokonzervovaný komerčný prípravok)

Štúdia 205756 je otvorená štúdia s jednou skupinou na vyhodnotenie kryokonzervovaného (komerčného) prípravku lieku Libmeldy pri liečbe presymptomatických LI pacientov a presymptomatických a včasne symptomatických EJ pacientov s MLD. Rozsah bunkovej dávky použitý u prvých 9 pacientov v štúdiu 205756 ($10,45 - 30,0 \times 10^6$ buniek CD34⁺/kg) je blízky rozsahu použitému u pacientov liečených čerstvým (skúšobným) prípravkom lieku ($4,2 - 25,9 \times 10^6$ buniek CD34⁺/kg).

V čase zberu údajov bolo liečených 6 pacientov (3 LI pacienti, 3 EJ pacienti), všetci presymptomatickí v čase liečby, s mediánom následného sledovania po liečbe 0,87 roka (rozsah: 0,0 až 1,47 rokov). Predbežné údaje o účinnosti ukazujú hladiny uchytenia, počet vektorových kópií, aktivitu ARSA v bunkách PBMC a CSF v rôznych časových bodoch po génovej terapii v rozmedzí pozorovanom v integrovanej analýze údajov o pacientoch liečených čerstvým prípravkom lieku Libmeldy.

Predbežné údaje o bezpečnosti naznačujú, že liek Libmeldy bol dobre tolerovaný. Bezpečnostný profil pozorovaný v tejto štúdiu s kryokonzervovaným prípravkom je zhodný s profilom stanoveným u pacientov liečených čerstvým prípravkom z hľadiska povahy, času nástupu a frekvencie hlásených nežiaducich udalostí.

Pediatrická populácia

Liek Libmeldy bol skúmaný u dojčiat a detí vo vekovom rozmedzí od 7,6 mesiaca do 11,6 roka. Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Libmeldy v neskoru juvenilnej podskupine pediatrickej populácie s metachromatickou leukodystrofiou (t. j. pacienti s MLD vo veku od 7 do menej ako 17 rokov v čase nástupu choroby) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Libmeldy je liek na génovú terapiu pozostávajúci z autológnych buniek, ktoré boli geneticky modifikované *ex vivo*. Vzhľadom na charakter lieku Libmeldy konvenčné farmakokinetické štúdie a štúdie absorpcie, metabolizmu a eliminácie nie sú použiteľné. Biodistribúcia lieku Libmeldy bola jednako študovaná a bola demonštrovaná distribúcia do krvotvorných tkanív a cieľových orgánov choroby (vrátane mozgu).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na povahu lieku Libmeldy nebolo možné použiť štandardné toxikologické hodnotenie a konvenčné štúdie mutagenity, karcinogenity a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili. Farmakológia, toxikológia a genotoxicita lieku Libmeldy sa hodnotili *in vitro* a *in vivo*. Analýza miesta integrácie (ISA) myších buniek Lin- kostnej drene a ľudských buniek CD34⁺ transdukovaných vírusom ARSA LVV sa uskutočňovala pred a po transplantácii myšiam a vloženie do génov súvisiacich s rakovinou alebo do ich blízkosti nevykazovalo žiadnu úpravu alebo klonálnu dominanciu. Prototyp lentivírusového vektora súvisiaceho s ARSA LVV neindukoval *in vitro* transformáciu a trvalý rast transdukovaných myších buniek Lin- kostnej drene divokého typu v dôsledku inzerčnej transformácie. Bunky Lin- kostnej drene z Cdkn2a^{-/-} myší, kmeňa náchylného na rakovinu vyvolanú gama-retrovírusovou inzerčnou mutagenézou, transdukované rovnakým prototypom lentivírusového vektora nepreukázali genotoxický potenciál pri transplantácii do myší divokého typu.

Štúdie toxicity a onkogenézy (tumorigenicity) sa uskutočnili na myšom modeli MLD. Neboli pozorované žiadne dôkazy toxicity v dôsledku nadmernej expresie ARSA a žiadny abnormálny alebo malígny rast transplantovaných buniek alebo hematopoetických nádorov v súvislosti s integráciou ARSA LVV. Nadmerná expresia ARSA v ľudských bunkách HSPC a u myší s ARSA Tg nezhoršila

aktiváciu ďalších sulfatáz závislých od sulfatázového aktívatora SUMF-1, neovplyvnila proliferačné a diferenciačné schopnosti transdukovaných buniek a neindukovala toxicitu ani funkčné poškodenie u myši s ARSA Tg.

Ďalšie štúdie s ľudskými bunkami CD34⁺ transdukovanými s ARSA LVV podávanými imunodeficientným myeloabulovaným myšiam nepreukázali žiadnu toxicitu, mobilizáciu vektorov ani náhodnú transdukciu mužských pohlavných buniek.

Molekulárnym monitorovaním sa nezistil replikačne kompetentný lentivírus (RCL).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dimetylsulfoxid

chlorid sodný

ľudský albumín

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

6 mesiacov.

Po rozmrazení: maximálne 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Infúzne vaky lieku Libmeldy sa musia až do rozmrazenia a podania uchovávať v parnej fáze tekutého dusíka (< - 130 °C).

Infúzne vaky uchovávajúte v kovovej kazete. Po rozmrazení opätovne nezmrazujte.

Informácie o podmienkach na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml infúzny vak (etylénvinylacetát) (EVA) s dvoma dostupnými hrotmi zabalený vo vonkajšom vaku EVA umiestnenom vnútri kovovej kazety.

Liek Libmeldy sa dodáva zo zariadenia na prípravu do skladu v liečebnom stredisku v kryogénnom kontajneri, ktorý môže obsahovať viac kovových kaziet určených pre jedného pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infúzny vak lieku Libmeldy.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

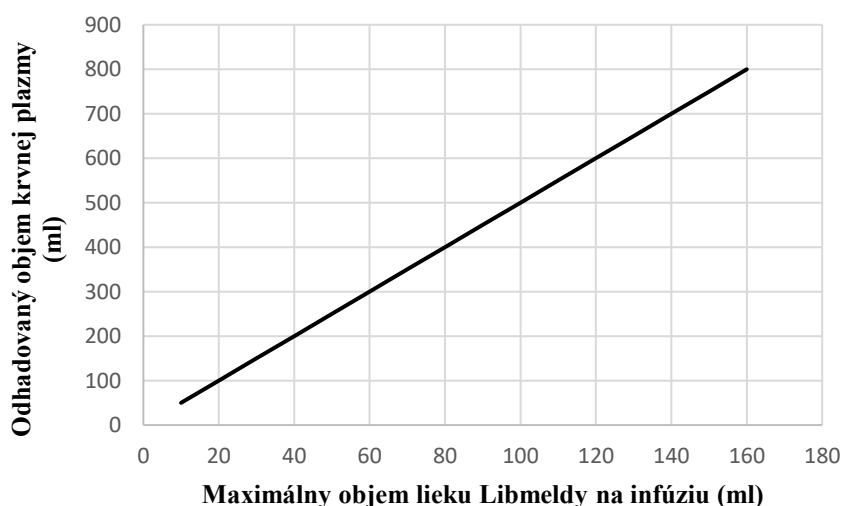
Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí manipulujú s liekom Libmeldy, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranný oblek a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.
- Liek Libmeldy musí vždy zostať pri teplote < - 130 °C, kým sa obsah vaku nerozmrazí na infúziu.

Definícia dávky, ktorá sa má podať

- Vzhľadom na informácie o dávkovaní uvedené v časti 4.2 dávka, ktorá sa má podať infúziou, a počet infúzných vakov, ktoré sa majú použiť, sa definujú na základe celkového počtu dodaných buniek CD34⁺ uvedených v hárku s informáciami o šarži (t. j. „dodaná dávka“ vypočítaná na základe na hmotnosti pacienta v čase odberu buniek). V dávke lieku Libmeldy, ktorá sa má podať, sa musí brať do úvahy aj hmotnosť pacienta v čase liečby a skutočnosť, že každý použitý vak sa má podávať celý.
- Je potrebné dôkladne zvážiť objem infúzie podľa veku a hmotnosti pacienta. Ak dávka lieku Libmeldy na infúziu predstavuje viac ako jeden vak, pred infúziou sa musí zabezpečiť, aby bol objem lieku, ktorý sa má podať, v súlade s odporúčaným limitom DMSO, t. j. celkový podaný objem DMSO musí zostať < 1 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta. Maximálny objem lieku Libmeldy, ktorý sa má podať, má preto zostať menší ako 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.
- Nasledujúci graf slúži ako pomôcka na určenie maximálneho objemu lieku Libmeldy, ktorý je možné podať pacientovi na základe odhadovaného objemu jeho plazmy.

Obrázok 2 Usmernenie k bezpečnostnému limitu DMSO: maximálny objem podávaného lieku Libmeldy má zostať < 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.



Príprava na infúziu

- Pacient môže mať viac infúzných vakov. Každý infúzný vak je dodávaný vnútri vonkajšieho vaku, ktorý je uložený v kovovej kazete.
- Vonkajší infúzný vak sa musí uchovávať vnútri kovovej kazety v parnej fáze kvapalného dusíka pri < - 130 °C, kým nie je pripravený na rozmrazenie a infúziu.
- Zoberte do úvahy všetky infúzne vaky a pomocou priloženého hárku s informáciami o šarži skontrolujte, či žiaden infúzný vak neprekročil dátum expirácie.
- Na naplnenie hadičky pred infúziou a na prepláchnutie infúzneho vaku a hadičky po infúzii musí byť k dispozícii sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Kontrola pred rozmrazením

- Nevyberajte kovovú kazetu z kryogénneho kontajnera a nerozmrazujte liek Libmeldy, kým nie je pacient pripravený na infúziu. Načasovanie infúzie a rozmrazenia infúzných vakov obsahujúcich liek Libmeldy musí byť koordinované. Vopred skontrolujte čas infúzie a upravte čas začiatku rozmrazovania tak, aby bola liečba k dispozícii na infúziu, keď je pacient pripravený.

- Otvorte kovovú kazetu a pred rozmrazením skontrolujte vonkajší vak a infúzny vak, či nie je porušená ich celistvosť. Ak je celistvosť infúzneho vaku porušená, postupujte podľa miestnych usmernení pre manipuláciu s odpadom z materiálu pochádzajúceho z človeka a okamžite kontaktujte spoločnosť Orchard Therapeutics.
- Pred rozmrazením lieku Libmeldy sa musí overiť, či sa totožnosť pacienta zhoduje s jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na štítkoch obalov a na priloženom hárku s informáciami o šarži. Liek Libmeldy je určený len na autológne použitie. Liek Libmeldy nerozmrazujte ani ho nepoužite na infúziu, ak sa informácie na štítku špecifickom pre pacienta na infúznom vaku nezhodujú s plánovaným pacientom.

Rozmrazovanie

- Po opatrnom vybratí z kovovej kazety rozmrazte infúzny vak v uzavretom vonkajšom vaku pri teplote 37 °C v zariadení na kontrolované rozmrazovanie, kým v infúznom vaku nebude viditeľný žiaden ľad.
- Po dokončení rozmrazovania sa vak musí ihneď vybrať z rozmrazovacieho zariadenia.
- Vonkajší vak sa musí opatrne otvoriť a potom sa vyberie infúzny vak, ktorý sa má až do infúzie uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).
- Infúzny vak jemne premasírujte, aby sa bunky znovu suspendovali. Obsah infúzneho vaku sa musí skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú zvyšné viditeľné bunkové agregáty. Malé zhluky bunkového materiálu sa musia rozptýliť jemným ručným miešaním. Vak nepretrepávajte.
- Infúzny vak sa pred infúziou nemá umývať, otáčať, nesmú sa z neho odoberať vzorky a/alebo sa nesmie resuspendovať v novom médiu.
- Liek Libmeldy sa nesmie ožiarit, pretože ožiarenie by mohlo viesť k deaktivácii prípravku.
- Ak je na liečebnú dávku pre pacienta k dispozícii viac ako jeden infúzny vak, ďalší vak sa rozmrazuje až po úplnej infúzii obsahu predchádzajúceho vaku.

Podávanie

- Liek Libmeldy sa podáva ako intravenózna infúzia cez centrálny žilový katéter podľa štandardných postupov pre miesto podania pre prípravky bunkovej terapie.
- Odporúčaná súprava na podávanie pozostáva z krvnej transfúznej súpravy vybavenej 200 µm filtrom.
- Infúzia z každého vaku sa podáva samospádom v priebehu 2 hodín po rozmrazení vrátane každého prerušenia počas infúzie, aby sa zachovala maximálna životaschopnosť prípravku.
- Maximálna rýchlosť infúzie je 5 ml/kg/h a infúzia obsahu každého vaku má trvať približne 30 minút.
- Ak je potrebných viac vakov s liekom Libmeldy ako jeden, za hodinu sa smie podať iba jeden vak s liekom.
- Pacienti, ktorí predtým neboli vystavení DMSO, sa musia pozorne sledovať. Až 3 hodiny po infúzii sa musia sledovať vitálne funkcie (krvný tlak, srdcový pulz a saturácia kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov.
- Na konci infúzie úplne vypláchnite liek Libmeldy, ktorý zostal v infúznom vaku, a prepláchnite všetky súvisiace hadičky injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo, že pacient dostane infúziou čo najviac buniek. Je potrebné dôkladne zvážiť objem infúzie podľa veku a hmotnosti pacienta.

Bezpečnostné opatrenia pri likvidácii lieku

- Liek Libmeldy obsahuje geneticky modifikované ľudské bunky. Pri likvidácii nepoužitých liekov alebo odpadového materiálu sa musia dodržiavať miestne pokyny na zaobchádzanie s materiálom pochádzajúcim z človeka.
- So všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Libmeldy (tuhý a tekutý odpad), sa musí manipulovať ako s potenciálne infekčným odpadom a materiál sa musí likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi predpismi na zaobchádzanie s materiálom pochádzajúcim z človeka.

Náhodné vystavenie

- Musí sa zabrániť náhodnému vystaveniu účinkom lieku Libmeldy. V prípade náhodného vystavenia sa musia dodržiavať miestne pokyny na zaobchádzanie s materiálmi pochádzajúcimi z človeka, ktoré môžu zahŕňať umývanie kontaminovanej pokožky a odstránenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do styku s liekom Libmeldy, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO)

EU/1/20/1493/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Miláno
Taliansko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Miláno
Taliansko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením lieku Libmeldy na trh v každom členskom štáte sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh dohodne na obsahu a formáte vzdelávacieho a riadeného distribučného programu s príslušným vnútroštátnym orgánom.

Vzdelávacie a riadený distribučný program je zameraný na poskytovanie informácií o bezpečnom používaní lieku Libmeldy.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek Libmeldy uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, ktorí pravdepodobne budú liek Libmeldy predpisovať, vydávať a používať, dostali nasledujúci vzdelávací balíček a mali k nemu prístup:

- vzdelávacie materiál pre lekárov
- informačný balíček pre pacienta

Vzdelávacie materiál pre lekárov má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- sprievodcu pre zdravotníckych pracovníkov,
- sprievodcu pri zaobchádzaní a spôsobe podania.

• Sprievodca pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Varovanie, že existuje teoretická možnosť, že liečba liekom Libmeldy môže byť spojená s rizikom inzerčnej mutagenézy, ktorá môže potenciálne viesť k rozvoju malignity. U všetkých pacientov sa musia sledovať prejavy a príznaky onkogénnej transformácie, leukémie alebo lymfómu, musia byť poučení o príznakoch a prejavoch leukémie alebo lymfómu a že musia vyhľadať okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich prejavia akékoľvek príznaky.
- Varovanie pred oneskoreným uchytením trombocytov a pokyny na liečbu.
- Varovanie pred objavením sa protilátok anti-ARSA a pokyny na liečbu.
- Varovanie pred potenciálnym rizikom zlyhania uchytenia a potreba sledovať pacientov.
- Informácie o štúdií LongTERM-MLD a o tom, čo bude zahŕňať.
- Odporúčanie o dôležitých okolnostiach, ktoré sa majú diskutovať s pacientmi a/alebo opatrovateľmi o lieku Libmeldy:
 - potenciálne riziká liečby liekom Libmeldy,
 - prejavy akejkoľvek malignity, ako je leukémia/lymfóm, a aké kroky sa majú podniknúť,
 - obsah príručky pre pacienta a rodiča/opatrovateľa,
 - nutnosť mať pri sebe pohotovostnú kartičku pacienta a ukázať ju každému zdravotníckemu pracovníkovi,
 - dôležitosť pravidelného monitorovania a dlhodobého sledovania.

- Poskytnutie kontaktných údajov na hlásenie všetkých podozrení na nežiaduce reakcie a uvedenie čísla šarže jednotlivého lieku, ktoré sa nachádza na pohotovostnej kartičke pacienta.

• **Sprievodca pri zaobchádzaní a spôsobe podania pre zdravotníckych pracovníkov** má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Usmernenie, že liek Libmeldy sa musí podávať v kvalifikovanom liečebnom stredisku so skúsenosťami s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT).
- Pokyny o bezpečnostných opatreniach, ktoré je potrebné urobiť pred manipuláciou alebo podávaním lieku Libmeldy.
- Pokyny na príjem a uchovávanie lieku Libmeldy.
- Pokyny na kontrolu lieku Libmeldy pred podaním.
- Pokyny na rozmrazenie lieku Libmeldy.
- Poskytnutie kontaktných údajov na hlásenie všetkých podozrení na nežiaduce reakcie a uvedenie čísla šarže jednotlivého lieku, ktoré sa nachádza na pohotovostnej kartičke pacienta.

Informačný balíček pre pacienta má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľov,
- sprievodcu pre pacienta a rodiča/opatrovateľa,
- pohotovostnú kartičku pacienta.

• **Sprievodca pre pacienta a rodiča/opatrovateľa** má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Varovanie, že je potrebné sledovať príznaky leukémie alebo lymfómu u pacienta a v prípade akýchkoľvek príznakov okamžite kontaktovať lekára-špecialistu, pretože existuje malé riziko, že sa u pacienta rozvinie leukémia alebo lymfóm. Lekár-špecialista bude pri rutinných ročných prehliadkach, ktoré budú pokračovať po liečbe, kontrolovať, či v krvi pacienta nie sú prejavy leukémie alebo lymfómu.
- Poučenie o tom, že je potrebné, aby mal pacient alebo jeho rodič/opatrovateľ pri sebe pohotovostnú kartičku pacienta, aby informoval ošetrojúceho zdravotníckeho pracovníka o tom, že dieťa bolo liečené liekom Libmeldy.
- Poučenie o dôležitosti pravidelného monitorovania a hlásení akýchkoľvek príznakov alebo obáv odbornému lekárovi, ktorý dieťa ošetrí.
- Informácie o štúdií LongTERM-MLD a účele štúdie.
- Poskytnutie kontaktných údajov na účely hlásenia akýchkoľvek vedľajších účinkov alebo symptómov pacienta a informácie o tom, čo predstavuje liek, ktorý je predmetom ďalšieho monitorovania (▼).
- **Pohotovostná kartička pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:
 - Vyhlásenie, že pacient bol liečený liekom Libmeldy, číslo šarže lieku a dátum liečby, aby sa zabezpečila sledovateľnosť podľa Usmernenia o sledovaní bezpečnosti, účinnosti a riadení rizika liekov na inovatívnu liečbu. (EMA/149995/2008).
 - Kontaktné údaje ošetrojúceho lekára.
 - Informácie o možnosti falošnej pozitivity určitých komerčných testov na HIV kvôli lieku Libmeldy.
 - Vyhlásenie, že pacient bol liečený génovou terapiou a nesmie darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky.
 - Podrobné informácie o hlásení nežiaducich reakcií a o tom, že liek Libmeldy podlieha ďalšiemu monitorovaniu ▼.
 - Kontaktné údaje, kde môže zdravotnícky pracovník získať ďalšie informácie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby bol v každom členskom štáte, v ktorom je liek Libmeldy uvedený na trh, zavedený systém, ktorého cieľom je kontrolovať prístup k distribúcii lieku nad rámec kontroly zabezpečenej bežnými opatreniami na minimalizáciu rizík. Pred predpísaním, prípravou, vydaním a používaním prípravku musia byť splnené nasledujúce požiadavky: Liek Libmeldy bude k dispozícii iba v liečebných strediskách kvalifikovaných držiteľom rozhodnutia o registrácii, aby sa zabezpečila sledovateľnosť buniek pacienta a vyrobeného lieku medzi ošetrovacou nemocnicou a miestom prípravy. Výber liečebných stredísk sa bude podľa potreby uskutočňovať v spolupráci s národnými zdravotníckymi orgánmi. Zdravotnícki pracovníci absolvujú školenie o učebných materiáloch pre lekárov ako súčasť procesu kvalifikácie strediska.

•Povinnosť vykonať opatrenia po registrácii

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú účinnosť a bezpečnosť lieku Libmeldy u detí s neskorou infantilnou alebo včasnou juvenilnou formou MLD držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky prospektívnej štúdie na základe údajov z registra podľa schváleného protokolu.</p>	<p>Predbežné správy, ktoré sa predkladajú podľa plánu riadenia rizík</p> <p>Záverečná správa o štúdií:</p> <p>marec 2046</p>
<p>Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí prijať opatrenia na zníženie celkového času od skrínungu pacientov po liečbu na rozsahy dodržiavané počas klinického vývoja (medián 8,2 týždňa; rozsah 6 – 12,4 týždňa). Súčasťou týchto opatrení má byť skrátenie času potrebného na testovanie a uvedenie lieku na trh.</p>	<p>Správy o pokroku: jún 2021, jún 2022</p> <p>Správa o zavedení opatrení:</p> <p>december 2022</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZOV LIEKU

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
atidarsagén autotemcel

2. LIEČIVO

Autológna populácia obohatená o bunky CD34⁺, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC) transdukované *ex vivo* lentivírusovým vektorom kódujúcim gén ľudskej arylsulfatázy A (ARSA).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj dimetylsulfoxid, ľudský albumín a chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

10 – 20 ml

Počet infúzných vakov a buniek CD34⁺ vo vaku pre tohto pacienta nájdete v hárku s informáciami o šarži.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP.:

Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte a prepravujte zmrazené (< - 130 °C). Infúzne vaky uchovávajte v kovovej kazete, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podávanie. Vonkajší vak neotvárajte, kým sa nerozmrazi. Po rozmrazení opätovne nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek alebo odpad sa musí likvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami o zaobchádzaní s odpadom z materiálu pochádzajúceho z človeka.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Priezvisko:
Meno:
Dátum narodenia:
DIN:
COI ID:
Č. šarže:
ID vaku:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE

VONKAJŠÍ VAK

1. NÁZOV LIEKU

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
atidarsagén autotemcel

2. LIEČIVO

Autológna populácia obohatená o bunky CD34⁺, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC) transdukované *ex vivo* lentivírusovým vektorom kódujúcim gén ľudskej arylsulfatázy A (ARSA).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj dimetylsulfoxid, ľudský albumín a chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

10 – 20 ml

Počet infúzných vakov a buniek CD34⁺ vo vaku pre tohto pacienta nájdete v hárku s informáciami o šarži.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP.:

Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte a prepravujte zmrazené (< - 130 °C). Infúzne vaky uchovávajte v kovovej kazete, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podávanie. Vonkajší vak neotvárajte, kým sa nerozmrazí. Po rozmrazení opätovne nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek alebo odpad sa musí likvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami o zaobchádzaní s odpadom z materiálu pochádzajúceho z človeka.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Priezvisko:
Meno:
Dátum narodenia:
DIN:
COI ID:
Č. šarže:
ID vaku:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INFÚZNY VAK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
atidarsagén autotemcel
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP.:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Priezvisko:
Meno:
Dátum narodenia:
DIN:
COI ID:
Č. šarže:
ID vaku:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 – 20 ml bunkovej disperzie vo vaku.

Počet infúzných vakov a buniek CD34⁺ vo vaku pre tohto pacienta nájdete v hárku s informáciami o šarži.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ V HÁRKU S INFORMÁCIAMI O ŠARŽI, KTORÝ SA PRIKLADÁ KU KAŽDEJ DODÁVKE PRE JEDNÉHO PACIENTA

1. NÁZOV LIEKU

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
atidarsagén autotemcel

2. LIEČIVO

Autológna populácia obohatená o bunky CD34⁺, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC) transdukované *ex vivo* lentivírusovým vektorom kódujúcim gén ľudskej arylsulfatázy A (ARSA).

3. KÓDY ODBERU A LIEKU

INFORMÁCIE O PACIENTOVI

Meno (priezvisko, prvé meno):

Dátum narodenia (DD-MMM-RRRR):

Hmotnosť pri prvom odbere (kg):

DIN:

COI ID:

4. ČÍSLO ŠARŽE, OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH JEDNOTKÁCH ALEBO KUSOCH A DÁTUM EXSPIRÁCIE

INFORMÁCIE O DODANEJ ŠARŽI (ŠARŽIACH)

Dodávka obsahuje tieto šarže:

Číslo šarže	Zdroj buniek (BM alebo mPB)	ID vaku:	Objem infúznej disperzie (ml)	Sila ($\times 10^6$ buniek/ml)	Celkový počet buniek CD34 ⁺ ($\times 10^6$)	Dátum expirácie (DD-MMM-RRRR)

Celkový počet vakov:

Celkový počet buniek CD34⁺ ($\times 10^6$)

BM: kostná dreň; mPB: mobilizovaná periférna krv

5. DÁVKA LIEKU

Dodaná dávka (vypočítaná na základe hmotnosti pacienta v čase odberu buniek) je:

_____ × 10⁶ CD34⁺ buniek/kg.

Minimálna odporúčaná dávka lieku Libmeldy, ktorá sa podáva, je 3 × 10⁶ buniek CD34⁺/kg.
V klinických štúdiách sa podávali dávky až 30 × 10⁶ buniek CD34⁺/kg.

Dávku, ktorá sa má podať infúziou, určuje ošetrojúci lekár na základe celkového počtu dodaných buniek CD34⁺, hmotnosti pacienta v čase liečby a skutočnosti, že použitý vak sa podáva celý.

Ak je potrebný viac ako jeden vak lieku Libmeldy, pred infúziou sa musí zabezpečiť, aby bol objem lieku, ktorý sa má podať, v súlade s odporúčaným **limitom DMSO**, t. j. celkový podaný objem DMSO musí byť < 1 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.

Maximálny objem lieku Libmeldy, ktorý sa má podať, má preto zostať < 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.

6. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

USCHOVAJTE TENTO DOKUMENT A PRIPRAVTE HO, ABY BOL K DISPOZÍCII PRI INFÚZII LIEKU LIBMELDY.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na autológne použitie.

7. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

POKYNY NA UCHOVÁVANIE A POUŽÍVANIE

Skladujte a prepravujte zmrazené (< - 130 °C). Infúzne vaky uchovávajte v kovovej kazete, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podávanie. Vonkajší vak neotvárajte, kým sa nerozmrazí. Po rozmrazení opätovne nezmrázajte.

Čas použiteľnosti: 6 mesiacov pri teplote < - 130 °C. Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Nepoužitý liek alebo odpad sa musí likvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami o zaobchádzaní s odpadom z materiálu pochádzajúceho z človeka.

9. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

10. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacienta alebo opatrovateľa

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia atidarsagén autotemcel

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u Vášho dieťaťa vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako Vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa.
- Ak sa u Vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Lekár alebo zdravotná sestra Vášho dieťaťa vám vydajú pohotovostnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie o liečbe Vášho dieťaťa liekom Libmeldy. Kartičku si pozorne prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú na nej uvedené.
- Pohotovostnú kartičku pacienta majte vždy pri sebe a vždy ju ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestře, keď ich s dieťaťom navštívite alebo ak dieťa ide do nemocnice.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Libmeldy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa vášmu dieťaťu podá liek Libmeldy
3. Ako sa liek Libmeldy pripravuje a podáva
4. Možné vedľajšie účinky
 - Vedľajšie účinky lieku na kondicionáciu
 - Vedľajšie účinky lieku Libmeldy
5. Ako uchovávať liek Libmeldy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Libmeldy a na čo sa používa

Čo je liek Libmeldy

Libmeldy je typ lieku nazývaného **génová terapia**. Je vyrobený špeciálne pre Vaše dieťa z kostnej drene alebo krvných buniek Vášho dieťaťa.

Na čo sa liek Libmeldy používa

Liek Libmeldy sa používa na liečenie závažného ochorenia nazývaného metachromatická leukodystrofia (MLD):

- u detí s „neskoro infantilnou“ alebo „včasne juvenilnou“ formou ochorenia, u ktorých sa ešte nerozvinuli žiadne prejavy ani príznaky,
- u detí s „včasne juvenilnou“ formou ochorenia, u ktorých sa začali rozvíjať príznaky, ale tieto príznaky sa ešte prudko nezhoršujú.

Ľudia s MLD majú génovú poruchu, ktorá spôsobuje, že sa neprodukuje enzým nazývaný arylsulfatáza A (ARSA). To vedie k hromadeniu látok nazývaných *sulfatidy* v mozgu a nervovom systéme, čo spôsobuje poškodenie nervového systému a postupnú stratu fyzických schopností a neskôr duševných schopností, ktorá nakoniec vedie k smrti.

Akým spôsobom liek Libmeldy účinkuje?

Bunky nazývané *kmeňové bunky* sa odoberajú z kostnej drene alebo krvných buniek Vášho dieťaťa. Potom sa v laboratóriu modifikujú tak, že sa do nich vkladá funkčný gén na produkciu ARSA. Keď sa Vášmu dieťaťu podá liek Libmeldy, ktorý sa skladá z týchto upravených buniek, bunky začnú vytvárať enzým ARSA, ktorý rozkladá sulfatidy v nervových bunkách a iných bunkách tela Vášho dieťaťa. Očakáva sa, že to spomalí progresiu ochorenia a zlepši kvalitu života Vášho dieťaťa.

Liek Libmeldy sa podáva kvapkaním (*infúziou*) do žily (*intravenózne*). Viac informácií o tom, čo sa deje pred liečbou a počas liečby, pozri časť 3, *Ako sa podáva liek Libmeldy*.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako liek Libmeldy účinkuje alebo prečo bol tento liek predpísaný Vášmu dieťaťu, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako sa Vášmu dieťaťu podá liek Libmeldy

Vášmu dieťaťu sa nesmie podať liek Libmeldy:

- ak je alergické na niektorú zložku tohto lieku (zložky sú uvedené v časti 6), ak si myslíte, že Vaše dieťa môže byť alergické, požiadajte o radu lekára,
- ak Vaše dieťa v minulosti podstúpilo génovú terapiu pripravenú z jeho krvných kmeňových buniek,
- ak je Vaše dieťa alergické na ktorúkoľvek zo zložiek liekov, ktoré sa mu podávajú pred liečbou liekom Libmeldy, alebo ak Váš lekár predpokladá, že by Vaše dieťa mohlo mať po podaní ktorejkoľvek zložky týchto liekov neprijateľné vedľajšie účinky (pozri časť 3).

Upozornenia a opatrenia

- Informácie o bunkových liekoch, ako je Libmeldy, sa musia v nemocnici uchovávať 30 rokov. O Vašom dieťati bude medzi informáciami vedené jeho meno a číslo šarže lieku Libmeldy, ktorý dostávalo.
- Liek Libmeldy je pripravený z vlastných kmeňových buniek Vášho dieťaťa a smie sa podať len Vášmu dieťaťu.

Pred liečbou liekom Libmeldy

- Pred rozhodnutím o použití lieku Libmeldy sa uskutoční vyhodnotenie Vášho dieťaťa lekárom, aby sa potvrdilo, že má MLD, a posúdia sa príznaky a účinky jeho ochorenia. Vaše dieťa nemusí v čase prvého vyhodnotenia vykazovať žiadne fyzické prejavy choroby. Ak ochorenie MLD Vášho dieťaťa pred začatím liečby pokročilo a zhoršilo sa, jeho lekár môže zistiť, že choroba dosiahla „rýchlo progresívnu fázu“. Ak sa tak stane, Vaše dieťa nemusí mať prínos z tejto liečby a lekár Vášho dieťaťa sa môže rozhodnúť, že liek Libmeldy sa nebude podávať.
- Vášmu dieťaťu môžu byť podávané lieky známe ako **mobilizačný liek a liek na kondicionáciu** (ďalšie informácie o týchto liekoch vrátane možných vedľajších účinkov, pozri časti 3 a 4).
- Centrálny venózný katéter je tenká hadička, ktorú zavádza lekár do veľkej žily, aby sa dostal do krvného obehu dieťaťa. Rizikom týchto vedení sú infekcie a tvorba krvných zrazenín. Lekár a zdravotné sestry budú sledovať, či Vaše dieťa nemá komplikácie spojené s centrálnym venóznym katétrom.
- Pred podaním dieťaťu sa liek Libmeldy testuje, či neobsahuje infekčné mikróby. Existuje malé riziko infekcie. Lekári a zdravotné sestry Vášho dieťaťa budú počas celej infúzie sledovať prejavy infekcie u dieťaťa a v prípade potreby mu poskytnú liečbu.

- Lekár vyšetří štítnu žľazu Vášho dieťaťa. Štítna žľaza sa nachádza v krku a vytvára hormóny, ktoré sú dôležité pre normálne fungovanie tela. V prípade potreby sa bude sledovať aj po liečbe.

Po liečbe liekom Libmeldy

- Po liečbe môžu Vaše dieťa požiadať, aby sa prihlásilo do **následnej štúdie** až na 15 rokov, aby sa lepšie pochopili dlhodobé účinky lieku Libmeldy.
- Ak Vaše dieťa bude počas prvých 3 mesiacov po podaní lieku Libmeldy potrebovať transfúziu krvi, výrobky z krvi musia byť ožarované. To znamená, že sa zredukuje počet bielych krviniek, nazývaných lymfocyty, aby sa minimalizovalo riziko reakcie na transfúziu. Lekár bude sledovať Vaše dieťa, či sa nevyskytne žiadna reakcia na transfúziu krvi.
- Počet krvných buniek Vášho dieťaťa bude po liečbe liekom Libmeldy určitý čas nízky. To ovplyvní počet krvných buniek, ktoré bojujú proti infekciám, nazývaných neutrofilmi, ktorý je možné zistiť jednoduchým krvným testom. Ak je počet neutrofilov Vášho dieťaťa stále nízky aj po 60 dňoch, môže sa to nazývať „zlyhanie uchytenia“. V takom prípade sa lekár Vášho dieťaťa môže rozhodnúť vrátiť predtým odobraté záchranné bunky Vášmu dieťaťu (pozri časť 3). V záchranných bunkách nie je pridaný funkčný gén ARSA a nebudú produkovať enzým ARSA.
- Po podaní lieku na kondicionáciu môže mať Vaše dieťa v krvi nízky počet trombocytov. To znamená, že krv vášho dieťaťa sa nemusí normálne zrážať a Vaše dieťa môže byť po liečbe náchylné na krvácanie. Lekár bude sledovať počet trombocytov vášho dieťaťa pomocou jednoduchých krvných testov a v prípade potreby poskytne vášmu dieťaťu liečbu. Môže to zahŕňať transfúziu trombocytov, aby sa zvýšil ich počet.
- Môže sa vyskytnúť metabolická acidóza. Je to stav, keď stúpa hladina kyseliny v krvi. Môže to mať veľa rôznych dôvodov a tento stav je bežnejší u pacientov s MLD. Medzi príznaky metabolickej acidózy patrí dýchavičnosť, rýchle dýchanie, nevoľnosť (nutkanie na vracanie) a vracanie. Lekár bude sledovať Vaše dieťa, či sa nevyskytnú prejavy a príznaky metabolickej acidózy.
- Vloženie nového génu do kmeňových buniek by teoreticky mohlo spôsobiť rakovinu krvi (leukémia a lymfóm). Po liečbe bude lekár sledovať Vaše dieťa, či sa nevyskytnú žiadne prejavy leukémie alebo lymfómu.
- Počas klinických štúdií sa u niektorých pacientov vytvorili protilátky proti enzýmu ARSA, ktoré sa nazývajú protilátky anti-ARSA (pozri vedľajšie účinky lieku Libmeldy v časti 4). Protilátky ustúpili samé alebo po liečbe upravenými liekmi. Lekár vášho dieťaťa bude sledovať protilátky anti-ARSA u dieťaťa a v prípade potreby mu poskytne liečbu.
- Po podaní lieku Libmeldy bude Vaše dieťa sledované pomocou pravidelných krvných testov. Bude to zahŕňať meranie obsahu protilátok známych ako imunoglobulíny v krvi. Ak bude hladina nízka, Vaše dieťa môže potrebovať substitučnú liečbu imunoglobulínmi. Lekár vášho dieťaťa to s vami v prípade potreby prediskutuje.
- Liek Libmeldy sa pripravuje z častí vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), ktoré boli zmenené tak, aby nemohli spôsobiť infekciu. Zmenený vírus sa používa na vloženie génu ARSA do kmeňových buniek dieťaťa. Aj keď tento liek neohrozí Vaše dieťa infekciou HIV, prítomnosť lieku Libmeldy v krvi však môže spôsobiť falošne pozitívny výsledok testu HIV pri niektorých komerčných testoch (nazývaných testy založené na PCR), ktoré rozoznávajú časť vírusu HIV používanú na prípravu lieku Libmeldy. Ak sa u vášho dieťaťa po liečbe liekom Libmeldy vyskytne pozitívny test HIV, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa.

- Po liečbe liekom Libmeldy nebude Vaše dieťa môcť darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky. Je to preto, lebo liek Libmeldy je prípravok génovej terapie.

Predtým, ako sa vášmu dieťaťu podá liek Libmeldy, lekár:

- vyšetří dieťaťu pľúca, srdce, obličky, pečeň a tiež krvný tlak,
- bude hľadať prejavy infekcie, každá infekcia sa bude liečiť skôr, ako sa vášmu dieťaťu podá liek Libmeldy,
- vykoná testy na hepatitídu B, hepatitídu C, ľudský lymfotropný vírus T-buniek (HTLV), HIV a mykoplazmu,
- skontroluje, či bolo Vaše dieťa očkované v predchádzajúcich 6 týždňoch alebo či sa plánuje očkovanie v nasledujúcich mesiacoch.

Ak sa liečba liekom Libmeldy nedá dokončiť

Pred podávaním lieku Libmeldy bude Vaše dieťa užívať liek na kondicionáciu na odstránenie buniek z kostnej drene.

Ak sa liek Libmeldy nemôže podať po tom, ako Vaše dieťa dostalo liek na kondicionáciu, alebo ak sa modifikované kmeňové bunky nezachytia (*neuchytia*) v tele vášho dieťaťa, lekár môže rozhodnúť o vrátení predtým odobratých záchranných buniek dieťaťu infúziou (pozri tiež časť 3, *Ako sa podáva liek Libmeldy*). V záchranných bunkách nie je pridaný funkčný gén ARSA a nebudú produkovať enzým ARSA. Ďalšie informácie získate od lekára svojho dieťaťa.

Iné lieky a liek Libmeldy

Ak Vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, **oznámte to svojmu lekárovi.**

- Vaše dieťa nesmie užívať žiadne **lieky na infekciu HIV** najmenej jeden mesiac pred tým, ako mu budú podané mobilizačné lieky alebo mu bude odobratá vzorka kostnej drene, a najmenej 7 dní po infúzii lieku Libmeldy (pozri tiež časť 3, *Ako sa liek Libmeldy pripravuje a podáva*).
- Vaše dieťa nesmie dostávať vakcíny nazývané **živé očkovacie látky** počas 6 týždňov pred tým, ako mu bude podaný liek na kondicionáciu na prípravu liečby liekom Libmeldy, ani po ukončení liečby, kým sa imunitný systém vášho dieťaťa (obranný systém tela) zotavuje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Libmeldy nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Lieky na mobilizáciu a kondicionáciu však môžu spôsobovať závraty a únavu.

Liek Libmeldy obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje 35 – 560 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej dávke. To zodpovedá 2 – 28 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Ak Vaše dieťa predtým neprišlo do styku s DMSO (látkou používanou na konzerváciu zmrazených buniek), lekár alebo zdravotná sestra musia počas infúzie a každú hodinu 3 hodiny po jej podaní starostlivo sledovať reakciu dieťaťa.

3. Ako sa liek Libmeldy pripravuje a podáva

Liek Libmeldy sa pripravuje z vlastných kmeňových buniek vášho dieťaťa, približne 2 mesiace pred liečbou sa preto vášmu dieťaťu odoberie kostná dreň alebo krv na prípravu lieku. Kostnú dreň je možné odobrať z bedrových kostí vášho dieťaťa a krv zo žily dieťaťa. Ďalšie informácie získate od svojho lekára.

Ak sa kmeňové bunky získavajú z kostnej drene Vášho dieťaťa:

- Dieťa pred zákrokom dostane lieky na uvoľnenie a proti bolesti alebo na anestéziu. Lekár odoberie kostnú dreň vášho dieťaťa pomocou špeciálnej injekčnej striekačky.

Ak sa kmeňové bunky získavajú z krvi Vášho dieťaťa:

- Vášmu dieťaťu najskôr bude podaný liek na mobilizáciu na presun krvných kmeňových buniek z kostnej drene vášho dieťaťa do krvného obehu.
- Krvné kmeňové bunky sa potom dajú zhromaždiť prístrojom, ktorý oddeľuje zložky krvi (*aferézny prístroj*). Zhromaždenie dostatočného množstva krvných kmeňových buniek na prípravu lieku Libmeldy môže trvať dlhšie ako 1 deň.

Odobraté kmeňové bunky z kostnej drene alebo krvi sa rozdelia na:

- **záložnú vzorku**, ktorá bude zmrazená a uskladnená a podá sa vášmu dieťaťu ako náhradné kmeňové bunky, ak liek Libmeldy nebude možné podať alebo nebude fungovať (pozri časť 2, *Ak sa liečba liekom Libmeldy nedá dokončiť*),
- **liečebnú vzorku**, ktorá sa odošle na prípravu lieku Libmeldy vloženie pracovnej kópie génu ARSA do kmeňových buniek vo vzorke.

Ako sa Vášmu dieťaťu liek Libmeldy podáva

- Liek Libmeldy dostane Vaše dieťa v kvalifikovanom liečebnom stredisku a podávať ho budú lekári vyškolení v používaní tohto typu lieku.
- Lekári skontrolujú, či sú všetky infúzne vaky lieku Libmeldy identifikované ako vyrobené z vlastnej vzorky vášho dieťaťa.
- Liečba liekom Libmeldy je jednorazová. Vášmu dieťaťu sa nebude podávať znovu.

Kedy	Čo sa stane	Prečo
Približne 2 mesiace pred infúziou lieku Libmeldy	Ak sa liek Libmeldy pripravuje z krvných kmeňových buniek, bude podaný liek na mobilizáciu.	Na presun krvných kmeňových buniek z kostnej drene vášho dieťaťa do krvného obehu.
Približne 2 mesiace pred infúziou lieku Libmeldy	Odoberá sa krv alebo kostná dreň.	Na prípravu lieku Libmeldy a v prípade potreby ako náhradné bunky.
5 dní pred infúziou lieku Libmeldy	V nemocnici sa 3 – 4 dni podáva liek na kondicionáciu.	Na prípravu kostnej drene vášho dieťaťa na liečbu tak, že sa zničia bunky v kostnej dreni, aby ich bolo možné nahradiť upravenými bunkami v lieku Libmeldy.
15 až 30 minút pred infúziou lieku Libmeldy	Môže sa podať liek nazývaný antihistamín	Na podporu prevencie alergickej reakcia na infúziu.
Začiatok infúzie lieku Libmeldy	Liek Libmeldy sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily. Bude to v nemocnici a podávanie každého infúzneho vaku bude trvať asi 30 minút. Počet vakov sa mení podľa pacienta.	Na pridanie kmeňových buniek obsahujúcich gén ARSA do kostnej drene vášho dieťaťa.
Po infúzii lieku Libmeldy	Vaše dieťa zostane v nemocnici asi 4 – 12 týždňov.	Aby sa zotavilo a bolo monitorované a kontrolovalo sa, či liečba vášho dieťaťa zaberá, a poskytla sa pomoc v prípade akýchkoľvek

		vedľajších účinkov, kým lekár nie je presvedčený, že je pre Vaše dieťa bezpečné opustiť nemocnicu.
--	--	--

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky súvisia s liekom na kondicionáciu používaným na prípravu kostnej drene Vášho dieťaťa na liečbu liekom Libmeldy.

O vedľajších účinkoch lieku na kondicionáciu sa poraďte s lekárom svojho dieťaťa. Môžete si tiež prečítať písomnú informáciu pre používateľov k uvedenému lieku.

Vedľajšie účinky lieku na kondicionáciu

➔ Ak sa u Vášho dieťaťa po podaní lieku na kondicionáciu vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, **ihneď to oznámte lekárovi alebo zdravotnej sestre**. Spravidla sa vyskytujú počas prvých niekoľkých dní a niekoľkých týždňov po podaní lieku na kondicionáciu, ale môžu sa vyvinúť aj oveľa neskôr.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu bielych krviniek bez horúčky alebo s horúčkou,
- metabolická acidóza, stav, pri ktorom sú zvýšené hladiny kyselín v krvi,
- zápal a rany v ústach a na perách,
- nevoľnosť (*vracanie*),
- zväčšená pečeň,
- bolesť v pravom hornom abdomene (bruchu) pod rebrami, žltnutie očí alebo kože, rýchle priberanie hmotnosti, opuchy rúk, nôh a brucha a ťažkosti s dýchaním, môžu to byť prejavy vážneho stavu pečene nazývaného *venookluzívna choroba*,
- strata funkcie vaječníkov alebo zníženie ich funkcie.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- neobvyklé krvácanie alebo podliatiny – môžu byť spôsobené nízkym počtom trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi,
- infekcie, ktoré môžu u Vášho dieťaťa spôsobiť horúčku, zimnicu alebo potenie,
- infekcia hrudníka (*pneumónia*),
- infekcia orgánov podieľajúcich sa na vylučovaní moču (napríklad močového mechúra a močových ciest),
- nižší počet červených krviniek (*anémia*),
- prebytočná tekutina v tele,
- hromadenie tekutiny v bruchu,
- problémy so spánkom,
- bolesť hlavy,
- krvácanie z nosa,
- bolesť v ústach a hrdle,
- hnačka,
- krvácanie v tráviacom trakte,
- pocit nevoľnosti (*nauzea*),
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (transamináz a aminotransferáz) na základe krvných testov,
- svrbenie pokožky,

- bolesť chrbta,
- bolesť kostí,
- znížená produkcia moču,
- horúčka,
- pozitívny test na Aspergillus (pľúcne ochorenie spôsobené plesňami).

Vedľajšie účinky lieku Libmeldy:

Pri používaní lieku Libmeldy boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pozitívny test na protilátky proti ARSA. Protilátky sú prirodzenou obranou tela proti všetkému, čo telo považuje za cudzie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u Vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Libmeldy

Tieto informácie sú určené len pre lekárov.

Tento liek sa bude podávať v nemocnici, nemocnica je preto zodpovedná za správne uchovávanie lieku pred použitím a počas jeho používania, ako aj za jeho správnu likvidáciu.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítkoch na vonkajšom obale a infúznom vaku.

Liek nepoužívajte, ak je infúzny vak poškodený alebo presakuje.

Skladujte pri teplote nižšej ako - 130 °C najviac 6 mesiacov. Prípravok nerozmrazujte, kým nie je pripravený na použitie. Po rozmrazení uchovávajte pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) a použite v priebehu 2 hodín. Opätovne nezmrazujte.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské bunky. Nepoužitý liek alebo odpad sa musí likvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami o zaobchádzaní s materiálom pochádzajúcim z človeka.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Libmeldy obsahuje

Liečivo lieku Libmeldy pozostáva z vlastných kmeňových buniek Vášho dieťaťa, ktoré obsahujú pracovné kópie génu ARSA. Koncentrácia vo vaku je 2 – 10 × 10⁶ buniek na mililiter.

Ďalšie zložky sú roztok používaný na konzerváciu zmrazených buniek a chlorid sodný (pozri časť 2, *Liek Libmeldy obsahuje sodík*).

Ako vyzerá liek Libmeldy a obsah balenia

Liek Libmeldy je číra až mierne zakalená, bezfarebná až žltá alebo ružová disperzia buniek, ktorá sa dodáva v jednom alebo viacerých priehľadných infúzných vakoch, každý je zabalený vo vaku vnútri uzavretého kovového obalu.

Meno a dátum narodenia Vášho dieťaťa, ako aj kódované informácie identifikujúce Vaše dieťa ako pacienta, sú vytlačené na každom infúznom vaku a každom kovovom obale.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Miláno
Taliansko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Je dôležité, aby ste si pred podaním lieku Libmeldy prečítali celý obsah tohto postupu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí manipulujú s liekom Libmeldy, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranný oblek a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.
- Liek Libmeldy musí vždy zostať pri teplote < - 130 °C, kým sa obsah vaku nerozmrazí na infúziu.

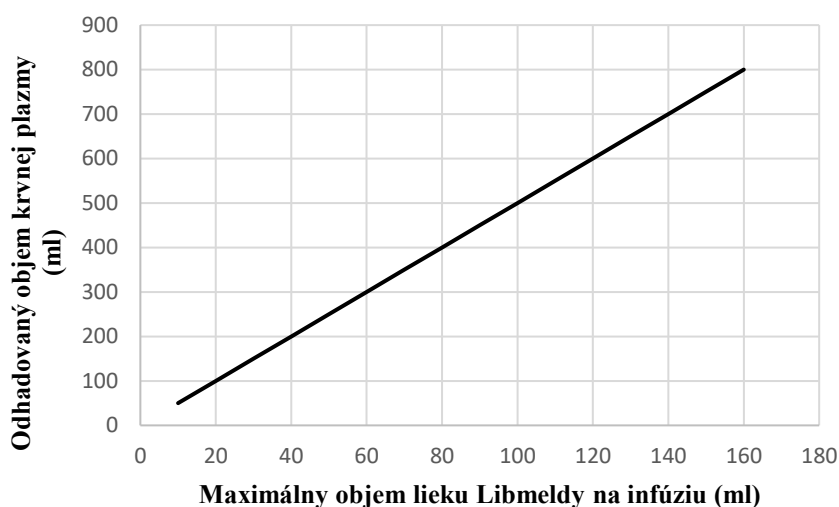
Definícia dávky, ktorá sa má podať

- Dávka, ktorá sa má podať infúziou, a počet použitých infúzných vakov, ktoré sa majú použiť, sa definujú na základe celkového počtu dodaných buniek CD34⁺ uvedených v hárku s informáciami

o šarži (t. j. „dodaná dávka“ vypočítaná na základe na hmotnosti pacienta v čase odberu buniek). V dávke lieku Libmeldy, ktorá sa má podať, sa musí brať do úvahy aj hmotnosť pacienta v čase liečby a skutočnosť, že každý použitý vak sa má podávať celý.

- Je potrebné dôkladne zvážiť objem infúzie podľa veku a hmotnosti pacienta. Ak dávka lieku Libmeldy na infúziu predstavuje viac ako jeden vak, pred infúziou sa musí zabezpečiť, aby bol objem lieku, ktorý sa má podať, v súlade s odporúčaným limitom DMSO, t. j. celkový podaný objem DMSO musí byť menej ako 1 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta. Maximálny objem lieku Libmeldy, ktorý sa má podať, má preto zostať menší ako 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.
- Nasledujúci graf slúži ako pomôcka na určenie maximálneho objemu lieku Libmeldy, ktorý je možné podať pacientovi na základe odhadovaného objemu jeho plazmy.

Usmernenie o bezpečnostnom limite DMSO: maximálny objem podávaného lieku Libmeldy má zostať < 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.



Príprava na infúziu

- Pacient môže mať viac infúzných vakov. Každý infúzný vak je dodávaný vnútri vonkajšieho vaku, ktorý je uložený v kovovej kazete.
- Vonkajší infúzný vak sa musí uchovávať vnútri kovovej kazety v parnej fáze kvapalného dusíka pri $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým nie je pripravený na rozmrazenie a infúziu.
- Zoberte do úvahy všetky infúzne vaky a pomocou priloženého hárku s informáciami o šarži skontrolujte, či žiaden infúzný vak neprekročil dátum expirácie.
- Na naplnenie hadičky pred infúziou a na prepláchnutie infúzneho vaku a hadičky po infúzii musí byť k dispozícii sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Kontrola pred rozmrazením

- Nevyberajte kovovú kazetu z kryogénneho kontajnera a nerozmrazujte liek Libmeldy, kým nie je pacient pripravený na infúziu. Načasovanie infúzie a rozmrazenia infúzných vakov obsahujúcich liek Libmeldy musí byť koordinované. Vopred skontrolujte čas infúzie a upravte čas začiatku rozmrazovania tak, aby bola liečba k dispozícii na infúziu, keď je príjemca pripravený.
- Otvorte kovovú kazetu a pred rozmrazením skontrolujte vonkajší vak a infúzný vak, či nie je porušená ich celistvosť. Ak je celistvosť infúzneho vaku porušená, postupujte podľa miestnych usmernení pre manipuláciu s odpadom z materiálu pochádzajúceho z človeka a okamžite kontaktujte spoločnosť Orchard Therapeutics.
- Pred rozmrazením lieku Libmeldy sa musí overiť, či sa totožnosť pacienta zhoduje s jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na štítkoch obalov a na priloženom hárku s informáciami o šarži. Liek Libmeldy je určený len na autológne použitie. Liek Libmeldy nerozmrazujte ani ho nepoužite na infúziu, ak sa informácie na štítku špecifickom pre pacienta na infúznom vaku nezhodujú s plánovaným pacientom.

Rozmrazovanie

- Po opatrnom vybratí z kovovej kazety rozmrazte infúzny vak v uzavretom vonkajšom vaku pri teplote 37 °C v zariadení na kontrolované rozmrazovanie, kým v infúznom vaku nebude viditeľný žiaden ľad.
- Po dokončení rozmrazovania sa vak musí ihneď vybrať z rozmrazovacieho zariadenia.
- Vonkajší vak sa musí opatrne otvoriť a potom sa vyberie infúzny vak, ktorý sa má až do infúzie uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).
- Infúzny vak jemne premasírujte, aby sa bunky znovu suspendovali. Obsah infúzneho vaku sa musí skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú zvyšné viditeľné bunkové agregáty. Malé zhluky bunkového materiálu sa musia rozptýliť jemným ručným miešaním. Vak nepretrepávajte.
- Infúzny vak sa pred infúziou nemá umývať, otáčať, nesmú sa z neho odoberať vzorky a/alebo sa nesmie resuspendovať v novom médiu.
- Liek Libmeldy sa nesmie ožiarit, pretože ožiarenie by mohlo viesť k deaktivácii prípravku.
- Ak je na liečebnú dávku pre pacienta k dispozícii viac ako jeden infúzny vak, ďalší vak sa rozmrazuje až po úplnej infúzii obsahu predchádzajúceho vaku.

Podávanie

- Liek Libmeldy sa podáva ako intravenózna infúzia cez centrálny žilový katéter podľa štandardných postupov pre prípravky bunkovej terapie kvalifikovaného liečebného strediska.
- Odporúčaná súprava na podávanie pozostáva z krvnej transfúznej súpravy vybavenej 200 µm filtrom.
- Infúzia z každého vaku sa podáva samospádom v priebehu 2 hodín po rozmrazení vrátane každého prerušenia počas infúzie, aby sa zachovala maximálna životaschopnosť prípravku.
- Maximálna rýchlosť infúzie je 5 ml/kg/h a infúzia obsahu každého vaku má trvať približne 30 minút.
- Ak je potrebných viac vakov s liekom Libmeldy ako jeden, za hodinu sa smie podať iba jeden vak s liekom.
- Pacienti, ktorí predtým neboli vystavení DMSO, sa musia pozorne sledovať. Až 3 hodiny po infúzii sa musia sledovať vitálne funkcie (krvný tlak, srdcový pulz a saturácia kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov.
- Na konci infúzie úplne vypláchnite liek Libmeldy, ktorý zostal v infúznom vaku, a prepláchnite všetky súvisiace hadičky injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo, že pacient dostane infúziou čo najviac buniek. Je potrebné dôkladne zväžiť objem infúzie podľa veku a hmotnosti pacienta.

Bezpečnostné opatrenia pri likvidácii lieku

- Liek Libmeldy obsahuje geneticky modifikované ľudské bunky. Pri likvidácii nepoužitých liekov alebo odpadového materiálu sa musia dodržiavať miestne pokyny na zaobchádzanie s materiálom pochádzajúcim z človeka.
- So všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Libmeldy (tuhý a tekutý odpad), sa musí manipulovať ako s potenciálne infekčným odpadom a materiál sa musí likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi predpismi na zaobchádzanie s materiálom pochádzajúcim z človeka.

Náhodné vystavenie

- Musí sa zabrániť náhodnému vystaveniu účinkom lieku Libmeldy. V prípade náhodného vystavenia sa musia dodržiavať miestne pokyny na zaobchádzanie s materiálmi pochádzajúcimi z človeka, ktoré môžu zahŕňať umývanie kontaminovanej pokožky a odstránenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do styku s liekom Libmeldy, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.