

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Libmeldy (atidarsagen avtotemcel) je obogatena populacija gensko spremenjenih avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične in progenitorske celice (HSPC – haematopoietic stem and progenitor cells), transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki izraža gen za humano arilsulfatazo A (ARSA).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

En vsebnik zdravila Libmeldy za posameznega bolnika vsebuje atidarsagen avtotemcel v koncentraciji, odvisni od serije, obogatene populacije gensko spremenjenih avtolognih celic CD34⁺. Zdravilo je pakirano v eni ali več infuzijskih vrečah, ki skupaj vsebujejo disperzijo 2-10 x 10⁶ celic/ml obogatene populacije viabilnih celic CD34⁺, suspendiranih v krioprezervativni raztopini. Ena infuzijska vreča vsebuje od 10 do 20 ml zdravila Libmeldy.

Kvantitativne informacije o zdravilu, vključno s številom infuzijskih vreč (glejte poglavje 6), ki jih je treba uporabiti, so navedene v dokumentu z informacijami o seriji (LIS - Lot information sheet), ki je priložen kriogeni posodi za transport.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na ml in 55 mg dimetilsulfoksida (DMSO) na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Prozorna do rahlo motna, brezbarvna do rumena ali rožnata disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Libmeldy je indicirano za zdravljenje metakromatske levkodistrofije (MLD), za katero so značilne bialelne mutacije v genu za arilsulfatazo A (ARSA), zaradi česar se zmanjša encimska aktivnost ARSA:

- pri otrocih s poznimi infantilnimi ali zgodnjimi juvenilnimi oblikami brez kliničnih pojavov bolezni;
- pri otrocih z zgodnjo juvenilno obliko z zgodnjimi kliničnimi pojavi bolezni, ki lahko še vedno neodvisno hodijo, in pred nastopom pešanja kognitivnih zmogljivosti (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Libmeldy mora v kvalificiranem zdravstvenem centru uporabljati zdravnik, ki ima izkušnje s presaditvijo hematopoetskih matičnih celic (HSCT- Haematopoietic Stem Cell Transplantation) ter je usposobljen za uporabo zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom.

Odmerjanje

Zdravilo Libmeldy je namenjeno avtologni uporabi (glejte poglavje 4.4) in se sme dajati samo enkrat.

Odmerek zdravila Libmeldy je treba določiti na podlagi bolnikove telesne mase v času infundiranja.

Zdravljenje je sestavljeno iz enega odmerka za infundiranje, ki vsebuje disperzijo viabilnih celic CD34⁺ v eni ali več infuzijskih vrečah.

Najmanjši priporočeni odmerek zdravila Libmeldy je 3×10^6 celic CD34⁺/kg telesne mase. V kliničnih študijah so bili dani odmerki do 30×10^6 celic CD34⁺/kg.

Največja količina zdravila Libmeldy, ki bo dana, mora biti vedno < 20 % ocenjene količine plazme bolnika (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi dokument z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet).

Mobilizacija periferne krvi in afereza

Avtologne celice CD34⁺ so izolirane iz mobilizirane periferne krvi. Po mobilizaciji periferne krvi se opravi eden ali več postopkov afereze.

Za izdelavo zdravila Libmeldy mora biti bolnik sposoben darovati najmanj 8×10^6 celic CD34⁺/kg, pri čemer je optimalni razpon $20\text{--}30 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg.

Najmanjšo količino celic CD34⁺ je mogoče doseči z enim ali več ciklov afereze.

Če minimalni odmerek zdravila Libmeldy 3×10^6 celic CD34⁺/kg po izdelavi zdravila ni dosežen, se lahko pri bolniku opravi dodaten protokol mobilizacije z enim ali več ciklov afereze, s čimer se pridobi več celic za dodatno izdelavo (glejte *Mobilizacija in afereza* v poglavju 5.1).

Za uporabo pri reševalnem zdravljenju je potrebna tudi rezervna zbirka celic HSPC, ki vsebuje vsaj 2×10^6 celic CD34⁺/kg, če bi bila ogrožena kakovost zdravila Libmeldy po začetku mieloablativnega kondicioniranja in pred infundiranjem zdravila Libmeldy, če primarna vsaditev ne bi bila uspešna ali če bi po zdravljenju z zdravilom Libmeldy prišlo do podaljšane aplazije kostnega mozga (glejte poglavje 4.4).

Te celice je treba pri bolniku zbrati in jih pred mieloablativnim kondicioniranjem krioprezervirati v skladu s postopki ustanove. Rezervne celice je mogoče pridobiti bodisi z aferezo mPB ali z odvzgom kostnega mozga.

Mobilizacija periferne krvi

Pri bolnikih mora biti opravljena mobilizacija celic HSPC z granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem (G-CSF - Granulocyte colony-stimulating factor) s pleriksatorjem ali brez njega, ki ji sledi afereza za pridobivanje matičnih celic CD34⁺ za izdelavo zdravila (za režim mobilizacije, ki se uporablja v kliničnih študijah, glejte poglavje 5.1).

Kondicioniranje pred zdravljenjem

Pred začetkom mieloablativnega kondicioniranja mora lečeči zdravnik potrditi, da je gensko zdravljenje z avtolognimi celicami HSPC klinično ustrezno za bolnika (glejte poglavje 4.4).

Pred infundiranjem zdravila Libmeldy je za spodbujanje učinkovite vsaditve gensko modificiranih avtolognih celic CD34⁺ potrebno mieloablativno kondicioniranje (glejte poglavje 5.1 za opis mieloablativnega režima, ki se uporablja v kliničnih študijah).

Priporočeno zdravilo za kondicioniranje je busulfan.

Mieloablativno kondicioniranje se ne sme začeti, dokler ni prejet celoten komplet infuzijskih vreč, ki tvorijo odmerek zdravila Libmeldy, in dokler ta ni shranjen v kvalificiranem centru za zdravljenje ter dokler ni potrjena razpoložljivost rezervne zbirke.

Sočasno z režimom kondicioniranja in pred zdravljenjem z zdravilom Libmeldy je priporočljivo, da bolniki v skladu z lokalnimi smernicami prejmejo profilakso za venookluzivno bolezen in povezane zaplete pri endotelijskih poškodbah, tj. trombotično mikroangiopatijo, povezano s presaditvijo, ali atipični hemolitično-uremični sindrom.

Glede na uporabljeni režim mieloablativnega kondicioniranja je treba razmisliti tudi o profilaksi za epileptične napade. Fenitoin ni priporočljiv, saj lahko poveča očistek busulfana.

Za preprečevanje in obravnavo okužb, še posebej v obdobju nevtropenije po kondicioniranju, je treba razmisliti o profilaktični in empirični uporabi protimikrobnih zdravil (bakterijskih, glivičnih, virusnih). Po reaktivaciji je priporočeno rutinsko spremljanje najpogostejših virusov v skladu z lokalnimi smernicami. Med hospitalizacijo je treba uvesti ukrepe za nadzor okužb in postopke izolacije v skladu z lokalnimi standardi.

Premedikacija

Priporočena je, da se 15-30 minut pred uporabo zdravila Libmeldy uporabi premedikacija z intravenskim klorfeniraminom (0,25 mg/kg, največji odmerek 10 mg) ali enakovrednimi zdravili, da se zmanjša možnost reakcije na infuzijo.

Posebne populacije

Starejše osebe

Zdravilo Libmeldy ni bilo preučeno pri bolnikih, starejših od 65 let.

Ledvična okvara

Zdravilo Libmeldy ni bilo preučeno pri bolnikih z ledvično okvaro. Za preverjanje ustreznosti genskega zdravljenja z avtolognimi celicami HSPC je treba pri bolnikih preveriti, ali imajo ledvično okvaro. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Jetrna okvara

Zdravilo Libmeldy ni bilo preučeno pri bolnikih z jetrno okvaro. Za preverjanje ustreznosti genskega zdravljenja z avtolognimi celicami HSPC je treba pri bolnikih preveriti, ali imajo jetrno okvaro. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Libmeldy pri bolnikih s pozno juvenilno obliko bolezni (tj. s tipičnim nastopom po dopolnjenem 7. letu starosti) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Libmeldy je namenjeno le intravenskemu infundiranju.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške celice. Zdravstveni delavci morajo zato uvesti ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice in očala), da pri ravnanju z zdravilom preprečijo morebiten prenos nalezljivih bolezni.

Za navodila glede priprave, nenamerne izpostavljenosti in odstranjevanja zdravila Libmeldy glejte poglavje 6.6.

Priprava infuzije

Pred uporabo je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na eni ali več infuzijskih vrečah z zdravilom Libmeldy in spremni dokumentaciji. Skupno število infuzijskih vreč, ki jih je treba uporabiti, mora biti potrjeno tudi z informacijami za posameznega bolnika v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet) (glejte poglavje 4.4).

Uskladiti je treba čas odtaljevanja in infundiranja zdravila Libmeldy. Čas začetka infundiranja je treba vnaprej potrditi in ga prilagoditi odtaljevanju, tako da je zdravilo Libmeldy na voljo za infundiranje, ko je bolnik pripravljen. Da se ohrani viabilnost zdravila, je priporočljivo zdravilo Libmeldy uporabiti takoj, ko je odtaljevanje končano. Dajanje je treba dokončati v 2 urah od odtalitve.

Dajanje

Zdravilo dajte kot intravensko infuzijo prek osrednjega žilnega katetra. Če je potrebna več kot ena vreča zdravila Libmeldy, smete infundirati samo eno vrečo zdravila na uro. Vsako vrečo je treba infundirati v približno 30 minutah s hitrostjo infundiranja, ki ne presega 5 ml/kg/h. Priporočeni komplet za dajanje je sestavljen iz kompleta za transfuzijo krvi, opremljenega s filtrom 200 µm (glejte poglavje 6.6).

Za podrobna navodila o pripravi, uporabi, ukrepih, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti, in odstranjevanju zdravila Libmeldy glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Predhodno gensko zdravljenje s hematopoetskimi matičnimi celicami.

Treba je upoštevati kontraindikacije pri zdravilih za mobilizacijo in mieloablativnih zdravilih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Avtologna uporaba

Zdravilo Libmeldy je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom.. Zdravilo Libmeldy se ne sme uporabiti, če se informacije na ovojnini zdravila in dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet) ne ujemajo z identiteto bolnika.

Hitro napredujoča faza bolezni

Zdravljenje z zdravilom Libmeldy je treba izvesti, preden bolezen preide v hitro napredujočo fazo. Primernost za zdravljenje z zdravilom Libmeldy mora s celotnim nevrološkim pregledom, oceno motoričnih funkcij in nevrokognitivno oceno najprej oceniti lečeči zdravnik glede na starost bolnika. Pred začetkom odvzema celic mora lečeči zdravnik preveriti, da se klinično stanje bolnika ni poslabšalo. Nato mora lečeči zdravnik pred začetkom kondicioniranja preveriti, da je gensko zdravljenje z avtoloognimi celicami HSPC še vedno klinično primerno za bolnika in da je zdravljenje z zdravilom Libmeldy še vedno indicirano.

Zdravila za mobilizacijo in zdravila za mieloablativno kondicioniranje

Pri zdravilih za mobilizacijo in zdravilih za mieloablativno kondicioniranje je treba upoštevati opozorila in previdnostne ukrepe.

Zapleti zaradi osrednjega žilnega katetra, vključno z okužbami in trombozo

V kliničnih študijah so poročali o okužbah, povezanih z uporabo osrednjih žilnih katetrov. V povezavi z osrednjimi žilnimi katetri obstaja tudi tveganje za trombozo. Pri bolnikih je treba skrbno spremljati morebitne okužbe in dogodke, povezane s katetrom.

Prenos povzročiteljev okužbe

Čeprav je zdravilo Libmeldy testirano glede sterilnosti in mikoplazme, obstaja tveganje prenosa povzročiteljev okužbe. Zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Libmeldy, morajo zato bolnike po zdravljenju spremljati glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

Vpliv na virološko testiranje

Zaradi omejenih in kratkih odsekov enakih genetskih informacij med lentivirusnim vektorjem, ki se uporablja za izdelavo zdravila Libmeldy, in virusom HIV, lahko nekateri testi na prisotnost nukleinske kisline virusa HIV (NAT) dajo lažno pozitiven rezultat. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Libmeldy, se okužbe z virusom HIV ne preverja s testi na osnovi PCR.

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Libmeldy, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev. Te informacije so navedene na opozorilni kartici za bolnika, ki jo je po zdravljenju treba dati bolniku.

Preobčutljivost in reakcije, povezane z infuzijo

Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, so lahko posledica dimetilsulfoksida (DMSO) v zdravilu Libmeldy. Bolnike, ki še niso bili izpostavljeni dimetilsulfoksidu, je treba skrbno spremljati. Pred začetkom infuzije, približno vsakih deset minut med infuzijo in vsako uro v obdobju 3 ur po infuziji je treba spremljati življenjske znake (krvni tlak, srčni utrip in nasičenost s kisikom) in morebitne simptome.

Če je potrebna več kot ena vreča zdravila Libmeldy, je treba pred infundiranjem poskrbeti, da bo količina zdravila, ki bo infundirano, združljiva s priporočeno omejitvijo dimetilsulfoksida, tj. skupna količina danega dimetilsulfoksida mora biti vedno $< 1\%$ ocenjene količine plazme pri bolniku. Največja količina zdravila Libmeldy, ki bo dana, mora biti zato vedno $< 20\%$ ocenjene količine plazme bolnika (glejte poglavje 6.6).

Prav tako velja, da smete infundirati samo eno vrečo zdravila na uro, če je potrebna več kot ena vreča zdravila Libmeldy.

Neuspela vsaditev

Kot so izmerili s štejem nevtrofilcev v periferni krvi, v kliničnih študijah ni bilo nobenih bolnikov, pri katerih vsaditev kostnega mozga ne bi uspela. Neuspela vsaditev nevtrofilcev je kratkoročno, a potencialno pomembno tveganje, opredeljeno kot neuspelo doseganje absolutnega števila nevtrofilcev, ki znaša > 500 celic/ μl , kar je povezano s tem, da do 60. dne po infundiranju zdravila Libmeldy ni dokazov o obnovi kostnega mozga (tj. hipocelularnega mozga). Če vsaditev ne uspe, je treba infundirati netrandsucirane rezervne matične celice v skladu z lokalnimi standardi (glejte poglavje 4.2).

Podaljšana citopenija

Pri bolnikih so lahko več tednov po mieloablativnem kondicioniranju in infundiranju zdravila Libmeldy prisotne hude citopenije, vključno s hudo nevtropenijo (opredeljeno kot absolutno število nevtrofilcev, ki znaša < 500 celic/ μl) in podaljšano trombocitopenijo. V kliničnih študijah so hematološko okrevanje po kondicioniranju z busulfanom običajno opazili v obdobju od štirih do petih tednov od dneva infundiranja zdravila Libmeldy. V klinični študiji s krioprezervirano (komercialno) formulacijo se je vsaditev nevtrofilcev pojavila mediana 36,5 (31 min –40 max) dni po genskem

zdravljenju. Zato je treba pri bolnikih vsaj 6 tednov po infuziji spremljati znake in simptome citopenije.

V skladu z zdravniško presojo je treba spremljati rdeče krvničke, dokler nista doseženi vsaditev teh celic in obnovitev. V skladu z zdravniško presojo in prakso ustanove je treba dati podporno transfuzijo rdečih krvničk in trombocitov. Kadar koli se pojavijo klinični simptomi anemije, je treba takoj razmisliti o določanju števila krvnih celic in drugem ustreznem testiranju.

Če citopenija po šestih do sedmih tednih kljub uporabi zdravil, ki mobilizirajo granulocite, ne izzveni, je treba infundirati netransducirane rezervne matične celice. Če kljub infuziji netransduciranih rezervnih matičnih celic citopenija ne izzveni, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Zapoznala vsaditev trombocitov

Vsaditev trombocitov je opredeljena kot prvi 3 zaporedni dnevi z vrednostmi trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$, ki so bile pridobljene ob različnih dneh po infundiranju zdravila Libmeldy, pri čemer v času 7 dni tik pred obdobjem ocenjevanja in med njim (do 60 dni po genskem zdravljenju) ni bila dana nobena transfuzija trombocitov.

V fazi kliničnega razvoja je 4/35 bolnikov (11,4 %) poročalo o zapoznani vsaditvi trombocitov (mediana: 73,5 dneva, razpon 65–109 dni), kar ni bilo povezano s povečano pojavnostjo krvavitev. Kot del standardne nege/profilakse so vsi bolniki v združenem varnostnem naboru (N = 29) prejeli podporno transfuzijo s trombociti. V skladu z zdravniško presojo je treba spremljati število trombocitov, dokler nista doseženi vsaditev teh celic in obnovitev. V skladu z zdravniško presojo in prakso ustanove je treba dati podporno transfuzijo trombocitov.

Presnovna acidoza

Pred zdravljenjem z zdravilom Libmeldy je treba hkrati s tveganji zdravila za kondicioniranje in tveganji postopka genskega zdravljenja, ki lahko prispevajo k razvoju metabolne acidoze, oceniti prisotnost ledvične tubulne acidoze. Med kondicioniranjem in dokler bolnik ni več pod presnovnim stresom, je treba spremljati kislinsko-bazno stanje. Lečeči zdravnik mora razmisliti o nadomestku natrijevega bikarbonata skupaj z morebitnim drugim potrebnim zdravljenjem in si mora prizadevati za odpravo morebitnih sočasnih neželenih učinkov, ki lahko prispevajo k presnovni acidozi.

Spremljanje ščitnice

Pri nekaterih bolnikih so v kliničnih študijah opazili prehodna povišanja tiroideo stimulirajočega hormona (TSH), prostega hormona T4 (FT4; tiroksina) in prostega hormona T3 (FT3; trijodtironina). Ob upoštevanju dejstva, da lahko motnje v delovanju ščitnice prikrije kritična bolezen ali pa jih sprožijo sočasno dana zdravila, je treba pri bolnikih pred zdravljenjem z zdravilom Libmeldy oceniti delovanje in strukturo ščitnice. Delovanje in strukturo ščitnice je treba spremljati tudi v krajšem obdobju po zdravljenju in po potrebi pozneje.

Tveganje insercijske onkogeneze

Po zdravljenju z zdravilom Libmeldy obstaja teoretično tveganje za levkemijo ali limfom. Če je pri bolniku, ki je bil zdravljen z zdravilom Libmeldy, odkrita levkemija ali limfom, je treba zbrati vzorce krvi za analizo mesta integracije.

Protitelesa proti ARSA

Med fazo kliničnega razvoja so pri 5 bolnikih poročali o protitelesih proti ARSA (AAA – anti-ARSA antibodies). Titri so bili v splošnem nizki in odpravljeni spontano ali po zdravljenju z rituksimabom (glejte poglavje 4.8). Opazili niso nobenih učinkov na izide klinične učinkovitosti ali varnosti. Priporočljivo je spremljanje AAA pred zdravljenjem, v obdobju od enega do dveh mesecev po genskem zdravljenju, nato pa pri 6 mesecih, enem letu, 3 letih, 5 letih, 7 letih, 9 letih, 12 letih in 15 letih po genskem zdravljenju.

Ob nastopu bolezni ali znatnem napredovanju bolezni je priporočljivo dodatno spremljanje AAA.

Serološko testiranje

Zdravilo Libmeldy ni bilo preučeno pri bolnikih z virusom HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV ali z okužbo z mikoplazmo.

Vse bolnike je treba pred mobilizacijo testirati na viruse HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV in mikoplazmo, da je poskrbljeno za sprejemljivost materiala celičnega vira za izdelavo zdravila Libmeldy.

Antiretrovirusna uporaba

Bolniki vsaj en mesec pred mobilizacijo ter vsaj 7 dni po infundiranju zdravila Libmeldy ne smejo jemati antiretrovirusnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Če so pri bolniku po izpostavljenosti virusu HIV/HTLV potrebna antiretrovirusna zdravila, je treba začetek zdravljenja z zdravilom Libmeldy odložiti, dokler 6 mesecev po izpostavljenosti nista opravljena test Western blot in test virusnega bremena za HIV/HTLV.

Po dajanju zdravila Libmeldy

Po infuziji je treba izvesti standardne postopke obravnave bolnika po presaditvi celic HSPC.

Za preprečevanje potencialnih poznih okužb (ki se pojavijo po več kot 100 dneh po zdravljenju), povezanih s hudo hipogamaglobulinemijo, do katere pride zaradi afereze in kondicioniranja, je treba raven imunoglobulina G vzdrževati nad vrednostjo 5 g/l.

Vse krvne preparate, ki so potrebni v prvih 3 mesecih po infundiranju zdravila Libmeldy, je treba obsevati.

Dolgoročno spremljanje

Za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Libmeldy se pričakuje, da bodo bolniki vključeni v program dolgoročnega spremljanja.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 35–560 mg natrija na odmerek, kar je enako 2 do 28 % največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zaradi vrste in narave zdravila Libmeldy ni pričakovati nobenih farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili.

Bolniki vsaj en mesec pred mobilizacijo ter vsaj 7 dni po infundiranju zdravila Libmeldy ne smejo jemati antiretrovirusnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Živa cepiva

Varnost imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Libmeldy niso preučili. Iz previdnostnih razlogov se cepljenje z živimi cepivi ne priporoča najmanj 6 tednov pred začetkom mieloablativnega kondicioniranja, med zdravljenjem z zdravilom Libmeldy in do hematološkega okrevanja po zdravljenju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ker zdravilo Libmeldy ni namenjeno uporabi pri odraslih, podatki o uporabi pri človeku med nosečnostjo ali dojenjem in študije o razmnoževanju živali niso na voljo.

V zvezi s plodnostjo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila za mieloablativno kondicioniranje. Treba je opozoriti, da mora lečeči zdravnik obvestiti starše/skrbnike bolnika o možnostih krioprezervacije spermatogonijev ali tkiva jajčnikov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Libmeldy je bila ocenjena pri 35 bolnikih z metakromatsko levkodistrofijo. Mediana časa spremljanja v združenem varnostnem naboru, ki je vključeval 29 bolnikov, zdravljenih s svežo (raziskovalno) formulacijo, je znašala 4,51 leta (razpon: od 0,64 do 8,85 leta). Trije bolniki so umrli, skupno 26 pa jih je ostalo v fazi spremljanja.

Mediana časa spremljanja pri 6 bolnikih, zdravljenih s krioprezervirano (komercialno) formulacijo, je znašala 0,87 leta (razpon: od 0,0 do 1,47 leta). Vsi so ostali v fazi spremljanja (glejte poglavje 5.1). Ker je bila populacija bolnikov majhna, neželeni učinki v spodnji preglednici ne dajejo celotnega vpogleda v vrsto in pogostost teh dogodkov.

Pred zdravljenjem z zdravilom Libmeldy so izvedeni medicinski posegi, ki sami po sebi predstavljajo tveganje, in sicer zbiranje hematopoetskih matičnih celic z mobilizacijo periferne krvi z granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem (G-CSF) s pleriksatorjem ali brez njega, ki ji sledi afereza, in mieloablativno kondicioniranje (po možnosti z busulfanom). Pri oceni varnosti zdravljenja z zdravilom Libmeldy je poleg tveganj, povezanih z genskim zdravljenjem, treba upoštevati varnostni profil in informacije o zdravilih, ki se uporabljajo za mobilizacijo periferne krvi in mieloablativno kondicioniranje.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni v skladu s klasifikacijo organov v sistemu MedDRA in po njihovi pogostnosti: Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Preglednica 1 Neželeni učinki, pripisani zdravilu Libmeldy

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema	Pozitiven test na protitelesa (protitelesa proti ARSA)	

Preglednica 2 Neželeni učinki, potencialno pripisani mieloablativnemu kondicioniranju*

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni		Okužba s citomegalovirusom, pljučnica, okužba s stafilokokom, okužba sečil, virusna okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Febrilna nevtropenija, nevtropenija	Anemija, trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje	Presnovna acidoza	Prekomerno nabiranje tekočine
Psihiatrične motnje		Nespečnost
Bolezni živčevja		Glavobol

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Epistaksa, bolečina v sapniku in žrelu
Bolezni prebavil	Stomatitis, bruhanje	Ascites, driska, krvavitev v prebavilih, navzeja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Hepatomegalija, venookluzivna bolezen jeter	Hipertransaminazemija
Bolezni kože in podkožja		Luščenje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh
Bolezni sečil		Oligurija
Motnje reprodukcije in dojk	Odpoved jajčnikov	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Pireksija
Preiskave		Zvišane vrednosti alanin aminotransferaze, zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze, pozitiven test na glavičasto plesen (<i>Aspergillus</i>)

*Na podlagi 29 bolnikov, pri katerih je bilo opravljeno mieloablativno kondicioniranje z busulfanom v naboru združenih podatkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Prisotnost protiteles proti ARSA

Testi pri petih od 35 bolnikov so bili v več obdobjih po zdravljenju pozitivni na protitelesa proti ARSA (AAA), raziskovalec pa je pri njih poročal o dogodku „Pozitivni test na protitelesa/prisotnost protiteles proti arilsulfatazi A“.

Titri protiteles so bili v splošnem nizki, stanje pa se je popravilo spontano ali po kratkem času dajanja rituksimaba.

Po zdravljenju pri nobenem od bolnikov s pozitivnimi rezultati testa AAA niso opazili negativnih učinkov pri aktivnosti ARSA v periferni krvi, podpopulacijah celic v kostnem mozgu ali aktivnosti ARSA v cerebrospinalnem likvorju.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Libmeldy, je treba redno spremljati AAA (glejte poglavje 4.4).

Mobilizacija periferne krvi in afereza

Med kliničnimi študijami so bile hematopoetske celice pridobljene bodisi z odvzemom kostnega mozga ali mobilizacijo periferne krvi. Varnostni profil odvzema kostnega mozga/afereze je bil skladen z znano varnostjo in toleranco za oba postopka ter povzetkom glavnih značilnosti zdravila pri sredstvih za mobilizacijo (G-CSF in pleriksafor).

V razponu odvzetih količin kostnega mozga niso poročali o nobenih resnih neželenih dogodkih, ki bi jih bilo potencialno mogoče pripisati odvzemu kostnega mozga (mediana količine je znašala 35,5 ml/kg; razpon: 15,1–56,4 ml/kg). V združenem varnostnem naboru (n = 29) se je pri enem bolniku pojavila bolečina v kosteh, ki je bila opredeljena kot neželeni dogodek stopnje 2 in je veljala za povezano s postopkom odvzema kostnega mozga, ne pa tudi za povezano z odvzeto količino. Poročali niso o nobenih resnih neželenih dogodkih, ki bi jih bilo mogoče potencialno pripisati mobilizaciji in aferezi; pri nobenem od bolnikov, ki so prestali mobilizacijo, se v fazi pred zdravljenjem tudi niso pojavili nobeni neželeni dogodki, ki bi jih bilo mogoče pripisati sredstvom za mobilizacijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V zvezi s prekomernim odmerjanjem zdravila Libmeldy ni nobenih podatkov iz kliničnih študij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga hematološka sredstva; oznaka ATC: A16AB21.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Libmeldy je zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje *ex vivo* gensko spremenjene avtologne hematopoetske matične in progenitorske celice (HSPC) CD34⁺. Avtologne celice HSPC CD34⁺ so zbrane iz mobilizirane periferne krvi ter transducirane z lentivirusnim vektorjem (ARSA LVV), ki v genom celice vstavi eno ali več kopij deoksiribonukleinske kisline, komplementarne humani ARSA (cDNA), tako da lahko gensko spremenjene celice izražajo funkcionalni encim ARSA. Ko so po uporabi režima mieloablativnega kondicioniranja gensko spremenjene celice dane bolniku, se te vsadijo in lahko znova naselijo hematopoetski kompartment. Podpopulacija infundiranih celic HSPC in/ali njihovih mieloidnih progenitorskih celic lahko migrira prek krvne možganske pregrade v možgane in se vsadi kot celice mikroglije ali kot perivaskularni makrofagi v osrednjem živčevju in kot endonevralni makrofagi v perifernem živčevju. Te gensko spremenjene celice lahko tvorijo in izločajo funkcionalni encim ARSA, ki ga lahko v postopku, znanem kot navzkrižna korekcija, prevzamejo sosednje celice in je uporabljen za razpad škodljivih sulfatidov ali preprečevanje njihovega nalaganja. Po uspešni in stabilni vsaditvi v bolnika je pričakovati trajne učinke zdravila.

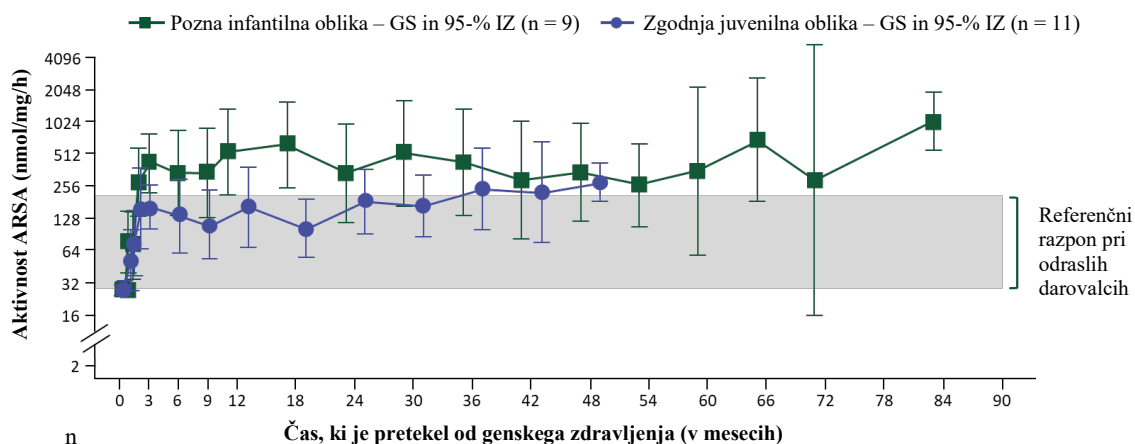
Farmakodinamični učinki

Pri vseh bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti, so od enega meseca po dajanju zdravila Libmeldy dalje opazili trajno in stabilno periferno vsaditev gensko spremenjenih celic. V celicah CD34⁺, izoliranih iz kostnega mozga, so v obdobju spremljanja opazili tudi stalno število kopij vektorja. Te biološke ugotovitve dokazujejo trajno vsaditev več celičnih linij gensko popravljenih celic, ki je ključna pri podpori dolgoročnemu tvorjenju ARSA in posledičnih dolgoročnih kliničnih koristih.

V prvem letu po zdravljenju je delež kolonij, pridobljenih iz kostnega mozga, v katerih je genom LVV (%LV⁺), v celotni zdravljeni populaciji znašal 54,8 % (razpon: od 20,0 % do 100 %, (N = 23)). Delež kolonij, pridobljenih iz kostnega mozga, v katerih je genom LVV (%LV⁺), je v 5. letu znašal 45,0 % (razpon: od 18,8 % do 90,6 % (n = 6, 4 pozne infantilne (LI – late infantile) in 2 zgodnji juvenilni (EJ- early juvenile)), kar kaže na stabilno vsaditev v zdravljeni populaciji skozi čas.

Pri vseh zdravljenih bolnikih z MLD so opazili rekonstitucijo aktivnosti ARSA v hematopoetskem sistemu, pri čemer je bila rekonstitucija ravni ARSA v mononuklearnih celicah periferne krvi progresivna, tako da so ravni v obdobju do 3. meseca po zdravljenju dosegle normalen referenčni razpon, v celotnem obdobju spremljanja pa so ostale stabilne v okviru normalnega razpona ali nad njim (glejte sliko 1).

Slika 1 Aktivnost ARSA v celicah PBMC skozi čas (geometrična sredina in interval zaupanja 95 %) glede na podvrsto bolezni (združeni nabor učinkovitosti; N = 29).



Opomba: Vrednosti < LLQ so pripisane pri LLQ. LLQ znaša 25,79 nmol/mg/h. Geometrične sredine (GS) in 95-% intervali zaupanja (IZ) so predstavljeni tam, kjer so vsaj 3 bolniki brez manjkajočih podatkov. ARSA: arilsulfataza A; IZ: interval zaupanja); GS: geometrična sredina; LLQ: spodnja meja kvanfitikacije (lower limit of quantification); celice PBMC: mononuklearne celice periferne krvi (peripheral blood mononuclear cells).

Aktivnost ARSA so izmerili tudi v cerebrospinalnem likvorju kot nadomestnem kompartmentu metabolne korekcije v možganih. Aktivnost ARSA v cerebrospinalnem likvorju se je iz nezaznavne v izhodišču do 6. meseca po zdravljenju spremenila v zaznavno pri vseh bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti, eno leto po zdravljenju pa je dosegla ravni v referenčnem razponu. Zato je osrednja rekonstitucija encimske aktivnosti ARSA v referenčnem razponu ostala stabilna.

Klinična učinkovitost

Klinična učinkovitost je temeljila na združeni analizi rezultatov 29 bolnikov z zgodnjim nastopom MLD, ki so bili zdravljeni z zdravilom Libmeldy, pripravljenim v obliki sveže (nekrioprezervirane) formulacije. Ti rezultati so bili pridobljeni pri dvajsetih (20) bolnikih, zdravljenih v registracijski študiji (študiji 201222 – odprtem, nerandomiziranem kliničnem preskušanju varnosti in učinkovitosti z enim krakom) z mediano trajanja obdobja spremljanja po zdravljenju 4,0 leta (razpon: od 0,6 do 7,5 leta) in devetih (9) bolnikih, zdravljenih v okviru 3 razširjenih programov dostopa z mediano trajanja obdobja spremljanja 1,5 leta (razpon: od 0,99 leta do 2,72 leta).

Poleg tega so spodaj povzeti začetni rezultati 9 bolnikov, zdravljenih v nadaljnji študiji s komercialno (krioprezervirano) formulacijo zdravila Libmeldy (študiji 205756).

Spekter bolezni MLD se lahko izraža v raznolikih kliničnih oblikah, ki so v glavnem odvisne od starosti ob nastopu prvih simptomov bolezni. V klinični razvoj zdravila Libmeldy so bili vključeni predsimpltomatski bolniki s pozno infantilno ali zgodnjo juvenilno obliko MLD in bolniki z zgodnjimi simptomi zgodnje juvenilne oblike z bialelnimi mutacijami v genu za ARSA, ki znižujejo encimsko aktivnost ARSA. Besedna zveza „bialelne mutacije, ki znižujejo encimsko aktivnost ARSA“ pomeni mutacije, zaradi katerih je encimska aktivnost ARSA delno ali v celoti motena, kar povzroči nalaganje sulfatidov. Te bialelne mutacije izključujejo običajne nevtralne mutacije, ki so opisane v povezavi s psevdodeficientnimi aleli ARSA.

Bolniki in značilnosti bolezni

Oblike (različice) MLD so bile med kliničnim razvojem opredeljene glede na prisotnost naslednjih meril:

- pozna infantilna oblika: starost ob nastopu simptomov pri starejših sorojcih ≤ 30 mesecev in/ali 2 ničelna (0) mutantna alela ARSA in/ali periferna nevropatija, odkrita med elektronevrografske preiskavo;
 - zgodnja juvenilna oblika: starost ob nastopu simptomov (pri bolniku ali starejšem sorojcu) znaša od 30 mesecev do obdobja pred 7 leti starosti in/ali en ničelni (0) in en rezidualni (R) mutantni alel ARSA in/ali periferna nevropatija, odkrita med elektronevrografske preiskavo.
- V zgornji opredelitvi ničelni (0) ali rezidualni (R) alel pomenita znane ali nove mutacije.

Simptomatsko stanje bolnikov je bilo opredeljeno na naslednji način:

- Predsimptomatsko: v času vključenosti v klinične študije so bili bolniki s pozno infantilno ali zgodnjo juvenilno obliko brez nevroloških okvar (simptomov, povezanih z boleznijo) ter z znaki bolezni, ki so bili odkriti z instrumentalnim ocenjevanjem, tj. med elektronevrografske preiskavo in slikanjem možganov z magnetno resonanco, ali pa so bili brez teh znakov.

Na podlagi analize izhodiščnih značilnosti predsimptomatskih bolnikov s pozno infantilno in zgodnjo juvenilno obliko, ki so bili zdravljeni v programu kliničnega razvoja, je bila opredelitev predsimptomatskega stanja dodatno izpopolnjena, da bi bile koristi zdravljenja čim večje. Ob upoštevanju rezultatov te analize je treba o zdravljenju predsimptomatskega bolnika z zdravilom Libmeldy razmisliti pri:

- bolniku s pozno infantilno obliko bolezni, pri katerem ni zapoznelega doseganja samostojnega stoječega položaja ali neodvisne hoje, ki bi bila pri nevrološki oceni povezana z nenormalnimi znaki;
- bolniku z zgodnjo juvenilno obliko bolezni, pri katerem ni nevroloških znakov ali simptomov bolezni, zaradi katerih bi bile okvarjene ali bi se poslabšale kognitivne, motorične ali vedenjske funkcije (kar je podkrepljeno z nevrološkim pregledom, oceno grobe motorike in/ali nevropsihološkimi testi, prilagojenimi starosti).

- Zgodnje simptomatsko: v času vključitve v klinične študije so zgodnje simptomatski bolniki z zgodnjo juvenilno obliko izpolnjevali naslednji 2 merili: inteligenčni kvocient (IQ) ≥ 70 in sposobnost neodvisne hoje ≥ 10 korakov.

Na podlagi analize klinično relevantnih koristi za motorične in kognitivne funkcije je bila učinkovitost dokazana le pri bolnikih, ki so bili zdravljeni pred nastopom kognitivnega poslabšanja v času, ko so lahko še neodvisno hodili.

Ob upoštevanju teh rezultatov je treba razmisliti o zdravljenju bolnika z zgodnje simptomatsko zgodnjo juvenilno obliko bolezni z zdravilom Libmeldy:

- če bolnik lahko neodvisno hodi, kar pomeni, da rezultat bolnika po lestvici GMFC-MLD znaša ≤ 1 , in
- če bolnikova kognitivna funkcija ni začela upadati, kar pomeni, da njegov IQ znaša ≥ 85 .

V času vključitve v klinične študije je bilo med 29 bolniki z zgodnjim nastopom MLD 20 predsimptomatskih, 9 pa zgodnje simptomatskih; pri 16 je bila postavljena diagnoza pozne infantilne oblike MLD, pri 13 pa diagnoza zgodnje juvenilne oblike MLD. Vsi bolniki v študiji, pri katerih je bila prisotna pozna infantilna oblika bolezni, in nekateri, pri katerih je bila prisotna zgodnja juvenilna oblika, so bili odkriti po tem, ko so se pri starejšem sorojcu pojavili simptomi ter mu je bila postavljena diagnoza MLD, zaradi česar so bili testirani tudi drugi družinski člani.

Preglednica 3 Povzetek demografskih značilnosti glede na simptomatsko stanje v času genskega zdravljenja in glede na podvrsto bolezni (združeni nabor učinkovitosti)

	Predsimptomatski bolniki		Zgodnje simptomatski bolniki	
	Podskupina s pozno infantilno obliko (N = 15)	Podskupina z zgodnjo juvenilno obliko (N = 5)	Podskupina s pozno infantilno obliko (N = 1)	Podskupina z zgodnjo juvenilno obliko (N = 8)
Spol, n (%)				
Ženski	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Moški	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Starost v času genskega zdravljenja, v mesecih				
Mediana	13,1	48,9	23,3	77,9
Najmanj	7,6	11,4	23,3	38,8
Največ	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilizacija in afereza

Med kliničnim razvojem so vsi bolniki (deset), za katere je bila sprejeta odločitev o uporabi mobilizacije periferne krvi (in ne odvzema kostnega mozga) kot materiala vira, prejeli faktor G-CSF (10–12,5 µg/kg/dan) za mobilizacijo celic CD34⁺ pred postopkom afereze. Od 3. dneva prejemanja faktorja G-CSF so bolniki enkrat dnevno začeli prejemati dodatno sredstvo za mobilizacijo pleriksafor (0,24 mg/kg, subkutano), če je bilo to klinično indicirano glede na število levkocitov in celic CD34⁺ v periferni krvi bolnika. Afereza je bila opravljena takoj, ko je število celic CD34⁺ doseglo zadostno raven v skladu s standardnimi postopki.

Če pri eni aferezi ni bilo doseženo število zbranih celic CD34⁺ za izdelavo zdravila Libmeldy in rezervni vsadek, je bil opravljen še en postopek. Pri vseh bolnikih je bilo najmanjše število celic CD34⁺ za izdelavo zdravila Libmeldy (8 x 10⁶ celic CD34⁺/kg) zbrano v enem ciklu mobilizacije in eni ali dveh aferezah.

Kondicioniranje pred zdravljenjem

Vsi bolniki so bili pred zdravljenjem z zdravilom Libmeldy sistemsko kondicionirani z busulfanom.

Trinajst bolnikov (45 %) je bilo zdravljenih z režimom submieloablativnega kondicioniranja (SMAC), ki je opredeljen kot ciljna kumulativna vrednost AUC, ki znaša 67 200 µg*h/l. Šestnajst bolnikov (55 %) je bilo zdravljenih z režimom mieloablativnega kondicioniranja (MAC), ki je opredeljen kot ciljna kumulativna vrednost AUC, ki znaša 85 000 µg*h/l.

Pri režimu kondicioniranja SMAC so bolniki prejeli skupno 14 odmerkov busulfana (glede na telesno maso bolnika) v obliki dvourne intravenske infuzije, ki je bila dana vsakih 6 ur od dneva –4 do dneva –1. Ravni busulfana v plazmi so bile spremljane z zaporednim farmakokinetičnim vzorčenjem in prilagojene s ciljnimi odmerki AUC, ki je znašal 4800 µg*h/l (razpon: od 4200 do 5600 µg*h/k), kar ustreza pričakovani skupni kumulativni vrednosti AUC 67 200 µg*h/l (razpon od 58 800 do 78 400 µg*h/l). Povprečna, kumulativna vrednost AUC pri bolnikih, pri katerih je bil uporabljen režim SMAC, je bila višja od pričakovane, a je ostala v ciljnem razponu (geometrična sredina 71 923,53 [95-% IZ: 68 751,04, 75 242,41]).

Pri režimu kondicioniranja MAC so bolniki prejeli odmerke busulfana na osnovi območja telesne površine glede na starost bolnika (80 mg/m²/odmerek, če so bili stari ≤ 1 leto; 120 mg/m²/odmerek, če so bili stari > 1 leto); skupno so prejeli 4 odmerke, ki so bili dani v obliki triurne intravenske infuzije na vsakih 20 do 24 ur od dneva -4 do dneva -1. Ravni busulfana v plazmi so bile spremljane z zaporednim farmakokinetičnim vzorčenjem in prilagojene s ciljnimi skupnimi kumulativnimi odmerki AUC, ki je znašal 85 000 µg*h/l (razpon: od 76 500 do 93 500 µg*h/l).

Pri analizah podskupin glede na režim kondicioniranja, tj. pri primerjavi podskupin bolnikov, pri katerih je bil uporabljen režim MAC, in podskupin bolnikov, pri katerih je bil uporabljen režim SMAC, ni bilo opaznih razlik v ravneh vsajenih transduciranih celic in encimski aktivnosti ARSA (v skupnem številu celic PBMC in mononuklearnih celic, pridobljenih iz kostnega mozga). Poleg tega je bilo dokazano, da sta varnostna profila obeh režimov primerljiva.

Zato je odločitev o uporabi režima MAC ali SMAC za kondicioniranje pred zdravljenjem prepuščena presoji lečečega zdravnika, ob upoštevanju kliničnih značilnosti bolnika, kot so med drugim starost, delovanje jeter, nedonošenost in trombofilija.

Med kliničnim razvojem je bila glede na prakso ustanove potrebna profilaksa z ursodeoksiholno kislino ali defibrotidom za venookluzivno bolezen in povezane zaplete pri endotelijskih poškodbah.

Dajanje zdravila Libmeldy

Vsem bolnikom (N = 29) je bilo dano zdravilo s srednjo vrednostjo (najm., najv.) odmerka celic, ki je znašala 10,81 x 10⁶ (4,2; 25,9) celic CD34⁺/kg v obliki intravenske infuzije.

Združeni rezultati učinkovitosti (N = 29)

Soprimarne opazovane spremenljivke ob koncu raziskave so bile:

- meritev grobe motorike (GMFM – Gross Motor Function Measure): izboljšanje, ki je znašalo > 10 % skupnega rezultata GMFM pri zdravljenih bolnikih v primerjavi z rezultati GMFM pri enako stari, nezdravljeni, zgodovinski kontrolni populaciji z MLD (tj. z naravoslovno študijo TIGET (NHx)), ocenjeno v 2. letu po zdravljenju (glejte preglednico 4) in
- aktivnost ARSA: pomembno (≥ 2 SD) povečanje rezidualne aktivnosti ARSA v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem, merjeno v mononuklearnih celicah periferne krvi (PBMC) v 2. letu po zdravljenju (glejte farmakodinamične učinke, sliko 1 in preglednico 5).

Pri bolnikih z zgodnjim nastopom MLD, ki so bili zdravljeni pred nastopom očitnih simptomov, se je kazal normalen motorični razvoj, stabilizacija ali zakasnitev stopnje napredovanja motorične disfunkcije, kot je merjeno po skupnem rezultatu meritve GMFM (%) (glejte preglednico 4). Pri uporabi modela ANCOVA, prilagojenega za starost v času ocene z meritvijo GMFM in zdravljenja, je srednja vrednost razlike med zdravljenimi predsptomatskimi bolniki s pozno infantilno obliko bolezni in starostno skladnimi nezdravljenimi bolniki s pozno infantilno obliko bolezni iz študije NHx znašala 71,0 % v 2. letu in 79,8 % v 3. letu. Podobno je srednja vrednost razlike med zdravljenimi predsptomatskimi bolniki z zgodnjo juvenilno obliko bolezni in starostno skladnimi nezdravljenimi bolniki z zgodnjo juvenilno obliko bolezni znašala 52,4 % v 2. letu in 74,9 % v 3. letu. Te razlike v zdravljenju so bile statistično pomembne ($p \leq 0,008$) v korist zdravila Libmeldy.

Čeprav ni bila statistično pomembna, je bila jasna razlika v skupnem rezultatu meritve GMFM opažena tudi med zdravljenimi zgodnje simptomatskimi bolniki z zgodnjo juvenilno obliko bolezni in starostno skladnimi nezdravljenimi bolniki z zgodnjo juvenilno obliko bolezni (28,7 % v 2. letu; $p = 0,350$, in 43,9 % v 3. letu; $p = 0,054$).

Preglednica 4 Skupni rezultat meritve GMFM (%) v 2. letu in 3. letu pri predsimpltomatskih in zgodnje simptomatskih bolnikih (iz podskupin s pozno infantilno in zgodnjo juvenilno obliko bolezni) v primerjavi s starostno skladnimi podatki iz naravoslovne študije (združeni nabor učinkovitosti).

	Prilagojena srednja vrednost skupnega rezultata meritve GMFM		Srednja vrednost razlike v skupnem rezultatu zdravljenja po meritvi GMFM pri zdravljenih bolnikih in starostno skladnih nezdravljenih bolnikih iz naravoslovne študije	
	Zdravljeni bolniki	Nezdravljeni bolniki iz naravoslovne študije		
Predsimpltomatski bolniki	Pozna infantilna oblika			
	2. leto*	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 % (95-% IZ: 60,4–81,7); p < 0,001
	3. leto	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 % (95-% IZ: 66,2–93,3); p < 0,001
	Zgodnja juvenilna oblika bolezni			
	2. leto*	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 % (95-% IZ: 25,1–79,6); p = 0,008
	3. leto	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 % (95-% IZ: 50,8–99,1); p < 0,001
Zgodnje simptomatski bolniki	Zgodnja juvenilna oblika bolezni			
	2. leto*	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 % (95-% IZ: –14,1–71,5); p = 0,350
	3. leto	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 % (95-% IZ: 9,2–78,5); p = 0,054

* Meritev grobe motorike dve leti po zdravljenju je bila soprimarna končna točka registracijske klinične študije. Opomba: analiza kovariance s prilagoditvijo glede na zdravljenje in starost. P-vrednosti izhajajo iz dvostranskega testa 5-odstotne hipoteze z ničelno hipotezo 10-odstotne razlike. IZ: interval zaupanja; EJ: zgodnje juvenilna oblika (early juvenile); GMFM: meritev grobe motorike (gross motor function measurement); LI: pozna infantilna oblika (late infantile); MLD: metakromatska levkodistrofija.

Poslabšanje grobe motorike je bilo pri bolnikih z zgodnjo juvenilno obliko, ki so bili v času genskega zdravljenja zgodnje simptomatski, ocenjeno od nastopa bolezni. Po štirih letih od nastopa bolezni je ocenjeni delež bolnikov, ki so preživeli ter pri katerih se je ohranila sposobnost gibanja in sedenja brez podpore (raven GMFC-MLD 5 ali višja), v zdravljeni skupini znašal 62,5 % v primerjavi s 26,3 % v nezdravljeni skupini, kar predstavlja zakasnitev napredovanja bolezni po zdravljenju z zdravilom Libmeldy.

V 2. letu po zdravljenju je bilo opaženo tudi statistično pomembno povečanje aktivnosti ARSA v celicah PBMC v primerjavi z izhodiščem pred zdravljenjem, tako pri predsimpltomatskih bolnikih (20,0-kratno povečanje; p < 0,001) kot pri zgodnje simptomatskih bolnikih (4,2-kratno povečanje; p = 0,004) (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Aktivnost ARSA, merjena v celicah PBMC (geometrična sredina) v izhodišču in v 2. letu po zdravljenju pri predsimpltomatskih in zgodnje simptomeatskih bolnikih (združeni nabor učinkovitosti).

	Geometrična sredina (%CVb) Aktivnost ARSA v celicah PBMC		Faktor povečanja od izhodišča do 2. leta*
	Izhodišče	2. leto	
Predsimpltomatski	26,923 (16,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (95-% IZ: 9,0; 44,0) p < 0,001
Zgodnje simptomeatski	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (95-% IZ: 1,6; 11,2) p = 0,004

* Razmerje prilagojenih srednjih vrednosti iz ponovljenih meritev mešanega modela podatkov na logaritemski skali, prilagojeno glede na obisk, izhodišče, izhodišče glede na interakcijo obiska, podvrsto bolezni in podvrsto bolezni glede na interakcijo obiska.

Sekundarna opazovana spremenljivka ob koncu raziskave pri združeni analizi učinkovitosti je bila meritev IQ nad 55 z nevropsihološkimi testi po zdravljenju z zdravilom Libmeldy, kar je prag za zmerno intelektualno zaostalost (po DSM-IV). Meritve inteligenčnega kvocienta/razvojnega kvocienta (IQ/DQ), tj. kognitivnih in jezikovnih sposobnosti, dopolnjujejo rezultate meritev GMFM in so dodaten dokaz, da visoke ravni vsaditve in encimske rekonstitucije vodijo do pomembnih učinkov zdravljenja na ključnih področjih simptomov pri bolnikih z MLD.

V podskupini s pozno infantilno obliko bolezni (v kateri so bili v času zdravljenja vsi bolniki razen enega predsimpltomatski) je bil kvocient IQ/DQ pri 12 od 15 ocenjenih bolnikov ves čas spremljanja precej konstanten, v normalnem razponu (rezultat IQ/DQ 100 +/- SD 15). Vsi ti bolniki razen dveh (eden predsimpltomatski in eden zgodnje simptomeatski) so pri kronoloških starostih, pri katerih so bili z nevropsihološkimi ocenami pri vseh 14 nezdravljenih bolnikih iz študije NHx vidni dokazi resnega poslabšanja kognitivnih sposobnosti (tj. IQ/DQ pod 55 in blizu 0), ostali nad pragom resne duševne prizadetosti (IQ/DQ > 55).

Od 10 preživelih bolnikov z zgodnjo juvenilno obliko bolezni je bil kvocient IQ/DQ pri vseh 4 predsimpltomatskih bolnikih in pri 4 od 6 zgodnje simptomeatskih bolnikov ves čas spremljanja normalen. V nasprotju s tem so pri 11 od 12 bolnikov iz študije NHx, ki so bili ocenjeni z nevropsihološkimi testi, odkrili dokaze resnega poslabšanja kognitivnih sposobnosti med spremljanjem.

V času analize združenih podatkov, tj. ob mediani časa spremljanja 3,035 leta po zdravljenju (razpon od 0,99 do 7,51 leta), ni umrl nobeden od 16 bolnikov v zdravljeni podskupini s pozno infantilno obliko bolezni, v kateri so bili v času zdravljenja razen enega bolnika samo predsimpltomatski bolniki (100-odstotno celokupno preživetje). Štirje predsimpltomatski bolniki s pozno infantilno obliko bolezni so živeli 6 ali več let po zdravljenju, 2 predsimpltomatska bolnika s pozno infantilno obliko pa sta živela 7 ali več let po zdravljenju. Za primerjavo je 12 od 19 (63,2 %) nezdravljenih bolnikov s pozno infantilno obliko bolezni iz študije NHx v času analize umrlo.

Pri zdravljenih in nezdravljenih skupinah z zgodnjo juvenilno obliko bolezni so ugotovili, da je celokupno preživetje primerljivo; mediana časa spremljanja je znašala 3,49 leta po zdravljenju (razpon od 0,64 do 6,55 leta). Eden od 5 (20 %) bolnikov z zgodnjo juvenilno obliko bolezni, ki je bil zdraviljen v predsimpltomatski fazi, je umrl zaradi možganske ishemične kapi, ki ni veljala za povezano z zdravilom Libmeldy. Med 8 (25,0 %) bolniki z zgodnjo juvenilno obliko bolezni, ki so bili zdraviljeni v zgodnje simptomeatski fazi, sta bili dve smrti, obe zaradi napredovanja bolezni, in tudi nista bili upoštevani kot povezani z zdravljenjem z zdravilom Libmeldy. Podobno so v času analize umrli 3 od 12 (25 %) nezdravljenih bolnikov z zgodnjo juvenilno obliko bolezni iz študije NHx.

Z analizo občutljivosti, ki je bila izvedena za ugotavljanje kliničnih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na raven koristi zdravljenja z zdravilom Libmeldy in s katerimi bi bilo mogoče optimizirati priporočeno uporabo zdravljenja, so odkrili 4 slabosti zdravljenja:

- pri enem od bolnikov s pozno infantilno obliko bolezni je med presejanjem in dajanjem zdravila Libmeldy prišlo do nastopa z boleznijo povezanih simptomov in je v času zdravljenja veljal za simptomeatskega. Napredovanje tega bolnika po zdravljenju je bilo na področju kognitivnih funkcij in motoričnega razvoja primerljivo z nezdravljenimi bolniki iz študije NHx.

- Pri treh zgodnje simptomatskih bolnikih z zgodnjo juvenilno obliko bolezni, ki so bili zdravljeni z zdravilom Libmeldy, se je pokazalo poslabšanje motoričnih in kognitivnih funkcij, primerljivo s tistim, ki so ga opazili pri nezdravljenih bolnikih iz študije NHx, napredovanje bolezni pa je pri dveh od teh treh bolnikov vodilo v smrt. Pri dveh od treh bolnikov je IQ v času zdravljenja znašal < 85 (82 in 58). Pri dveh od treh bolnikov je med ocenjevanjem pri presejanju in ocenjevanjem v izhodišču (ob uvedbi režima kondicioniranja) prišlo do poslabšanja.

Študija 205756 (krioprezervirana komercialna formulacija)

Študija 205756 je odprta študija z enim krakom za oceno krioprezervirane (komercialne) formulacije zdravila Libmeldy pri zdravljenju predsimptomatskih bolnikov s pozno infantilno obliko MLD ter predsimptomatskih in zgodnje simptomatskih bolnikov z zgodnjo juvenilno obliko MLD. Razpon odmerka celic, ki je bil uporabljen pri prvih 9 bolnikih v študiji 205756 ($10,45\text{--}30,0 \times 10^6$ celic $\text{CD34}^+/\text{kg}$), je blizu razpona, ki je bil uporabljen pri bolnikih, zdravljenih s svežo (raziskovalno) formulacijo zdravila ($4,2\text{--}25,9 \times 10^6$ celic $\text{CD34}^+/\text{kg}$).

V času prekinitve zbiranja podatkov je bilo zdravljenih 6 bolnikov (3 s pozno infantilno in 3 z zgodnjo juvenilno obliko), ki so bili v času zdravljenja vsi predsimptomatski, z mediano spremljanja po zdravljenju 0,87 leta (razpon: od 0,0 do 1,47 leta). Preliminarni podatki o učinkovitosti kažejo, da so ravni vsaditve, število kopij vektorja, aktivnost ARSA v celicah PBMC in CSF v različnih obdobjih po genskem zdravljenju v razponu, ugotovljenem z analizo združenih podatkov o bolnikih, zdravljenih s svežo formulacijo zdravila Libmeldy.

Preliminarni podatki o varnosti kažejo, da so bolniki zdravilo Libmeldy dobro prenašali. Varnostni profil, ki so ga opazovali v tej študiji s krioprezervirano formulacijo, je v smislu vrste, časa nastopa in pogostosti neželenih dogodkov, o katerih so poročali, skladen s profilom, ugotovljenim pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s svežo formulacijo.

Pediatrična populacija

Zdravilo Libmeldy so preučevali pri dojenčkih in otrocih v starostnem razponu od 7,6 meseca do 11,6 leta.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Libmeldy za podskupino pediatrične populacije s pozno juvenilno obliko metakromatske levkodistrofije (tj. bolnikov z MLD, ki so bili v času nastopa bolezni stari od 7 do manj kot 17 let) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Libmeldy je zdravilo za gensko zdravljenje, ki ga sestavljajo *ex vivo* gensko spremenjene avtologne celice. Zaradi vrste in narave zdravila Libmeldy običajne študije farmakokinetike, absorpcije, presnove in izločanja smiselno niso potrebne. Vseeno so preučili biološko porazdelitev zdravila Libmeldy; dokazana je bila porazdelitev v hematopoetska tkiva in ciljne organe za bolezen (vključno z možgani).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker pri zdravilih takšne vrste, kot je zdravilo Libmeldy, ni mogoče uporabiti standardne toksikološke ocene, običajne študije mutagenosti, karcinogenosti ter reproduktivne in razvojne toksičnosti niso bile izvedene.

Farmakologija, toksikologija in genotoksičnost zdravila Libmeldy so bile ocenjene *in vitro* in *in vivo*. Pred presaditvijo v miši in po njej je bila opravljena analiza mesta integracije (ISA – integration site analysis) mišjih LIN-negativnih celic kostnega mozga in človeških celic CD34^+ , transduciranih z ARSA LVV, ki za vstavitev v gene, povezane z rakom, ali v njihovo bližino, ni pokazala nobene obogatitve ali klonalne dominanc. Prototipni lentivirusni vektor, povezan z ARSA LVV, ni sprožil transformacije *in vitro* in je zaradi insercijske transformacije vzdrževal rast transduciranih LIN-negativnih celic kostnega mozga miši divje vrste. Pri LIN-negativnih celicah kostnega mozga miši

vrste Cdkn2a-/- (vrsti, dovzetni za raka, ki ga sproži insercijska mutageneza zaradi gama retrovirusa), ki so bile transducirane z istim prototipnim lentivirusnim vektorjem, pri presaditvi v miši divje vrste niso opazili genotoksičnega potenciala.

Pri mišjem modelu MLD so bile izvedene študije toksičnosti in onkogeneze (tumorogenosti). Odkrili niso nobenih dokazov toksičnosti zaradi prekomernega izražanja ARSA in nobene nenormalne ali maligne rasti presajenih celic ali hematopoetskih tumorjev, povezanih z integracijo ARSA LVV. Prekomerno izražanje ARSA v človeških celicah HSPC in v ARSA transgenskih miši ni oslabilo aktivacije drugih sulfataz, ki so odvisne od aktivatorja sulfataz SUMF-1, ni vplivalo na zmožnosti proliferacije in diferenciacije transduciranih celic in v ARSA transgenih miši ni sprožilo toksičnosti ali funkcijskega poslabšanja.

Pri dodatnih študijah s človeškimi celicami CD34⁺, transduciranimi z ARSA LVV in danimi mišim z imunsko pomanjkljivostjo in mieloablacijo, so dokazali, da ni nobene toksičnosti, mobilizacije vektorja in posredovane transdukcije spolnih žlez samcev.

Z molekularnim spremljanjem niso zaznali za replikacijo sposobnega lentivirusa (RCL).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Dimetilsulfoksid
Natrijev klorid
Humani albumin

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

6 mesecev.

Po odtalitvi: največ 2 uri pri sobni temperaturi (20–25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Infuzijske vreče hranite v kovinskih kasetah.

Zdravilo Libmeldy je treba shranjevati v plinasti fazi tekočega dušika (< -130 °C) in mora ostati zamrznjeno, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku. Odtaljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja po odtaljevanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-mililitrske infuzijske vreče iz etilen-vinilacetata (EVA) z dvema razpoložljivima nastavkoma za iglo, pakirana v zaščitni omot iz etilen-vinilacetata in nameščena znotraj kovinske kasete.

Zdravilo Libmeldy se iz proizvodnega obrata v skladiščne prostore centra za zdravljenje pošlje v kriogenski posodi za transport, v kateri je lahko več kovinskih kaset, namenjenih istemu bolniku. Ena kovinska kasetna vsebuje eno infuzijsko vrečo zdravila Libmeldy.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

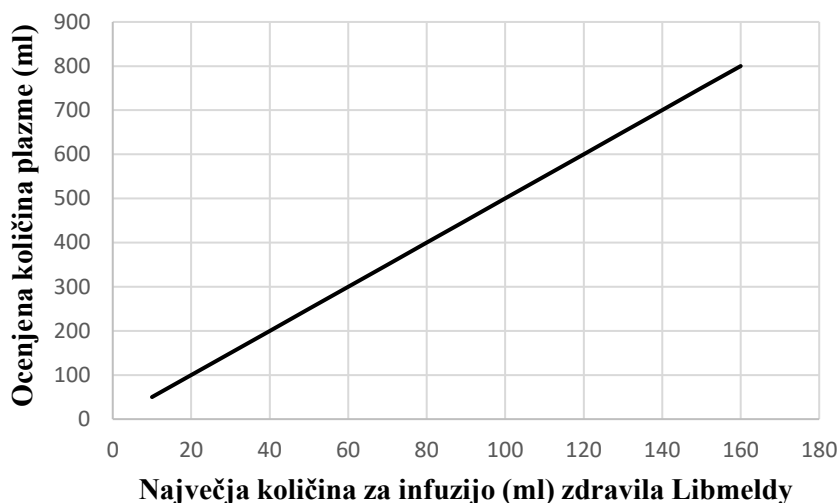
Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

- To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Libmeldy, izvesti ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).
- Zdravilo Libmeldy mora biti vedno na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler vsebina vreče ni odtaljena za infundiranje.

Opredelitev odmerka, ki bo uporabljen

- Ob upoštevanju informacij o odmerjanju iz poglavja 4.2 je treba na podlagi skupnega števila dobavljenih celic CD34^+ , ki je navedeno v dokumentu z informacijami o seriji (tj. „dobavljeni odmerek“, izračunan na podlagi telesne mase bolnika v času odvzema celic), opredeliti odmerek, ki bo infundiran, in število infuzijskih vreč, ki bodo uporabljene. Pri odmerku zdravila Libmeldy, ki bo dan, je treba upoštevati tudi telesno maso bolnika v času zdravljenja in dejstvo, da je treba vsako uporabljeno vrečo dati v celoti.
- Skrbno je treba premisliti o količini infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika. Če je odmerek zdravila Libmeldy v več kot eni vreči, je treba pred infundiranjem poskrbeti, da bo količina zdravila, ki bo infundirana, združljiva s priporočeno omejitvijo dimetilsulfoksida, tj. skupna količina danega dimetilsulfoksida mora biti vedno $< 1\%$ ocenjene količine plazme pri bolniku. Zato mora biti največja količina zdravila Libmeldy, ki bo dana, vedno $< 20\%$ ocenjene količine plazme bolnika.
- Naslednji grafikon lahko služi kot pomoč za opredeljevanje največje količine zdravila Libmeldy, ki jo je mogoče infundirati bolniku glede na ocenjeno količino plazme pri njem.

Slika 2 Smernice za varnostno omejitev DMSO: največja količina zdravila Libmeldy, ki bo dana, mora biti vedno $< 20\%$ ocenjene količine plazme bolnika.



Priprava pred uporabo

- Bolniku je lahko namenjenih več infuzijskih vreč. Vsaka infuzijska vreča je v zaščitnem omotu, ta pa v kovinski kaseti.
- Infuzijske vrečke z zaščitnim omotom je treba hraniti v kovinski kaseti v plinasti fazi tekočega dušika pri $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler ni vse pripravljeno na odtaljevanje in infundiranje.
- Preverite vse infuzijske vrečke in se v dokumentu z informacijami o seriji prepričajte, da datum izteka roka uporabnosti zdravila pri nobeni infuzijski vrečki ni potekel.

- Za pripravo cevke pred infundiranjem ter izplakovanje infuzijske vrečke in cevke po infundiranju mora biti na voljo sterilna raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Preverjanje pred odtaljevanjem

- Ne odstranjujte kovinske kasete iz kriogenske posode in ne odtaljujte zdravila Libmeldy, dokler bolnik ni pripravljen na infundiranje. Čas odtaljevanja infuzijskih vrečk, v katerih je zdravilo Libmeldy, in infundiranja je treba uskladiti. Vnaprej potrdite čas infundiranja in začetek prilagodite odtaljevanju, tako da bo zdravljenje v obliki infundiranja na voljo, ko bo bolnik pripravljen.
- Odprite kovinsko kaseto in pred odtaljevanjem preverite, ali sta zaščitni omot in infuzijska vrečka še cela. Če je infuzijska vrečka kakor koli poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za ravnanje z odpadnim materialom, pridobljenim iz človeka, in takoj stopite v stik z družbo Orchard Therapeutics.
- Pred odtaljevanjem zdravila Libmeldy je treba preveriti, ali se identiteta bolnika sklada z edinstvenimi informacijami o bolniku, ki so na oznakah na pakiranju in v spremnem dokumentu z informacijami o seriji. Zdravilo Libmeldy je namenjeno izključno avtologni uporabi. Če se informacije na oznaki, ki je na infuzijski vrečki in je specifična za bolnika, ne ujemajo s predvidenim bolnikom, zdravila Libmeldy ne odtaljujte in ne infundirajte.

Odtaljevanje

- Ko infuzijsko vrečko previdno vzamete iz kovinske kasete, jo v nadzorovani napravi za odtaljevanje odtaljujte pri 37 °C, medtem ko je še v zatesnjenem zaščitnem omotu, dokler v njej ne bo več vidnega ledu.
- Ko je odtaljevanje končano, je treba vrečko takoj odstraniti iz naprave za odtaljevanje.
- Previdno odprite zaščitni omot, da odstranite infuzijsko vrečko, ki jo je treba do infundiranja hraniti pri sobni temperaturi (20–25 °C).
- Infuzijsko vrečko nežno gnetite, da ponovno suspendirate celice. Treba je pregledati, ali infuzijska vrečka vsebuje kakršne koli preostale vidne celične skupke. Kepice celičnega materiala bi se morale z nežnim ročnim mešanjem raztopiti. Vrečke ne stresajte.
- Infuzijske vrečke pred infundiranjem ne smete spirati, obračati navzdol, vzorčiti in/ali znova suspendirati v novem mediju.
- Zdravila Libmeldy ne smete obsevati, saj bi ga to lahko deaktiviralo.
- Če je za odmerek za zdravljenje bolnika dostavljena več kot ena infuzijska vrečka, je treba naslednjo vrečko odtaliti šele, ko je vsebina prejšnje vrečke do konca infundirana.

Dajanje

- Zdravilo Libmeldy je treba dati v obliki intravenske infuzije skozi osrednji žilni kateter glede na standardne postopke, ki so v ustanovi vpeljeni pri dajanju zdravil za celično terapijo.
- Priporočeni komplet za dajanje je sestavljen iz kompleta za transfuzijo krvi, opremljenega s filtrom 200 µm.
- Da je ohranjena čim večja viabilnost zdravila, je treba vsako vrečko infundirati z gravitacijo v 2 urah po odtalitvi, kar vključuje tudi morebitne prekinitve med infundiranjem.
- Največja hitrost infundiranja znaša 5 ml/kg/h, vsebino vsake vrečke pa je treba infundirati v približno 30 minutah.
- Če je potrebna več kot ena vrečka zdravila Libmeldy, smete infundirati samo eno vrečko zdravila na uro.
- Bolnike, ki še niso bili izpostavljeni dimetilsulfoksidu, je treba skrbno spremljati. V času do 3 ur po infundiranju je treba spremljati življenjske znake (krvni tlak, srčni utrip in nasičenost s kisikom) in pojav morebitnih simptomov.
- Da poskrbite za infundiranje čim več celic v bolnika, ob koncu infundiranja izplaknite vse zdravilo Libmeldy, ki je ostalo v infuzijski vrečki in vseh povezanih cevkah, z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Skrbno je treba premisliti o količini infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

- V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Libmeldy, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

- Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Libmeldy (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1493/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred dajanjem zdravila Libmeldy na trg v posamezni državi članici se bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom z nacionalnim pristojnim organom dogovoril o vsebini in obliki izobraževalnega programa in sistema nadzorovane distribucije.

Izobraževalni program in sistem nadzorovane distribucije sta namenjena zagotavljanju informacij o varni uporabi zdravila Libmeldy.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Libmeldy trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bi lahko predpisali, izdajali in/ali uporabljali zdravilo Libmeldy, prejmejo sledeč paket izobraževalnih gradiv:

- izobraževalno gradivo za zdravnike;
- paket izobraževalnih gradiv za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- vodnik za zdravstvene delavce;
- vodnik za ravnanje z zdravilom in način dajanja zdravila za zdravstvene delavce.

• Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje bistvene elemente:

- opozorilo o tem, da obstaja teoretična možnost povezave med zdravljenjem z zdravilom Libmeldy in tveganjem za insercijsko mutagenozo, zaradi česar obstaja možnost razvoja malignosti. Pri vseh bolnikih je treba spremljati znake in simptome onkogene transformacije, levkemije ali limfoma; treba jih je poučiti o simptomih in znakih levkemije ali limfoma ter jim svetovati, da v primeru pojava kakršnih koli simptomov nemudoma poiščejo zdravniško pomoč;
- opozorilo o zapozneli vsaditvi trombocitov in smernice za njeno obravnavo;
- opozorilo o pojavu protiteles proti ARSA in smernice za njegovo obravnavo;
- opozorilo o potencialnem tveganju neuspele vsaditve in potrebi po spremljanju bolnikov;
- informacije o dolgoročni študiji MLD in o tem, kaj bo vključevala;
- priporočilo za pogovor z bolniki in/ali skrbniki o pomembnih informacijah o uporabi zdravila Libmeldy:
 - možna tveganja zdravljenja z zdravilom Libmeldy;
 - znaki kakršne koli malignosti, kot je levkemija/limfom, in ukrepi, ki jih je treba izvesti;
 - vsebina vodnika za bolnike in starše/skrbnike;
 - potreba po nošenju opozorilne kartice za bolnika in predložitvi te kartice vsakemu zdravstvenemu delavcu;
 - pomembnost rednega in dolgoročnega spremljanja;

- zagotovitev kontaktnih podatkov za poročanje o vseh domnevnih neželenih učinkih in vključitev serijske številke posameznega zdravila, ki je na opozorilni kartici za bolnika.

• **Vodnik za ravnanje z zdravilom in način dajanja zdravila za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje bistvene elemente:

- navodilo o tem, da je treba zdravilo Libmeldy dajati v usposobljenem centru za zdravljenje, v katerem imajo izkušnje s presaditvijo hematopoetskih matičnih celic (HSCT);
- navodila o previdnostnih ukrepih, ki jih je treba izvesti pred ravnanjem z zdravilom Libmeldy ali dajanjem zdravila;
- navodila za prejem in shranjevanje zdravila Libmeldy;
- navodila za preverjanje zdravila Libmeldy pred dajanjem;
- navodila za odtaljevanje zdravila Libmeldy;
- zagotovitev kontaktnih podatkov za poročanje o vseh domnevnih neželenih učinkih in vključitev serijske številke posameznega zdravila, ki je na opozorilni kartici za bolnika.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika mora vsebovati:

- navodilo za uporabo;
- vodnik za bolnike in starše/skrbnike;
- opozorilno kartico za bolnika.

• **Vodnik za bolnike in starše/skrbnike** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- opozorilo o spremljanju bolnika glede simptomov levkemije ali limfoma in navodilo, da je treba takoj vzpostaviti stik z zdravnikom specialistom, če se pojavijo kakršni koli simptomi, saj obstaja majhno tveganje za to, da se pri bolniku razvije levkemija ali limfom. Zdravnik specialist bo med rednimi letnimi kontrolnimi pregledi, ki bodo potekali po zdravljenju, preveril, ali so v krvi bolnika kakršni koli znaki levkemije ali limfoma;
 - navodilo, da mora bolnik ali njegov starš/skrbnik imeti opozorilno kartico za bolnika pri sebi, tako da bodo vsi ležeči zdravstveni delavci opozorjeni na dejstvo, da je bil otrok zdravljen z zdravilom Libmeldy;
 - navodilo o pomembnosti rednega spremljanja in poročanja o kakršnih koli simptomih ali pomislekih zdravniku specialistu, ki zdravi otroka;
 - informacije o dolgoročni študiji MLD in njenem namenu;
 - zagotovitev kontaktnih podatkov za poročanje o kakršnih koli neželenih učinkih ali simptomih pri bolniku ter o tem, kaj pomeni zdravilo, pri katerem se izvaja dodatno spremljanje varnosti (▼).
- **Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
- izjavo, da je bil bolnik zdravljen z zdravilom Libmeldy, skupaj s serijsko številko zdravila in datumom zdravljenja, da je zagotovljena sledljivost v skladu s smernicami o spremljanju varnosti in učinkovitosti ter upravljanju tveganja pri zdravilih za napredno zdravljenje (EMA/149995/2008);
 - kontaktne podatke lečečega zdravnika;
 - informacije o možnosti, da so določeni komercialni testi za HIV zaradi zdravila Libmeldy lažno pozitivni;
 - izjavo, da je bil bolnik zdravljen z genskim zdravljenjem in da ne sme darovati krvi, organov, tkiva ali celic;
 - podrobnosti o poročanju o neželenih učinkih in o tem, da se za zdravilo Libmeldy izvaja dodatno spremljanje varnosti ▼;
 - kontaktne podatke, prek katerih lahko zdravstveni delavec pridobi dodatne informacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Libmeldy trži, vzpostavljen sistem nadzorovane distribucije zdravila, ki je obsežnejši od

nadzora, zagotovljenega z rednimi ukrepi za zmanjševanje tveganja. Pred predpisovanjem, proizvodnjo, izdajanjem in uporabo zdravila je treba izpolniti naslednje zahteve: zdravilo Libmeldy bo na voljo le v centrih za zdravljenje, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom usposobil za zagotavljanje sledljivosti celic bolnika in izdelanega zdravila med bolnišnico, v kateri poteka zdravljenje, in proizvodnim obratom; izbira centrov za zdravljenje bo potekala v sodelovanju z nacionalnimi zdravstvenimi organi, kot bo primerno; zdravstveni delavci bodo v okviru usposabljanja za center deležni izobraževanja o gradivu za zdravnike.

•Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Za dodatno določanje značilnosti dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila Libmeldy pri otrocih s pozno infantilno ali zgodnjo juvenilno obliko MLD bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi podatkov iz registra v skladu z dogovorjenim protokolom izvedel prospektivno študijo in predložil njene rezultate.</p>	<p>Vmesni rezultati bodo predloženi v skladu z načrtom za obvladovanje tveganj (RMP).</p> <p>Končno poročilo o študiji:</p> <p>marec 2046</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KOVINSKA KASETA

1. IME ZDRAVILA

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
atidarsagen avtotemcel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Obogatena populacija avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične in progenitorske celice (HSPC), transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki izraža gen za humano arilsulfatazo A (ARSA). To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dimetilsulfoksid, humani albumin in natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

10–20 ml

Za podatke o številu infuzijskih vrečk in celic CD34⁺ na vrečko za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologo uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Rok uporabe po odtaljevanju: 2 uri pri sobni temperaturi (20–25 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Infuzijsko vrečko hranite v kovinski kaseti, dokler ni vse pripravljeno za odtaljevanje in dajanje. Dokler zdravilo ni odtaljeno, ne odprite zaščitnega omota. Ko je zdravilo odtaljeno, ga ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom, pridobljenim iz človeka.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/20/1493/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
DIN:
COI ID:
Serija:
ID infuzijske vreče:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ZAŠČITNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
atidarsagen avtotemcel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Obogatena populacija avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične in progenitorske celice (HSPC), transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki izraža gen za humano arilsulfatazo A (ARSA). To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dimetilsulfoksid, humani albumin in natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

10–20 ml

Za podatke o številu infuzijskih vreč in celic CD34⁺ na vrečo za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Rok uporabe po oddaljevanju: 2 uri pri sobni temperaturi (20–25 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno (< -130 °C). Infuzijsko vrečo hranite v kovinski kaseti, dokler ni vse pripravljeno za odtaljevanje in dajanje. Dokler zdravilo ni odtaljeno, ne odprite zaščitnega omota. Ko je zdravilo odtaljeno, ga ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom, pridobljenim iz človeka.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/20/1493/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
DIN:
COI ID:
Serija:
ID infuzijske vreče:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
atidarsagen avtotemcel
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
DIN:
COI ID:
Serija:
ID infuzijske vreče:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10–20 ml disperzije celic na vrečo.

Za podatke o številu infuzijskih vrek in celic CD34⁺ na vrečko za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

PODATKI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI, KI JE PRILOŽEN VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA

1. IME ZDRAVILA

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Obogatena populacija avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje hematopoetske matične in progenitorske celice (HSPC), transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki izraža gen za humano arilsulfatazo A (ARSA).

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT, IN ODMEREK ZDRAVILA

INFORMACIJE O DOBAVLJENI(-H) SERIJI (-AH)

V pošiljko so vključene naslednje serije:

Številka serije	ID vrečke	Količina disperzije za infundiranje (ml)	Jakost (x 10 ⁶ celic/ml)	Skupaj celic CD34 ⁺ (x 10 ⁶)	Datum izteka roka uporabnosti zdravila (DD-MMM-LLLL)

Skupno število vrek:

Skupno število celic CD34⁺ (x 10⁶):

Dobavljeni odmerek (izračunan na podlagi telesne mase bolnika v času odvzema celic) znaša: _____ × 10⁶ celic CD34⁺/kg.

Najmanjši priporočeni odmerek zdravila Libmeldy, ki bo uporabljen, znaša 3 × 10⁶ celic CD34⁺/kg. V kliničnih študijah so bili dani odmerki do 30 × 10⁶ celic CD34⁺/kg.

Odmerek, ki bo infundiran, mora opredeliti lečeči zdravnik na podlagi skupnega števila dobavljenih celic CD34⁺, telesne mase bolnika v času zdravljenja in dejstva, da je treba vsebino vseh uporabljenih vreck porabiti v celoti.

Če je potrebna več kot ena vrečka zdravila Libmeldy, je treba pred infundiranjem poskrbeti, da bo količina zdravila, ki bo infundirano, združljiva s priporočeno **omejitvijo dimetilsulfoksida**, tj. skupna količina danega dimetilsulfoksida mora biti vedno < 1 % ocenjene količine plazme pri bolniku. Največja količina zdravila Libmeldy, ki bo dana, mora biti zato vedno < 20 % ocenjene količine plazme bolnika.

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

TA DOKUMENT SHRANITE IN GA IMEJTE PRI ROKI MED PRIPRAVO ZDRAVILA LIBMELDY ZA DAJANJE.

Samo za avtologno uporabo.

6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN UPORABO

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Infuzijsko vrečko hranite v kovinski kaseti, dokler ni vse pripravljeno za odtaljevanje in dajanje. Dokler zdravilo ni odtaljeno, ne odprite zaščitnega omota. Ko je zdravilo odtaljeno, ga ne zamrzujte ponovno.

Rok uporabnosti: 6 mesecev pri $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Rok uporabnosti po odtaljevanju: 2 uri pri sobni temperaturi ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA IN DRUGE INFORMACIJE, SPECIFIČNE ZA SERIJO

Informacije so predstavljene v zgornji preglednici 3.

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom, pridobljenim iz človeka.

9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

SEC:

Ime:

Priimek:

Datum rojstva bolnika:

Telesna masa ob prvem odzvenu (kg):

DIN:

COI ID:

Informacije, povezane s številko serije in ID infuzijske vreče, so navedene v preglednici v zgornjem poglavju 3.

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

11. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET
--

EU/1/20/1493/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za bolnika ali skrbnika

Libmeldy 2–10 x 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje atidarsagen avtotemcel

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko prispevate k temu tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden otrok prejme zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Otrokov zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Natančno preberite in upoštevajte navodila na kartici.
- Opozorilno kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri, kadar ju otrok obiše ali gre v bolnišnico.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Libmeldy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel zdravilo Libmeldy
3. Način dajanja zdravila Libmeldy
4. Možni neželeni učinki
Neželeni učinki zdravila za kondicioniranje
Neželeni učinki zdravila Libmeldy
5. Shranjevanje zdravila Libmeldy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Libmeldy in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Libmeldy

Zdravilo Libmeldy je vrsta zdravila za zdravljenje, ki se imenuje **gensko zdravljenje**. Izdelano je posebej za vašega otroka, iz njegovih lastnih krvnih celic.

Za kaj se zdravilo Libmeldy uporablja

Zdravilo Libmeldy se uporablja za zdravljenje resne bolezni, imenovane metakromatska levkodistrofija (MLD):

- pri otrocih s „pozno infantilno“ ali „zgodnjo juvenilno“ obliko bolezni, pri katerih se še niso pojavili nobeni znaki ali simptomi;
- pri otrocih z „zgodnjo juvenilno“ obliko bolezni, pri katerih so se začeli pojavljati simptomi, ki pa se še ne poslabšujejo hitro.

Pri ljudeh, ki jih je prizadela bolezen MLD, je okvarjen gen za tvorjenje encima, imenovanega arilsulfataza A (ARSA). Zato se v možganih in živčevju nalagajo snovi, imenovane *sulfatidi*, ki povzročajo poškodbe živčevja in napredujočo izgubo telesnih, pozneje pa tudi duševnih sposobnosti, in na koncu povzročijo smrt.

Kako zdravilo Libmeldy deluje?

Iz krvi vašega otroka so zbrane celice, ki se imenujejo matične celice. Te so nato v laboratoriju spremenjene tako, da je vstavljen delujoč gen za tvorjenje ARSA. Ko bo otroku dano zdravilo Libmeldy, ki je izdelano iz teh spremenjenih celic, bodo celice začele tvoriti ARSA, zaradi česar bodo sulfatidi v živčnih in drugih celicah otrokovega telesa razpadli. Po pričakovanjih bo s tem upočasnjeno napredovanje bolezni, kakovost življenja vašega otroka pa bo izboljšana.

Zdravilo Libmeldy se daje s kapljanjem (*infuzijo*) v žilo (*intravenozno*). Za več informacij o tem, kaj se dogaja pred zdravljenjem in med njim, glejte poglavje 3, *Način dajanja zdravila Libmeldy*.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Libmeldy, ali o tem, zakaj je bilo predpisano vašemu otroku, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel zdravilo Libmeldy

Vaš otrok ne sme prejeti zdravila Libmeldy:

- če je alergičen na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da je vaš otrok morda alergičen, za nasvet prosite zdravnika;
- če je v preteklosti že prejel gensko zdravljenje z zdravilom, izdelanim iz njegovih krvnih matičnih celic;
- če je alergičen na katero koli sestavino v zdravilih, ki jih bo prejel pred zdravljenjem z zdravilom Libmeldy, ali če njegov zdravnik meni, da bi se pri njem zaradi tega zdravljenja pojavili kakršni koli nesprejemljivi neželeni učinki (glejte poglavje 3).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden otrok prejme zdravilo Libmeldy, se posvetujte z zdravnikom.

- Informacije o zdravilih na osnovi celic, kot je zdravilo Libmeldy, je treba v bolnišnici hraniti 30 let. Informacije o vašem otroku, ki bodo shranjene, bodo njegovo ime in priimek ter številka serije zdravila Libmeldy, ki ga je otrok prejel.
- Zdravilo Libmeldy je izdelano iz otrokovih lastnih matičnih celic in ga je dovoljeno dati samo vašemu otroku.

Pred zdravljenjem z zdravilom Libmeldy

- Pred odločitvijo za uporabo zdravila Libmeldy bo zdravnik ocenil vašega otroka, da bo potrdil prisotnost MLD pri njem ter ocenil simptome in učinke bolezni. V času začetnega ocenjevanja otrok morda ne bo kazal nobenih telesnih znakov bolezni. Če je bolezen MLD pri otroku pred začetkom zdravljenja napredovala in se poslabšala, njegov zdravnik lahko opredeli, da je bolezen pri njem dosegla „hitro napredujočo fazo“. Če se to zgodi, zdravljenje otroku morda ne bo koristilo in otrokov zdravnik se lahko odloči, da mu zdravila Libmeldy ne bo dal.
- Otroku lahko dobi zdravila, kakršno je **zdravilo za mobilizacijo** in **zdravilo za kondicioniranje** (za več informacij o teh zdravilih, vključno z možnimi neželenimi učinki, glejte poglavji 3 in 4).
- Osrednji žilni katetri so tanke, upogljive cevke, ki jih zdravnik za dostop do otrokovega krvnega obtoka vstavi v veliko veno. Pri teh cevkah obstaja tveganje okužb in tvorjenja krvnih strdkov. Da bi odkrili morebitne zaplete zaradi osrednjega žilnega katetra, bodo zdravnik in medicinske sestre otroka spremljali.

- Zdravilo Libmeldy je pred dajanjem otroku testirano na prisotnost nalezljivih mikrobov. Obstaja majhno tveganje okužbe. Otrokov zdravnik in medicinske sestre bodo ves čas infundiranja spremljali otroka glede znakov okužbe in ga po potrebi zdravili.
- Zdravnik bo preveril otrokovo ščitnico. Ščitnica je žleza v vratu, ki tvori hormone, pomembne za normalno delovanje telesa. Po potrebi jo bo zdravnik spremljal tudi po zdravljenju.

Po zdravljenju z zdravilom Libmeldy

- Za boljše razumevanje dolgoročnih učinkov zdravila Libmeldy lahko vašega otroka po zdravljenju zaprosijo za vpis v **študijo spremljanja**, ki bo trajala do 15 let.
- Če bi vaš otrok v prvih 3 mesecih po prejetju zdravila Libmeldy potreboval transfuzijo krvi, je treba krvne pripravke opazovati. To pomeni, da bo zaradi zmanjševanja tveganja reakcije na transfuzijo zmanjšano število levkocitov, imenovanih limfociti. Zdravnik bo spremljal otroka glede morebitne reakcije na transfuzijo krvi.
- V določenem obdobju po zdravljenju z zdravilom Libmeldy bodo ravni otrokovih krvnih celic nizke. To vpliva na krvne celice, imenovane nevtrofilci, ki se borijo proti okužbam in jih je mogoče izmeriti s preprostim krvnim testom. Če so nevtrofilci pri vašem otroku po 60 dneh še vedno nizki, gre lahko za pojav, imenovan „neuspela vsaditev“. V takem primeru se lahko otrokov zdravnik odloči, da bo predhodno zbrane reševalne celice vrnil otroku (glejte poglavje 3). V reševalne celice ni dodan delujoč gen za ARSA in takšne celice ne bodo tvorile encima ARSA.
- Po prejetju zdravila za kondicioniranje se lahko zgodi, da bo število trombocitov v otrokovi krvi nizko. To pomeni, da se otrokova kri ne bo mogla normalno strjevati in bo otrok nekaj časa po zdravljenju nagnjen h krvavitvam. Zdravnik bo s preprostimi krvnimi testi spremljal število trombocitov pri otroku in otroka po potrebi zdravil. V to je lahko vključena transfuzija trombocitov za pomoč pri povečanju števila trombocitov.
- Pojavi se lahko presnovna acidoza. Gre za stanje, v katerem raven kisline v krvi naraste. Za to lahko obstaja vrsta različnih vzrokov, stanje pa je pogostejše pri bolnikih z MLD. Simptomi presnovne acidoze vključujejo občutek težkega dihanja, hitro dihanje, navzejo (siljenje na bruhanje) in bruhanje. Zdravnik bo spremljal otroka glede znakov in simptomov presnovne acidoze.
- Zaradi vstavljanja novega gena v matične celice se teoretično lahko pojavijo krvni raki (levkemija in limfom). Po zdravljenju bo zdravnik spremljal otroka glede morebitnih znakov levkemije ali limfoma.
- V kliničnih študijah so se pri nekaterih bolnikih razvila protitelesa za encim ARSA, imenovana protitelesa proti ARSA (glejte neželene učinke zdravila Libmeldy v poglavju 4). Stanje se je razrešilo samo od sebe ali po zdravljenju s prilagojenimi zdravili. Otrokov zdravnik bo spremljal njegovo kri glede protiteles proti ARSA in ga po potrebi zdravil.
- Ko bo otrok prejel zdravilo Libmeldy, ga bodo spremljali z rednimi krvnimi testi. V to bo vključeno merjenje protiteles, imenovanih imunoglobulini, v krvi. Če bo njihova raven nizka, bo pri otroku morda potrebno nadomestno imunoglobulinsko zdravljenje. Če bo potrebno, se bo otrokov zdravnik o tem posvetoval z vami.
- Zdravilo Libmeldy je pripravljeno iz delov virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV), ki so bili spremenjeni tako, da ne morejo povzročiti okužbe. Spremenjeni virus je uporabljen za vstavev gena za ARSA v otrokove matične celice. Čeprav to zdravilo otroka ne bo okužilo z virusom HIV, je pri nekaterih komercialnih testih (tako imenovanih „testih na osnovi PCR“), ki zaznajo delček virusa HIV, uporabljenega za izdelavo zdravila Libmeldy, rezultat testa na virus HIV zaradi prisotnosti zdravila Libmeldy v krvi lahko lažno pozitiven. Če je test na HIV pri

otroku po zdravljenju z zdravilom Libmeldy pozitiven, se obrnite na otrokovega zdravnika ali medicinsko sestro.

- Po zdravljenju z zdravilom Libmeldy otrok ne bo mogel darovati krvi, organov, tkiv ali celic. Razlog za to je dejstvo, da je zdravilo Libmeldy zdravilo za gensko zdravljenje.

Preden bo vaš otrok dobil zdravilo Libmeldy, bo zdravnik:

- preveril njegova pljuča, srce, ledvice, jetra in krvni tlak;
- preveril, ali morda obstajajo znaki okužbe. Kakršna koli okužba bo pred dajanjem zdravila Libmeldy zdravljena;
- preveril, ali je morda okužen s hepatitisom B, hepatitisom C, humanim T-celičnim limfotropnim virusom (HTLV), virusom HIV ali mikoplazmo;
- preveril, ali je bil otrok v preteklih 6 tednih cepljen oziroma ali je cepljenje načrtovano v naslednjih nekaj mesecih.

Če zdravljenja z zdravilom Libmeldy ni mogoče dokončati

Preden bo otrok prejel zdravilo Libmeldy, bo prejel zdravilo za kondicioniranje, da bodo iz njegovega kostnega mozga odstranjene celice.

Če po prejetju zdravila za kondicioniranje ni mogoče dati zdravila Libmeldy ali če se spremenjene matične celice v otrokovem telesu ne razširijo (*vsadijo*), se zdravnik lahko odloči, da bo prej odvzete reševalne celice z infundiranjem vrnil v otrokovo telo (glejte tudi poglavje 3, *Način dajanja zdravila Libmeldy*). V reševalne celice ni dodan delujoč gen za ARSA in takšne celice ne bodo tvorile encima ARSA. Za več podrobnosti se obrnite na otrokovega zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Libmeldy

Obvestite zdravnika, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

- Otrok vsaj en mesec pred prejetjem zdravil za mobilizacijo in vsaj 7 dni po infundiranju zdravila Libmeldy ne sme prejeti nobenih **zdravil za okužbo z virusom HIV** (glejte tudi poglavje 3, *Način izdelave in dajanja zdravila Libmeldy*).
- Otrok 6 tednov pred prejetjem zdravila za kondicioniranje zaradi priprave na zdravljenje z zdravilom Libmeldy ne sme prejeti cepiv, imenovanih **živa cepiva**, prav tako pa takšnih cepiv ne sme prejeti po zdravljenju, dokler njegov imunski sistem (obrambni sistem telesa) okreva.

Zdravilo Libmeldy vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO).

To zdravilo vsebuje 35–560 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/namizne soli) v enem odmerku. To je enako 2 do 28 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo.

Če vaš otrok še nikoli ni prišel v stik z DMSO (snovjo za shranjevanje zamrznjenih celic), mora zdravnik ali medicinska sestra med infuzijo in vsako uro v obdobju 3 ur po infuziji skrbno opazovati, ali se bodo pri njem pojavile kakršne koli reakcije.

3. Način dajanja zdravila Libmeldy

Ker je zdravilo Libmeldy izdelano iz matičnih celic otroka, bo za pripravo zdravila približno 2 meseca pred zdravljenjem iz njegove žile odvzeta in zbrana kri.

- Otrok bo najprej prejel zdravilo za mobilizacijo, da se bodo krvne matične celice pomaknile iz otrokovega kostnega mozga v krvni obtok.

- Nato bo krvne matične celice mogoče zbrati z napravo, ki ločuje komponente krvi (*z napravo za aferezo*). Zbiranje zadostne količine krvnih matičnih celic za izdelavo zdravila Libmeldy lahko traja več kot en dan.

Zbrane matične celice iz krvi bodo razdeljene v:

- **vzorec za zdravljenje**, ki bo poslan na lokacijo, kjer bodo z vstavitvijo delujoče kopije gena za ARSA v matične celice v vzorcu izdelali zdravilo Libmeldy;
- **rezervni vzorec**, ki bo zamrznjen in shranjen, da bo dan otroku v obliki nadomestnih matičnih celic, če zdravila Libmeldy ne bo mogoče dati ali ne bo delovalo (glejte razdelek „*Če zdravljenja z zdravilom Libmeldy ni mogoče dokončati*“ v poglavju 2). Rezervne celice se lahko alternativno odvzamejo iz otrokovega kostnega mozga. V takem primeru bo otrok pred posegom prejel zdravila za sproščanje in preprečevanje bolečin ali pa mu bo odvzeta zavest. Zdravnik bo otrokov kostni mozeg odvezel s posebno brizgo.

Način dajanja zdravila Libmeldy otroku

- Zdravilo Libmeldy bo otrok prejel v kvalificiranem centru za zdravljenje, dali pa mu ga bodo zdravniki, usposobljeni za uporabo te vrste zdravil.
- Zdravniki bodo preverili, ali so vse infuzijske vrečke z zdravilom Libmeldy identificirane kot takšne, ki so bile izdelane iz otrokovega lastnega vzorca.
- Zdravilo Libmeldy je namenjeno enkratnemu zdravljenju. Otrok ga ne bo prejel znova.

Kdaj	Kaj se zgodi	Zakaj
Približno 2 meseca pred infundiranjem zdravila Libmeldy.	Otrok prejme zdravilo za mobilizacijo.	Za premik krvnih matičnih celic iz otrokovega kostnega mozga v krvni obtok.
Približno 2 meseca pred infundiranjem zdravila Libmeldy.	Zbrana je kri.	Za izdelavo zdravila Libmeldy in kot nadomestne celice, če je to potrebno.
5 dni pred infundiranjem zdravila Libmeldy.	Otrok od 3 do 4 dni v bolnišnici prejema zdravilo za kondicioniranje.	Za pripravo otrokovega kostnega mozga na zdravljenje z uničenjem celic v kostnem mozgu, tako da jih lahko nadomestijo spremenjene celice v zdravilu Libmeldy.
Od 15 do 30 minut pred infundiranjem zdravila Libmeldy.	Otrok bo morda prejel zdravilo, imenovano antihistaminik.	Za preprečevanje alergijske reakcije na infuzijo.
Začetek zdravljenja z zdravilom Libmeldy	Zdravilo se daje s kapljanjem (infundiranjem) v veno. To bo potekalo v bolnišnici in bo trajalo približno 30 minut za vsako infuzijsko vrečko. Število vrečk se bo razlikovalo glede na bolnika.	Za dodajanje matičnih celic, ki vsebujejo gen za ARSA, v otrokov kostni mozeg.
Po zdravljenju z zdravilom Libmeldy	Otrok bo v bolnišnici ostal približno 4–12 tednov.	Zaradi okrevanja in spremljanja za preverjanje, ali zdravljenje otroka deluje, ter pomoči pri morebitnih neželenih učinkih, dokler zdravnik ne bo presodil, da otrok lahko varno zapusti bolnišnico.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so povezani z zdravilom za kondicioniranje, uporabljenim za pripravo otrokovega kostnega mozga za zdravljenje z zdravilom Libmeldy.

O neželenih učinkih zdravila za kondicioniranje se pogovorite z otrokovim zdravnikom. Preberete lahko tudi navodilo za uporabo navedenega zdravila.

Neželeni učinki zdravila za kondicioniranje

➔ **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če se pri otroku po prejemu zdravila za kondicioniranje pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov. Običajno se pojavijo v obdobju med prvimi nekaj dnevi in več tedni po prejemu zdravila za kondicioniranje, lahko pa se razvijejo tudi precej pozneje.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- krvni testi, ki kažejo nizko raven levkocitov, s povišano telesno temperaturo ali brez;
- presnovna acidoza, stanje, pri katerem so ravni kisline v krvi zvišane;
- vnetje in ranice v ustni votlini in na ustnicah;
- bruhanje;
- povečana jetra;
- bolečina v desnem zgornjem delu abdomna (trebuha) pod rebri, porumenele oči ali koža, hitro pridobivanje telesne mase, otekanje rok, nog in trebuha ter težave z dihanjem. To so lahko znaki resne bolezni jeter, imenovane *venookluzivna bolezen*;
- prenehanje ali poslabšanje delovanja jajčnikov.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nenormalna krvavitev ali podplutbe – lahko jih povzročata nizka raven trombocitov v krvi, zaradi česar je zmanjšana sposobnost krvi za strjevanje;
- okužbe, zaradi katerih ima otrok lahko povišano telesno temperaturo (vročico), ga mrazi ali pa se poti;
- okužbe v prsnem košu (*pljučnica*);
- okužba organov, ki sodelujejo pri izločanju urina (kot so mehur in sečila);
- majhno število rdečih krvnih celic (*anemija*);
- prekomerno nabiranje tekočine v telesu;
- kopičenje tekočine v trebuhu;
- težave s spanjem;
- glavobol;
- krvavitve iz nosu;
- bolečina v ustih in grlu;
- driska;
- krvavitve v prebavilih;
- siljenje na bruhanje (*navzeja*);
- zvišanje ravni jetrnih encimov (transaminaz in aminotransferaz), opaženo v krvnih testih;
- srbeča koža;
- bolečine v hrbtu;
- bolečine v kosteh;
- zmanjšano tvorjenje urina;
- zvišana telesna temperatura;
- pozitiven test na glivo *Aspergillus* (pljučna bolezen, ki jo povzroča gliva).

Neželeni učinki zdravila Libmeldy

Pri zdravilu Libmeldy so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- pozitiven test na protitelesa proti ARSA. Protitelesa so naravna obramba telesa proti vsemu, za kar telo presodi, da je tujek.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Libmeldy

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Ker bo to zdravilo dano v bolnišnici, je za pravilno shranjevanje zdravila pred uporabo in med njo ter za pravilno odstranjevanje odgovorna bolnišnica.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanjem vsebniku in oznakah na infuzijskih vrečkah.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je infuzijska vreča poškodovana ali pušča.

Shranjujte pri temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 6 mesecev. Zdravila ne odtaljajte, dokler ni pripravljeno za uporabo. Po odtaljevanju ga hranite na sobni temperaturi ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) in ga porabite v 2 urah. Ne zamrzujte znova.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške celice. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom, pridobljenim iz človeka.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Libmeldy

- Učinkovina zdravila Libmeldy je sestavljena iz otrokovih lastnih matičnih celic, ki vsebujejo delujoče kopije gena za ARSA. Koncentracija na vrečo znaša $2\text{--}10 \times 10^6$ celic na mililiter.
- Drugi sestavini sta raztopina, ki se uporablja za shranjevanje zamrznjenih celic in natrijev klorid (glejte poglavje 2, *Zdravilo Libmeldy vsebuje natrij*).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice.

Izgled zdravila Libmeldy in vsebina pakiranja

Zdravilo Libmeldy je prozorna do rahlo motna, brezbarvna do rumena ali rožnata disperzija celic, ki je dobavljena v eni ali več prozornih infuzijskih vrečah, od katerih je vsaka pakirana v zaščitni omot znotraj zaprtega kovinskega vsebnika.

Na vsaki infuzijski vreči in vsakem kovinskem vsebniku so natisnjeni ime in priimek otroka, datum rojstva in šifrirane informacije, s katerimi je mogoče identificirati otroka kot bolnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno je, da pred dajanjem zdravila Libmeldy preberete celotno vsebino tega postopka.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

- To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Libmeldy, izvesti ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).
- Zdravilo Libmeldy mora biti vedno na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler vsebina vreče ni odtaljena za infundiranje.

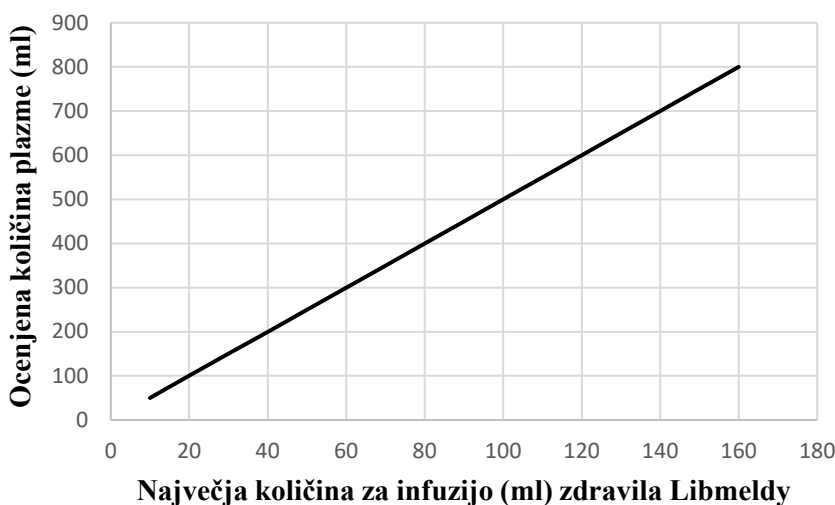
Opredelitev odmerka, ki bo uporabljen

- Na podlagi skupnega števila dobavljenih celic CD34⁺, ki je navedeno v dokumentu z informacijami o seriji (tj. „dobavljeni odmerek“, izračunan na podlagi telesne mase bolnika v času odvzema celic), je treba opredeliti odmerek, ki bo infundiran, in število infuzijskih vreč zdravila

Libmeldy, ki bodo uporabljene. Pri odmerku zdravila Libmeldy, ki bo dan, je treba upoštevati tudi telesno maso bolnika v času zdravljenja in dejstvo, da je treba vsako uporabljeno vrečo dati v celoti.

- Skrbno je treba premisliti o količini infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika. Če je odmerek zdravila Libmeldy v več kot eni vreči, je treba pred infundiranjem poskrbeti, da bo količina zdravila, ki bo infundirano, združljiva s priporočeno omejitvijo dimetilsulfoksida, tj. skupna količina danega dimetilsulfoksida mora biti vedno < 1 % ocenjene količine plazme pri bolniku. Zato mora biti največja količina zdravila Libmeldy, ki bo dana, vedno < 20 % ocenjene količine plazme bolnika.
- Naslednji grafikon lahko služi kot pomoč za opredeljevanje največje količine zdravila Libmeldy, ki jo je mogoče infundirati bolniku glede na ocenjeno količino plazme pri njem.

Smernice za varnostno omejitev DMSO: največja količina zdravila Libmeldy, ki bo dana, mora biti vedno < 20 % ocenjene količine plazme bolnika.



Priprava pred uporabo

- Bolniku je lahko namenjenih več infuzijskih vreč. Vsaka infuzijska vrečka je v zaščitnem omotu, ta pa v kovinski kaseti.
- Infuzijske vrečke z zaščitnim omotom je treba hraniti v kovinski kaseti v plinasti fazi tekočega dušika pri $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler ni vse pripravljeno na odtaljevanje in infundiranje.
- Preverite vse infuzijske vrečke in se v dokumentu z informacijami o seriji prepričajte, da datum izteka roka uporabnosti zdravila pri nobeni infuzijski vrečki ni potekel.
- Za pripravo cevke pred infundiranjem ter izplakovanje infuzijske vrečke in cevke po infundiranju mora biti na voljo sterilna raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Preverjanje pred odtaljevanjem

- Ne odstranjujte kovinske kasete iz kriogeneske posode in ne odtaljujte zdravila Libmeldy, dokler bolnik ni pripravljen na infundiranje. Čas odtaljevanja infuzijskih vrečk, v katerih je zdravilo Libmeldy, in infundiranja je treba uskladiti. Vnaprej potrdite čas infundiranja in začetek prilagodite odtaljevanju, tako da bo zdravilo Libmeldy na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.
- Odprite kovinsko kaseto in pred odtaljevanjem preverite, ali sta zaščitni omot in infuzijska vrečka še cela. Če je infuzijska vrečka kakor koli poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za ravnanje z odpadnim materialom, pridobljenim iz človeka, in takoj stopite v stik z družbo Orchard Therapeutics.
- Pred odtaljevanjem zdravila Libmeldy je treba preveriti, ali se identiteta bolnika sklada z edinstvenimi informacijami o bolniku, ki so na oznakah na pakiranju in v spremnem dokumentu z informacijami o seriji. Zdravilo Libmeldy je namenjeno izključno avtologni uporabi. Če se

informacije na oznaki, ki je na infuzijski vrečki in je specifična za bolnika, ne ujemajo s predvidenim bolnikom, zdravila Libmeldy ne odtaljujte in ne infundirajte.

Odtaljevanje

- Ko infuzijsko vrečko previdno vzamete iz kovinske kasete, jo v nadzorovani napravi za odtaljevanje odtaljujte pri 37 °C, medtem ko je še v zatesnjenem zaščitnem omotu, dokler v njej ne bo več vidnega ledu.
- Ko je odtaljevanje končano, je treba vrečko takoj odstraniti iz naprave za odtaljevanje.
- Previdno odprite zaščitni omot, da odstranite infuzijsko vrečko, ki jo je treba do infundiranja hraniti pri sobni temperaturi (20–25 °C).
- Infuzijsko vrečko nežno gnetite, da ponovno suspendirate celice. Treba je pregledati, ali infuzijska vrečka vsebuje kakršne koli preostale vidne celične skupke. Kepice celičnega materiala bi se morale z nežnim ročnim mešanjem raztopiti. Vrečke ne stresajte.
- Infuzijske vrečke pred infundiranjem ne smete spirati, obračati navzdol, vzorčiti in/ali znova suspendirati v novem mediju.
- Zdravila Libmeldy ne smete obsevati, saj bi ga to lahko deaktiviralo.
- Če je za odmerek za zdravljenje bolnika dostavljena več kot ena infuzijska vrečka, je treba naslednjo vrečko odtaliti šele, ko je vsebina prejšnje vrečke do konca infundirana.

Dajanje

- Zdravilo Libmeldy je treba dati v obliki intravenske infuzije skozi osrednji žilni kateter glede na standardne postopke kvalificiranega centra za zdravljenje, ki so v ustanovi vpeljani pri dajanju zdravil za celično terapijo.
- Priporočeni komplet za dajanje je sestavljen iz kompleta za transfuzijo krvi, opremljenega s filtrom 200 µm.
- Da je ohranjena čim večja viabilnost zdravila, je treba vsako vrečko infundirati z gravitacijo v 2 urah po odtalitvi, kar vključuje tudi morebitne prekinitve med infundiranjem.
- Največja hitrost infundiranja znaša 5 ml/kg/h, vsebino vsake vrečke pa je treba infundirati v približno 30 minutah.
- Če je potrebna več kot ena vrečka zdravila Libmeldy, smete infundirati samo eno vrečko zdravila na uro.
- Bolnike, ki še niso bili izpostavljeni dimetilsulfoksidu, je treba skrbno spremljati. V času do 3 ur po infundiranju je treba spremljati življenjske znake (krvni tlak, srčni utrip in nasičenost s kisikom) in pojav morebitnih simptomov.
- Da poskrbite za infundiranje čim več celic v bolnika, ob koncu infundiranja izplaknite vse zdravilo Libmeldy, ki je ostalo v infuzijski vrečki in vseh povezanih cevkah, z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Skrbno je treba premisliti o količini infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

- V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Libmeldy, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

- Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Libmeldy (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.