

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Libmeldy 2–10 x 10⁶ šūnu/ml dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) ir ģenētiski modificēta autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HCPŠ), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas ekspresē cilvēka arilsulfatāzes A (ARSA) gēnu.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs Libmeldy konkrētam pacientam paredzētais infūzijas maiss satur atidarsagene autotemcel ģenētiski modificētas autologās CD34⁺ šūnas, kas bagātinātas ar populāciju no partijas atkarīgā koncentrācijā. Zāles ir iepakotas vienā vai vairākos infūzijas maisos, kas kopumā satur 2-10 x 10⁶ šūnu/ml dispersiju dzīvotspējīgas ar CD34⁺ šūnām bagātinātu populāciju, kas suspendēta kriokonservācijas šķīdumā.

Katrs infūzijas maiss satur no 10 līdz 20 ml Libmeldy.

Zāļu kvantitatīvais sastāvs, ieskaitot ievadāmo infūziju maisu skaitu (skatīt 6. apakšpunktu), ir sniegts Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS), kas atrodas pārvadāšanai paredzētā kriokonteinera.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 3,5 mg nātrija vienā ml un 55 mg dimetilsulfoksīda (DMSO) vienā ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Dzidra līdz viegli duļķaina, bezkrāsaina līdz dzeltena vai sāra dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Libmeldy ir paredzētas, lai ārstētu metahromātisku leukodistrofiju (MLD), kam raksturīgas bialēliskas mutācijas arilsulfatāzes A (ARSA) gēnā, kas izraisa ARSA enzīmātiskās aktivitātes samazināšanos:

- bērniem ar vēlīnu infantilu vai agrīnu juvenīlu slimības formu bez klīniskām slimības izpausmēm;
- bērniem ar agrīnu juvenīlu slimības formu un agrīnām slimības klīniskajām izpausmēm, kuri joprojām spēj patstāvīgi staigāt, un nav sākusies kognitīvo funkciju pasliktināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Libmeldy jāievada specializētā ārstniecības iestādē ārstam ar pieredzi asinsrades cilmes šūnu transplantācijā (ACST) un kurš ir apmācīts ievadīt šīs zāles un kontrolēt ar šīm zālēm ārstētos pacientus.

Devas

Libmeldy ir paredzētas autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu) un jāievada tikai vienu reizi.

Libmeldy deva jānosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai infūzijas laikā.

Ārstēšana sastāv no vienas infūzijas devas, kas satur dzīvotspējīgu CD34⁺ šūnu dispersiju vienā vai vairākos infūzijas maisos.

Minimālā ieteicamā Libmeldy deva ir 3×10^6 CD34⁺ šūnas/kg ķermeņa masas. Klīniskajos pētījumos ir lietotas devas līdz 30×10^6 CD34⁺ šūnām/kg.

Maksimālais ievadāmais Libmeldy tilpums nedrīkst pārsniegt < 20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

Papildu informāciju par devu skatīt pievienotajā Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS)..

Perifēro asiņu mobilizācija un aferēze

Autologās CD34⁺ šūnas tiek izolētas no mobilizētām perifērajām asinīm (mPA). To panāk ar aferēzes procedūru(-ām) pēc perifēro asiņu mobilizācijas.

Lai varētu saražot Libmeldy, pacientam jāspēj nodot vismaz 8×10^6 CD34⁺ šūnas/kg, ņemot vērā, ka optimālais diapazons ir $20\text{--}30 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg.

Minimālo CD34⁺ šūnu daudzumu var iegūt vienā vai vairākos aferēzes ciklos.

Ja pēc zāļu izgatavošanas nav iegūta minimālā Libmeldy deva 3×10^6 CD34⁺ šūnas/kg, pacients var izpildīt papildus mobilizācijas protokolu ar vienu vai vairākiem aferēzes cikliem, lai iegūtu vairāk šūnu papildu zāļu ražošanai (skatīt “Mobilizācija un aferēze” 5.1. apakšpunktā).

Nepieciešama arī HCPŠ rezerves savākšana, kas satur vismaz 2×10^6 CD34⁺ šūnas/kg, izmantošanai kā glābšanas terapiju, ja ir apdraudēta Libmeldy kvalitāte pēc mieloablatīvās sagatavošanas terapijas uzsākšanas un pirms Libmeldy infūzijas, ja primārā transplantēto šūnu iedzīvošanās ir nesekmīga vai ir ieilgusi kaulu smadzeņu aplāzija pēc ārstēšanas ar Libmeldy (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šīs šūnas no pacienta jāsavāc laikā un jāveic to kriokonservācija saskaņā ar iestādes procedūrām pirms mieloablatīvās sagatavošanas terapijas. Rezerves šūnas var savākt, izmantojot mPA aferēzi vai kaulu smadzeņu savākšanu.

Perifēro asiņu mobilizācija

Pacientiem jāveic HCPŠ mobilizācija ar granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*G-CSF*) un ar pleriksaforu vai bez tā, kam seko aferēze, lai iegūtu CD34⁺ cilmes šūnas zāļu izgatavošanai (klīniskajos pētījumos izmantotās mobilizācijas shēmas aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā).

Pirms ārstēšanas (sagatavošana)

Pirms mieloablatīvās sagatavošanas terapijas ārstējošajam ārstam jāpārlicinās, ka autologa HCPŠ gēnu terapija pacientam ir klīniski piemērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms Libmeldy infūzijas nepieciešama mieloablatīva sagatavošanas terapija, lai veicinātu ģenētiski modificēto autologo CD34⁺ šūnu transplantāta sekmīgu pieņemšanu jeb iedzīvošanos (klīniskajos pētījumos izmantotās mieloablatīvās shēmas aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā).

Ieteicamās sagatavošanas terapijas zāles ir busulfāns.

Mieloablatīvo sagatavošanas terapiju nedrīkst uzsākt, kamēr specializētā ārstniecības iestāde nav saņēmusi un glabāšanā novietojusi pilnu infūzijas maisu komplektu, kas satur Libmeldy devu, un nav apstiprināta šūnu rezerves pieejamība.

Vienlaicīgi ar sagatavošanas terapijas shēmu un pirms ārstēšanas ar Libmeldy ieteicams atbilstoši vietējām vadlīnijām nodrošināt pacientiem vēnu oklūzijas slimības (VOS) un saistīto endotēlija bojājumu komplikāciju, t.i., ar transplantātu saistītas trombotiskas mikroangiopātijas (TA-TMA) vai atipiska hemolītiski urēmiskā sindroma (aHUS), profilaksi.

Atkarībā no izmantotās mieloablatīvās sagatavošanas terapijas shēmas ir jāapsver arī krampju profilakse. Fenitoīna lietošana nav ieteicama, jo tas var palielināt busulfāna klīrensu.

Lai novērstu un kontrolētu infekcijas, īpaši neitropēnijas periodā pēc sagatavošanas terapijas, ir jāapsver profilaktiska un empīriskā pretinfekciju līdzekļu (antibakteriālo, pretsēnīšu, pretvīrusu līdzekļu) lietošana. Ieteicama biežāk sastopamos vīrusu, kas var reaktivizēties, standarta kontrole atbilstoši vietējām vadlīnijām. Hospitalizācijas laikā jāizmanto infekciju kontroles pasākumi un izolācijas procedūras saskaņā ar vietējiem standartiem.

Premedikācija

Lai novērstu iespējamu infūzijas reakciju, 15–30 minūtes pirms Libmeldy infūzijas ieteicama premedikācija ar intravenozu hlorfeniramīnu (0,25 mg/kg, maks. deva 10 mg) vai līdzvērtīgām zālēm.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Libmeldy lietošana pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Libmeldy nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Lai pārliecinātos par autologas HCPŠ ģēnu terapijas piemērotību, jāpārbauda, vai pacientiem nav nieru darbības traucējumi. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Libmeldy nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Lai pārliecinātos par autologas HCPŠ ģēnu terapijas piemērotību, jāpārbauda, vai pacientiem nav aknu darbības traucējumi. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Libmeldy drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar vēlīnu juvenīlo slimības formu (t.i., kas parasti sākas pēc 7 gadu vecuma), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Libmeldy ir paredzēts tikai ar intravenozai infūzijai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka šūnas. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekciju slimību pārnesšanas.

Ieteikumus par Libmeldy sagatavošanu, nejaušu pakļaušanu to iedarbībai un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Sagatavošanās infūzijai

Pirms ievadīšanas jāpārliecinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta identitātei, kas norādīta Libmeldy infūzijas maisa(-u) marķējumā un pievienotajā dokumentācijā. Kopējais ievadāmo infūzijas maisu skaits ir jāapstiprina arī ar pacienta specifisko informāciju, kas norādīta Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Libmeldy atkausēšanas un infūzijas laiks ir jāsaprot. Infūzijas uzsākšanas laiks ir jāapstiprina iepriekš un jāpielāgo atkausēšanas ilgumam, lai Libmeldy būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir sagatavots. Lai saglabātu zāļu dzīvotspēju, ieteicams Libmeldy ievadīt nekavējoties. Ievadīšana jāpabeidz 2 stundu laikā pēc atkausēšanas.

Ievadīšana

Zāles ievada intravenozas infūzijas veidā caur centrālās vēnas katetru. Ja nepieciešams vairāk nekā viens Libmeldy maiss, ar infūziju jāievada tikai viens maiss stundā. Katrs maiss jāievada aptuveni 30 minūšu laikā ar infūzijas ātrumu, kas nepārsniedz 5 ml/kg/h. Ieteicamais ievadīšanas komplekts sastāv no asins transfūzijas komplekta, kas aprīkots ar 200 µm filtru (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Sīkākus norādījumus par Libmeldy sagatavošanu, ievadīšanu, nejaušu iedarbību un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Iepriekšēja ārstēšana ar asinsrades cilmes šūnu gēnu terapiju.

Jāņem vērā kontrindikācijas mobilizācijas un mieloablatīvo zāļu lietošanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Autologa lietošana

Libmeldy ir paredzētas tikai autologai lietošanai, un tās nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Libmeldy nedrīkst ievadīt, ja dati zāļu marķējumā un Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS) neatbilst pacienta identitātei.

Slimības straujas progresēšanas fāze

Ārstēšana ar Libmeldy jānozīmē pirms sākas slimības straujas progresēšanas fāze.

Piemērotību ārstēšanai ar Libmeldy sākotnēji izvērtē ārstējošais ārsts, veicot pilnīgu neiroloģisko izmeklēšanu, motoro funkciju novērtēšanu un neirokognitīvo novērtēšanu atbilstoši pacienta vecumam.

Pirms šūnu ieguves uzsākšanas ārstējošajam ārstam jāpārlicinās, ka pacienta klīniskais stāvoklis nav pasliktinājies. Tāpēc pirms sagatavošanas terapijas uzsākšanas ārstējošais ārsts pārlicināsies, vai autologa HCPŠ gēnu terapija pacientam joprojām ir klīniski piemērota un vai ārstēšana ar Libmeldy joprojām ir indicēta.

Mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas terapijas zāles

Jāņem vērā brīdinājumi un piesardzības pasākumi, kas attiecas uz mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas terapijas zālēm.

Centrālā vēnu katetra (CVK) komplikācijas, tai skaitā infekcijas un trombozes

Klīniskajos pētījumos ziņots par infekcijām saistībā ar CVK lietošanu, un CVK ir saistīts arī ar trombožu risku. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas iespējamās infekcijas un ar katetru saistītas blakusparādības.

Infekcijas ierosinātāju pārņemšana

Lai gan Libmeldy tiek pārbaudīta uz sterilitāti un mikoplazmu, pastāv infekcijas ierosinātāju pārņemšanas risks. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada Libmeldy, ir jānovēro pacienti, vai pēc ārstēšanas nerodas infekciju pazīmes un simptomi, un, ja nepieciešams, jānodrošina attiecīga ārstēšana.

Ietekme uz ar virusoloģisko testēšanu

Tā kā starp lentivīrusa vektoru, ko lieto Libmeldy izveidei, un HIV pastāv ierobežots un īss identiskas ģenētiskās informācijas tvērums, daži HIV nukleīnskābju testi (NAT) var dot kļūdaini pozitīvu rezultātu. Libmeldy saņēmušajiem pacientiem HIV infekcijas skrīningam nevar izmantot PQR analīzes.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Ar Libmeldy ārstētie pacienti nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu un šūnu transplantātu donoriem. Šī informācija ir norādīta Pacienta brīdinājuma kartītē, ko pacientam izsniedz pēc ārstēšanas.

Paaugstināta jutība un ar infūziju saistītas reakcijas

Libmeldy sastāvā esošais dimetilsulfoksīds (DMSO) var izraisīt nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaksi. Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši DMSO, ir rūpīgi jānovēro. Pirms infūzijas uzsākšanas, ik pēc aptuveni desmit minūtēm infūzijas laikā un katru stundu trīs stundu garumā pēc infūzijas beigām ir jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums un skābekļa piesātinājums), kā arī simptomu rašanās.

Ja vajadzīgs vairāk nekā viens Libmeldy maiss, pirms infūzijas jāpārlicinās, ka ar infūziju ievadāmais zāļu tilpums atbilst ieteicamajai DMSO robežvērtībai, t.i., kopējais ievadītais DMSO daudzums nedrīkst pārsniegt < 1 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma. Tāpēc maksimālais ievadāmais Libmeldy tilpums nedrīkst pārsniegt < 20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Turklāt, ja vajadzīgs vairāk nekā viens Libmeldy maiss, ar infūziju jāievada tikai viens maiss stundā.

Nesekmīga transplantēto šūnu iedzīvošanās

Klīniskajos pētījumos nevienam pacientam kaulu smadzeņu transplantāta iedzīvošanās nebija nesekmīga, nosakot pēc neitrofilo leukocītu skaita perifērajās asinīs. Neitrofilo leukocītu transplantāta nesekmīga iedzīvošanās ir īslaicīgs, bet potenciāli svarīgs risks, ko definē kā nespēju sasniegt absolūto neitrofilo leukocītu skaitu (*Absolute Neutrophil Count* — *ANC*) > 500 šūnas/μl, kad nav arī pierādījumu par kaulu smadzeņu atjaunošanos (t.i., hipocelulāru kaulu smadzeņu) līdz 60. dienai pēc Libmeldy infūzijas. Nesekmīgas transplantēto šūnu iedzīvošanās gadījumā jāievada netransducēto rezerves cilmes šūnu infūzija saskaņā ar vietējiem standartiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ilgstoša citopēnija

Pacientiem var rasties smagas citopēnijas, tai skaitā smaga neitropēnija (definēta kā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*ANC*) < 500 šūnas/μl) un ilgstoša trombocitopēnija, kas norit vairākas nedēļas pēc mieloablatīvās sagatavošanas terapijas un Libmeldy infūzijas. Klīniskajos pētījumos hematoloģisko atveseļošanos pēc sagatavošanas terapijas ar busulfānu parasti novēroja četras līdz piecas nedēļas pēc Libmeldy infūzijas dienas. Klīniskajā pētījumā ar kriokonservētu (komerciālu) zāļu formu transplantēto neitrofilo leukocītu iedzīvošanās notika pēc mediāni (min., maks.) 36,5 (31.–40.) dienām pēc ģēnu terapijas. Tāpēc vismaz 6 nedēļas pēc infūzijas jākontrolē, vai pacientiem nerodas citopēnijas pazīmes un simptomi.

Jākontrolē eritrocītu skaits atbilstoši medicīniskajam novērtējumam, līdz panākta šo šūnu iedzīvošanās un atjaunošanās. Atbilstoši medicīniskajam novērtējumam un iestādes praksei jāievada atbalstoša

eritrocītu un trombocītu transfūzija. Parādoties klīniskajiem simptomiem, kas liecina par anēmijas pasliktināšanos, nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un citas atbilstošās pārbaudes. Ja citopēnija saglabājas ilgāk nekā sešas vai septiņas nedēļas, neraugoties uz granulocītus mobilizējošu zāļu lietošanu, jāievada netransducētu rezerves cilmes šūnu infūzija. Ja citopēnija saglabājas arī pēc netransducētu rezerves cilmes šūnu infūzijas, jāapsver citas ārstēšanas iespējas.

Aizkavēta trombocītu iedzīvošanās

Trombocītu iedzīvošanās tiek definēta kā trombocītu skaits $\geq 20 \times 10^9/l$ trīs dienas pēc kārtas dažādās dienās pēc Libmeldy infūzijas bez trombocītu transfūzijas 7 dienu laikā pirms infūzijas un arī novērtēšanas periodā (līdz 60 dienām pēc gēnu terapijas).

Klīniskās izstrādes laikā 4 no 35 pacientiem (11,4 %) ziņoja par aizkavētu trombocītu iedzīvošanos (mediāna 73,5 dienas, diapazons 65–109 dienas), kas nekorelēja ar palielinātu asiņošanas sastopamību. Standarta aprūpes/profilakses ietvaros visi pacienti integrētajā drošuma kopā (N=29) saņēma atbalstošo trombocītu transfūziju. Atbilstoši medicīniskajam novērtējumam ir jākontrolē trombocītu skaits, līdz ir panākta šo šūnu iedzīvošanās un atjaunošanās. Atbilstoši medicīniskajam novērtējumam un iestādes praksei jāievada atbalstoša trombocītu transfūzija.

Metaboliskā acidoze

Pirms ārstēšanas ar Libmeldy jāizvērtē renālas tubulāras acidozes esamība, kā arī sagatavošanas terapijas zāļu riski un gēnu terapijas procedūras riski, kas var veicināt metaboliskās acidozes attīstību. Visā sagatavošanas terapijas laikā līdz brīdim, kad pacients vairs nav metaboliskā stresa apstākļos, ir jākontrolē skābju un bāzu līdzsvars. Ārstējošajam ārstam jāapsver nātrija bikarbonāta aizstājterapija, kā arī cita nepieciešamā ārstēšana un jācenšas koriģēt jebkādas vienlaicīgas nevēlamās blakusparādības, kas var veicināt metabolisko acidozi.

Vairogdziedzera darbības kontrole

Dažiem pacientiem klīniskajos pētījumos tika novērota pārejoša tireoīdstimulējošā hormona (TSH), brīvā T4 (FT4; tiroksīns) un brīvā T3 (FT3; trijodtironīns) līmeņa paaugstināšanās. Tā kā vairogdziedzera darbības traucējumus var maskēt nozīmīga slimība vai ierosināt vienlaicīga zāļu lietošana, pirms ārstēšanas ar Libmeldy ir jānovērtē pacientu vairogdziedzera darbība un struktūra. Vairogdziedzera darbība un struktūra arī ir jākontrolē neilgi pēc ārstēšanas un pēc vajadzības arī turpmāk.

Insercijas onkoģenēzes risks

Teorētiski pastāv leikozes vai limfomas risks pēc ārstēšanas ar Libmeldy. Ja pacientam pēc ārstēšanas ar Libmeldy ir atklāta leikoze vai limfoma, jāpaņem asins paraugi integrācijas vietas analīzei.

Antivielas pret ARSA

Klīniskās izstrādes laikā par antivielām pret ARSA (AAA) tika ziņots 5 pacientiem. To titrs kopumā bija zems, un antivielas izzuda spontāni vai pēc ārstēšanas ar rituksimabu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nekādu ietekmi uz klīniskās efektivitātes vai drošuma rezultātiem nenovēroja.

Pirms ārstēšanas, no 1 līdz 2 mēnešiem pēc gēnu terapijas un pēc tam 6 mēnešus, 1 gadu, 3 gadus, 5 gadus, 7 gadus, 9 gadus, 12 gadus un 15 gadus pēc ārstēšanas ieteicama AAA kontrole. Slimības sākšanās vai būtiskas progresēšanas gadījumā ieteicama AAA papildu kontrole.

Seroloģiskā testēšana

Libmeldy lietošana nav pētīta pacientiem ar HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV vai mikoplazmas infekciju.

Visiem pacientiem pirms mobilizācijas jāpārbauda HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV un mikoplazmas, lai pārliecinātos par šūnu avota materiāla piemērotību Libmeldy izgatavošanai.

Antiretrovirālu zāļu lietošana

Pacienti nedrīkst lietot antiretrovirālās zāles vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas līdz vismaz 7 dienām pēc Libmeldy infūzijas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja pacientam nepieciešamas antiretrovirālās zāles pēc saskares ar HIV/HTLV vīrusu, Libmeldy terapijas uzsākšana jāatliek līdz ir veikts HIV/HTLV *Western blot* reakcijas tests un vīrusa slodzes tests 6 mēnešus pēc saskares ar vīrusu.

Pēc Libmeldy ievadīšanas

Pēc infūzijas jāievēro standarta procedūras pacientu ārstēšanai pēc HCPŠ transplantācijas. Imūnglobulīna G līmenis jāuztur virs 5 g/l, lai novērstu iespējamās vēlīnas infekcijas (kas rodas vēlāk nekā 100 dienas pēc terapijas) saistībā ar smagu hipogammaglobinēmiju, ko izraisa aferēze un sagatavošanas terapija. Jebkādi asins preparāti, kas nepieciešami pirmajos 3 mēnešos pēc Libmeldy infūzijas, ir jāapstaro.

Ilgtermiņa novērošana

Pacientus paredzēts iekļaut ilgtermiņa novērošanas shēmā, lai labāk izprastu Libmeldy ilgtermiņa drošumu un efektivitāti.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 35–560 mg nātrija katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 2–28 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Libmeldy būtības dēļ nav gaidāma nekāda farmakokinētiskā mijiedarbība ar citām zālēm.

Pacienti nedrīkst lietot antiretrovirālās zāles vienu mēnesi pirms mobilizācijas līdz vismaz 7 dienām pēc Libmeldy infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas

Piesardzības nolūkos imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Libmeldy terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms mieloablatīvās sagatavošanas terapijas sākuma, ārstēšanas ar Libmeldy laikā un līdz hematoloģiskās atveseļošanās brīdim pēc ārstēšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Tā kā Libmeldy nav paredzēts lietošanai pieaugušajiem, nav pieejami dati par lietošanu cilvēkiem grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā un reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Informāciju par fertilitāti skatīt mieloablatīvās sagatavošanas terapijas zāļu aprakstā. Ārstējošam ārstam ir jāinformē pacienta vecāki/aprūpētāji par spermatogonija cilmes šūnu vai olnīcu audu kriokonservācijas iespējām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Libmeldy drošums tika vērtēts 35 pacientiem ar MLD.

Integrētajā drošuma datu kopā, kas ietvēra 29 pacientus, kuri tika ārstēti ar svaigu (pētāmo) preparātu, novērošanas ilguma mediāna bija 4,51 gads (diapazons: 0,64–8,85 gadi). Trīs pacienti nomira, un kopumā 26 pacienti palika novērošanas fāzē.

Novērošanas ilguma mediāna 6 pacientiem, kurus ārstēja ar kriokonservētu (komerciālo) preparātu, bija 0,87 gads (diapazons: 0,0–1,47 gadi). Visi šie pacienti palika novērošanas fāzē (skat.

5.1. apakšpunktu).

Ņemot vērā nelielo pacientu populāciju, tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības nesniedz pilnīgu priekšstatu par šo notikumu raksturu un biežumu.

Pirms ārstēšanas ar Libmeldy veic medicīnisku iejaukšanos, proti, asinsrades cilmes perifēro asiņu mobilizācijā ar *G-CSF*, ar pleriksaforu vai bez tā, kam seko aferēze un mieloablatīvā sagatavošanas terapija (vēlams, izmantojot busulfānu), un katrai no šīm procedūrām ir savi riski. Vērtējot Libmeldy terapijas drošumu, jāapsver arī perifēro asiņu mobilizācijā un mieloablatīvajā sagatavošanas terapijā izmantoto zāļu drošuma profils un informācija par šīm zālēm.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$).

1. tabula. Ar Libmeldy saistītās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Pozitīvs rezultāts antivielu testā (antivielas pret ARSA)	

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas potenciāli saistītas ar mieloablatīvo sagatavošanas terapiju*

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Citomegalovīrusa virēmija, pneimonija, stafilokoku infekcija, urīnceļu infekcija, vīrusu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija, neitropēnija	Anēmija, trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Metaboliskā acidoze	Pārmērīgs šķidruma daudzums organismā
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana, orofaringeālas sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts, vemšana	Ascīts, caureja, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, slikta dūša
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatomegālija, aknu vēnu oklūzija,	Hipertransaminazēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi		Ādas lobīšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes, kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Oligūrija

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Olnīcu mazspēja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pireksija
Izmeklējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, pozitīvs aspergilozes tests

* Pamatojoties uz datiem par 29 pacientiem, kuriem veikta mieloablatīvā sagatavošanas terapija ar busulfānu integrētajā datu kopā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Antivielu pret ARSA klātbūtne

Pieciem no 35 pacientiem dažādos laika punktos pēc ārstēšanas bija pozitīvs rezultāts antivielu pret ARSA (AAA) testā, un pētnieks ziņoja par notikumu "Pozitīvs rezultāts antivielu testā/antivielas pret arilsulfatāzi A".

Antivielu titri kopumā bija zemi, un antielas izzuda vai nu spontāni, vai pēc īsa rituksimaba kursa. Nevienam no pacientiem ar pozitīvu rezultātu AAA testā pēc ārstēšanas netika novērota negatīva ietekme uz ARSA aktivitāti perifēro asiņu vai kaulu smadzeņu šūnu apakšpopulācijās vai ARSA aktivitāti cerebrālajā šķidrumā.

Ar Libmeldy ārstētajiem pacientiem regulāri jākontrolē AAA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perifēro asiņu mobilizācija un aferēze

Klīniskajos pētījumos hematopoētisko cilmes šūnu savākšana tika veikta, izmantojot kaulu smadzeņu (KS) savākšanu vai perifēro asiņu mobilizāciju. KS ieguves un mobilizācijas/aferēzes drošuma profils atbilda abu procedūru zināmajam drošumam un panesībai, kā arī informācijai mobilizācijas līdzekļu (G-CSF un pleriksafora) zāļu aprakstā.

Netika ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas būtu potenciāli attiecināmas uz KS ieguvu KS ieguves tilpuma diapazonā (tilpuma mediāna bija 35,5 ml/kg, diapazons: 15,1–56,4 ml/kg). Integrētajā drošuma kopā (n=29) vienam pacientam radās sāpes kaulos, kas tika klasificētas kā 2. pakāpes nevēlama blakusparādība un tika uzskatītas par saistītām ar KS ieguves procedūru, bet nesaistītas ar iegūto tilpumu.

Netika ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas būtu potenciāli attiecināmas uz mobilizāciju un aferēzi, un nevienam no pacientiem, kuriem veica mobilizāciju, pirmsterapijas posmā neradās nekādas nevēlamās blakusparādības, ko varētu attiecināt uz mobilizācijas līdzekļiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

No klīniskajiem pētījumiem nav pieejami dati par Libmeldy pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiskie līdzekļi, ATK kods: A16AB21.

Darbības mehānisms

Libmeldy ir *ex vivo* ģenētiski modificētu autologu CD34⁺ asinsrades cilmes šūnu un priekšteču šūnu (HCPŠ) ģēnu terapija. Autologās CD34⁺ HCPŠ tiek no mobilizētām perifērajām asinīm (mPA) un transducētas ar lentivīrusa vektoru (ARSA LVV), kas ievieto vienu vai vairākas cilvēka ARSA komplementārās dezoksiribonukleīnskābes (cDNS) kopijas šūnas genomā, lai ģenētiski modificētās šūnas kļūtu spējīgas ekspresēt funkcionālu ARSA enzīmu. Kad ģenētiski modificētās šūnas ievada pacientam pēc mieloablatīvās sagatavošanas terapijas režīma, tās iedzīvojas un spēj atjaunot hematopoētisko šūnu klasi. Ar infūziju ievadīto HCPŠ apakšpopulācija un/vai to mieloīdās pēcteču šūnas spēj migrēt caur hematoencefālisko barjeru uz galvas smadzenēm un piesaistīties kā centrālajā nervu sistēmā (CNS) rezidējošas mikroglijas un perivaskulārās CNS makrofāgu šūnas, kā arī kā endoneirālās makrofāgu šūnas perifērajā nervu sistēmā (PNS). Šīs ģenētiski modificētās šūnas spēj ražot un izdalīt funkcionālu ARSA enzīmu, ko var uzņemt apkārtējās šūnas; šo procesu sauc par krustenisko korekciju, un to izmanto, lai sašķeltu kaitīgos sulfatīdus vai novērstu to uzkrāšanos. Paredzams, ka pēc šūnu sekmīgas un stabilas iedzīvošanās pacienta ķermenī zāļu ietekme būs paliekoša.

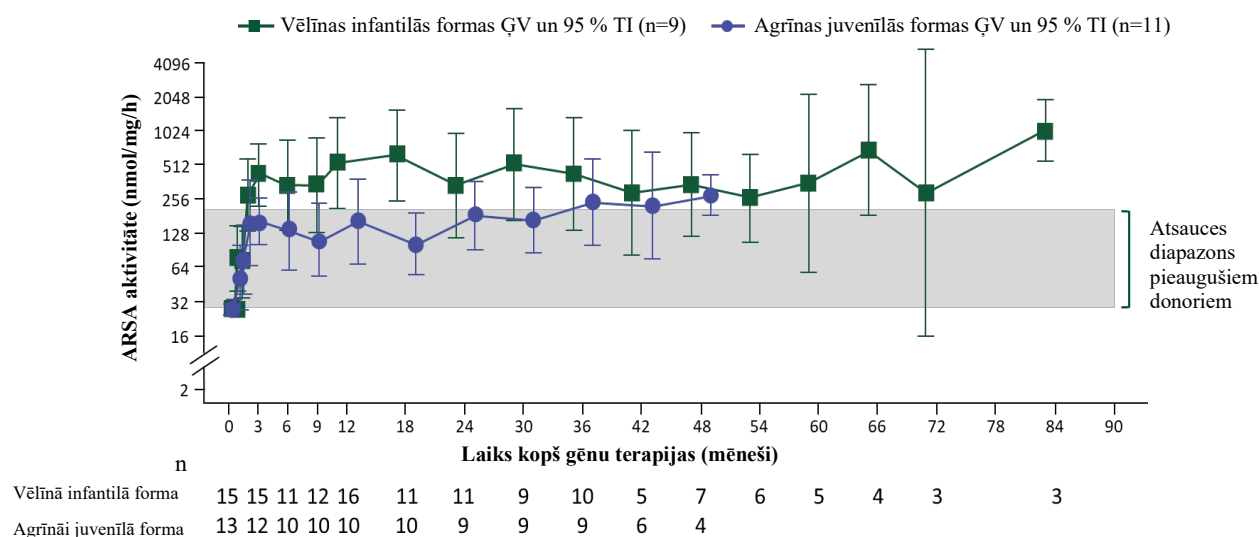
Farmakodinamiskā iedarbība

Spēcīga un stabila ģenētiski modificēto šūnu perifērā iedzīvošanās tika novērota no 1 mēneša pēc Libmeldy ievadīšanas visiem vērtējamajiem pacientiem. CD34⁺ šūnās, kas izolētas no kaulu smadzenēm, visā novērošanas periodā tika novērots arī pastāvīgs vektora pavairojumu skaits (*Vector Copy Number* — *VCN*). Šīs bioloģiskās atrades liecina par ģenētiski koriģēto šūnu noturīgu multilineāru iedzīvošanos, kas ir būtiski, lai veicinātu ARSA veidošanos ilgtermiņā un sniegtu ilgtermiņa klīnisko ieguvumu.

Vienu gadu pēc ārstēšanas no KS atvasināto koloniju īpatsvars, kas satur LVV genomu (%LV⁺), salīdzinot ar kopējo ārstēto populāciju, bija 54,8 % (diapazons: no 20,0 % līdz 100 %, (N=23)). No KS atvasināto koloniju īpatsvars, kas satur LVV genomu (%LV⁺), 5. gadā pēc ārstēšanas bija 45,0 % (diapazons: no 18,8 % līdz 90,6 % (n=6, 4 pacienti ar vēlīnu infantilo (VI) formu un 2 pacienti ar agrīnu juvenīlo (AJ) formu)), kas liecina, ka transplantētās šūnas laika gaitā ir stabili iedzīvojušās ārstētajā populācijā.

Visiem ārstētajiem MLD pacientiem tika novērota ARSA aktivitātes atjaunošanās asinsrades sistēmā ar progresējošu ARSA līmeņa atjaunošanos perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), kas sasniedza normālā atsauces diapazona vērtības līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas un novērošanas laikā stabili saglabājās normālajā diapazonā vai pārsniedza to (sk. 1. attēlu).

1. attēls. ARSA aktivitāte PAMŠ šūnās laika gaitā (ģeometriskais vidējais un 95 % TI) sadalījumā pēc slimības apakštipiem (integrētā efektivitātes kopa; N=29)



Piezīme. Vērtības <LLQ ir attiecinātas uz LLQ. LLQ ir 25,79 nmol/mg/h. ĢV un 95 % TI vērtības ir norādītas, ja ir vismaz 3 pacienti ar netrūkstošiem datiem. ARSA – arilsulfatāze A; TI – ticamības intervāls; ĢV – ģeometriskais vidējais; LLQ – zemākā kvantifikācijas robežvērtība; PAMŠ – perifēro asiņu mononukleārās šūnas.

ARSA aktivitāte tika mērīta arī cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) kā metabolās korekcijas surogāta nodalījumā galvas smadzenēs. ARSA aktivitāte CSŠ mainījās no sākotnēji nenosakāmas vērtības līdz nosakāmai visiem vērtējamajiem pacientiem līdz 6. mēnesim pēc ārstēšanas un sasniedza atsaucē diapazona līmeni 1 gadu pēc ārstēšanas. Tāpēc ARSA enzimatiskās aktivitātes centrālā atjaunošanās saglabājās stabila atsaucē diapazonā.

Klīniskā efektivitāte

Klīniskā efektivitāte pamatojās uz rezultātu integrēto analīzi, izvērtējot 29 pacientus, kuriem bija agrīna MLD un kuri tika ārstēti ar svaigu (nevis kriokonservētu) Libmeldy zāļu formu. Šie rezultāti tika iegūti divdesmit (20) pacientiem, kurus ārstēja Reģistrācijas pētījumā (Pētījums 201222 — atklāts, nerandomizēts, vienas grupas drošuma un efektivitātes klīniskais pētījums) ar pēcārstēšanas novērošanas perioda mediānu 4,0 gadi (diapazons: 0,6–7,5 gadi), un deviņiem (9) pacientiem, kurus ārstēja trijās paplašinātās piekļuves programmās ar novērošanas perioda ilguma mediānu 1,5 gadi (diapazons: 0,99–2,72 gadi). Turklāt 9 pacientu sākotnējie rezultāti, kurus ārstēja turpmākā pētījumā ar komerciālu (kriokonservētu) Libmeldy preparātu (Pētījums 205756), ir apkopoti zemāk.

MLD slimības spektram var būt dažādas klīniskās formas, galvenokārt atkarībā no vecuma, kurā parādās pirmie slimības simptomi. Libmeldy klīniskajā izstrādē tika iekļauti presimptomātiski pacienti ar vēlīnu infantilo (VI) vai agrīnu juvenilo (AJ) MLD formu un agrīni simptomātiski AJ MLD pacienti ar bialēliskām mutācijām ARSA gēnā, kas izraisa ARSA enzimatiskās aktivitātes samazināšanos. “Bialēliskas mutācijas ARSA gēnā, kas izraisa ARSA enzimatiskās aktivitātes samazināšanos” apzīmē mutācijas, kas daļēji vai pilnīgi izjauc ARSA enzimatisko aktivitāti un izraisa sulfatīdu uzkrāšanos. Šīs bialēliskās mutācijas neietver parastās neirālās mutācijas, kas aprakstītas saistībā ar ARSA pseidodeficīta alēlēm.

Pacientu un slimības raksturojums

MLD formas (varianti) klīniskās izstrādes laikā tika definētas saskaņā ar šādiem kritērijiem:

- vēlīnā infantilā (VI) forma: ģimenes vecākā(-o) bērna(-u) vecums simptomu rašanās brīdī ≤30 mēneši un/vai ir mutācijas 2 nulles (0) ARSA alēlēs, un/vai perifērā neiropātija elektroneirogrāfijas (ENG) izmeklējumā;

- agrīnā juvenīlā (AJ) forma: vecums simptomu rašanās brīdī (pacientam vai viņa vecākajam brālim/māsai) no 30 mēnešiem līdz 7 gadiem un/vai ir mutācija 1 nulles (0) un 1 reziduālajā (R) ARSA alēlē(-s), un/vai perifērā neiropātija ENG izmeklējumā;
Minētajā definīcijā nulles (0) vai reziduālā (R) alēle attiecas uz zināmām vai jaunām mutācijām.

Pacientu simptomātikas statusu definēja, kā tālāk aprakstīts.

- Presimptomātisks: laikā, kad notika iekļaušana klīniskajos pētījumos, VI vai AJ pacientiem nebija neiroloģisku bojājumu (ar slimību saistītu simptomu) un bija vai nebija slimības pazīmju, kas atklātas instrumentālā izvērtēšanā, piemēram, elektroneirogrāfijas izmeklējumā (ENG) un galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI).

Pamatojoties uz klīniskās izstrādes programmā ārstēto presimptomātisko VI un AJ pacientu sākotnējo raksturlielumu analīzi, presimptomātiskā statusa definīcija tika pilnveidota, lai panāktu maksimālu ieguvumu no ārstēšanas.

Ņemot vērā šīs analīzes rezultātus, presimptomātisku pacientu ārstēšana ar Libmeldy jāapsver:

- pacientiem ar VI slimības formu, kuriem nav aizkavēta spēja iemācīties patstāvīgi stāvēt vai spēja iemācīties patstāvīgi staigāt saistībā ar patoloģiskām pazīmēm neiroloģiskajā izvērtēšanā;
- pacientiem ar AJ slimības formu, kuriem nav slimības neiroloģisko pazīmju vai simptomu, kas izraisītu kognitīvo, motoro vai uzvedības funkciju pasliktināšanos vai regresiju (pamatots ar neiroloģisko izmeklēšanu, lielās motorikas funkciju novērtējumu un/vai vecumam atbilstošiem neiropsiholoģiskajiem testiem).

- Agrīni simptomātisks: laikā, kad notika iekļaušana klīniskajos pētījumos, agrīni simptomātiskie AJ pacienti atbilda šādiem diviem kritērijiem: intelekta koeficients (IQ) ≥ 70 un spēja patstāvīgi noiet ≥ 10 soļus.

Pamatojoties uz klīniski nozīmīgu motorās un kognitīvās funkcijas ieguvumu analīzi, efektivitāte tika pierādīta tikai pacientiem, kuri ārstēti pirms kognitīvās funkcijas pasliktināšanās, laikā, kad viņi vēl spēja patstāvīgi staigāt.

Ņemot vērā šos rezultātus, Libmeldy terapija pacientiem ar agrīni simptomātisku AJ slimības formu jāapsver:

- Ja pacients spēj patstāvīgi staigāt, proti, pacienta *GMFC-MLD* novērtējuma punktu skaits ir ≤ 1 , un
- ja pacienta kognitīvā funkcija nav sākusi pasliktināties, proti, pacienta IQ ir ≥ 85 .

Laikā, kad notika iekļaušana klīniskajos pētījumos, no 29 pacientiem ar agrīnu MLD 20 pacienti bija presimptomātiski, un 9 pacientiem bija agrīni simptomi, 16 pacientiem bija VI MLD diagnoze, un 13 pacientiem bija diagnosticēta AJ MLD. Visi pētījumā iekļautie VI pacienti un daži AJ pacienti tika identificēti pēc tam, kad viņu vecākajam brālim vai māsai bija attīstījušies simptomi un diagnosticēta MLD, tāpēc tika pārbaudīti pārējie ģimenes locekļi.

3. tabula. Demogrāfiskā raksturojuma kopsavilkums pēc simptomātikas statusa gēnu terapijas laikā un pēc slimības apakštipa (integrētā efektivitātes kopa)

	Presimptomātiskie pacienti		Pacienti ar agrīniem simptomiem	
	Vēlīnā infantilā apakšgrupa (N=15)	Agrīnā juvenīlā apakšgrupa (N=5)	Vēlīnā infantilā apakšgrupa (N=1)	Agrīnā juvenīlā apakšgrupa (N=8)
Dzimums, n (%)				
Sieviešu	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Vīriešu	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Vecums GT laikā, mēneši				
Mediāna	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Maks.	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilizācija un aferēze

Klīniskās izstrādes laikā visiem (desmit) pacientiem, kuriem tika nolemts kā avota materiālu izmantot mPA un neveikt KS savākšanu, ievadīja *G-CSF* (10–12,5 µg/kg/dienā), lai mobilizētu CD34⁺ šūnas pirms aferēzes procedūras. Sākot ar trešo *G-CSF* ievadīšanas dienu, vienu reizi dienā tika ievadīts vēl viens mobilizējošais līdzeklis pleriksafors (0,24 mg/kg subkutāni), ja tas bija klīniski indicēts atkarībā no leukocītu un CD34⁺ šūnu skaita pacienta perifērajās asinīs. Aferēzi veica atbilstoši standarta procedūrām, tiklīdz CD34⁺ šūnu skaits bija sasniedzis pietiekamu līmeni.

Ja vienā aferēzes procedūrā netika sasniegts iegūstamo CD34⁺ šūnu mērķa skaits, lai varētu izgatavot Libmeldy un nodrošināt rezerves transplantācijas materiālu, tika veikta otra procedūra. Visiem pacientiem minimālais CD34⁺ šūnu skaits, kas nepieciešams Libmeldy izgatavošanai (8 x 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg), tika savākts vienā mobilizācijas ciklā un vienā vai divās aferēzes procedūrās.

Sagatavošanas terapija pirms ārstēšanas

Pirms ārstēšanas ar Libmeldy visi pacienti saņēma sistēmisku sagatavošanas terapiju ar busulfānu.

Trīspadsmit pacientus (45 %) ārstēja ar submeloablatīvu sagatavošanas terapijas (*SMAC*) shēmu, kas definēta kā mērķa kumulatīvais *AUC* 67 200 µg*h/l. Sešpadsmit pacientus (55 %) ārstēja ar mieloablatīvu sagatavošanas terapijas (*MAC*) shēmu, kas definēta kā mērķa kumulatīvais *AUC* 85 000 µg*h/l.

SMAC sagatavošanas terapijas shēmā pacienti saņēma kopumā 14 busulfāna devas (atbilstoši pacienta ķermeņa masai) 2 stundu ilgas i. v. infūzijas veidā, ko ievadīja ik pēc 6 stundām no -4. dienas līdz -1. dienai. Busulfāna līmeni plazmā kontrolēja sērijveida farmakokinētiskajos paraugos un pielāgoja, izmantojot mērķa devas *AUC* 4800 µg*h/l (diapazons: 4200–5600 µg*h/l), kas atbilst sagaidāmajam kopējam kumulatīvajam *AUC* 67 200 µg*h/l (diapazons: 58 800–78 400 µg*h/l). Vidēji kumulatīvais *AUC* pacientiem, kuri saņēma *SMAC* shēmu, bija augstāks par sagaidāmo, bet saglabājās mērķa diapazona robežās (ģeometriskais vidējais 71 923,53 (95 % TI: 68 751,04; 75 242,41)).

MAC sagatavošanas terapijas shēmā pacienti saņēma busulfāna devu, kas aprēķināta pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu atbilstoši pacienta vecumam (80 mg/m² deva, ja ≤ 1 g. v.; 120 mg/m² deva, ja > 1 g. v.), kopumā 4 devas, ko ievadīja 3 stundu ilgas i. v. infūzijas veidā ik pēc 20–24 stundām no -4. līdz -1. dienai. Busulfāna līmeni plazmā kontrolēja sērijveida farmakokinētiskajos paraugos un pielāgoja, izmantojot mērķa kopējo kumulatīvo *AUC* 85 000 µg*h/l (diapazons: 76 500–93 500 µg*h/l).

Analizējot apakšgrupas pēc sagatavošanas terapijas shēmas, tas ir, salīdzinot apakšgrupas ar pacientiem, kuri saņēma *MAC* un *SMAC* shēmu, neatklāja pamanāmas atšķirības ne transducēto šūnu iedzīvošanās līmenī, ne ARSA enzīma aktivitātē (kopumā PAMŠ šūnās un no KS atvasinātajās mononukleārajās šūnās). Arī abu shēmu drošuma profili izrādījās salīdzināmi.

Tāpēc lēmumu par *MAC* vai *SMAC* režīma izmantošanu pacienta sagatavošanai pirms terapijas pieņem ārstējošais ārsts, ņemot vērā pacienta klīnisko raksturojumu, piemēram, bet ne tikai, vecumu, aknu darbību, priekšlaicīgu piedzimšanu un trombofiliju.

Klīniskās izstrādes laikā bija nepieciešama vēnu oklūzijas slimības (VOS) un saistīto endotēlija bojājumu komplikāciju profilakse ar ursodezoksiholskābi vai defibrotīdu saskaņā ar iestādes praksi.

Libmeldy ievadīšana

Visiem pacientiem (N=29) zāles ievadīja intravenozas infūzijas veidā ar vidējo (min., maks.) šūnu devu $10,81 \times 10^6$ (4,2, 25,9) CD34⁺ šūnas/kg.

Integrētie efektivitātes rezultāti (N=29)

Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija šādi:

- lielās motorikas funkcijas mērījums (*Gross Motor Function Measure — GMFM*): kopējā *GMFM* novērtējuma punktu skaita uzlabošanās par >10 % ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar *GMFM* novērtējuma punktu skaitu atbilstoša vecuma neārstētiem pacientiem vēsturiskajā MLD kontroles populācijā (t.i., *TIGET* slimības dabiskās gaita (*Natural History — NHx*) pētījums), vērtējot 2. gadā pēc ārstēšanas (sk. 4. tabulu), un
- ARSA aktivitāte: reziduālās ARSA aktivitātes nozīmīga (≥ 2 SN) palielināšanās salīdzinājumā ar rādītājiem pirms ārstēšanas, nosakot perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ) 2. gadā pēc ārstēšanas (sk. 1. attēlu un 5. tabulu sadaļā “Farmakodinamiskā iedarbība”).

Pacientiem ar agrīnu MLD sākumu, kurus ārstēja pirms redzamu simptomu rašanās, bija normāla motorā attīstība, stabilizācija vai palēnināts motorās disfunkcijas progresēšanas ātrums, nosakot pēc *GMFM* kopējā novērtējuma punktu skaita (%) (sk. 4. tabulu).

Izmantojot *ANCOVA* modeli, kas koriģēts atbilstoši vecumam *GMFM* novērtēšanas un ārstēšanas laikā, vidējā atšķirība starp ārstētiem presimptomātiskiem VI pacientiem un atbilstoša vecuma neārstētiem VI pacientiem *NHx* pētījumā bija 71,0 % 2. gadā un 79,8 % 3. gadā. Līdzīgi vidējā atšķirība starp ārstētiem presimptomātiskiem AJ pacientiem un atbilstoša vecuma neārstētiem AJ pacientiem bija 52,4 % 2. gadā un 74,9 % 3. gadā. Šīs atšķirības statistiski nozīmīgi ($p \leq 0,008$) liecināja par Libmeldy pārākumu.

Skaidra, kaut gan ne statistiski nozīmīga *GMFM* kopējā novērtējuma punktu skaita atšķirība tika novērota arī starp ārstētiem agrīni simptomātiskiem AJ pacientiem un atbilstoša vecuma neārstētiem AJ pacientiem (28,7 % 2. gadā; $p=0,350$ un 43,9 % 3. gadā; $p=0,054$).

4. tabula. *GMFM* kopējais novērtējuma punktu skaits (%) 2. gadā un 3. gadā presimptomātiskiem un agrīni simptomātiskiem pacientiem (vēlīnas infantīlās formas un agrīnas juvenīlās formas apakšgrupās), salīdzinot ar slimības dabisko gaitu atbilstošajā vecumā (integrētā efektivitātes kopa)

		Koriģētais vidējais <i>GMFM</i> kopējais novērtējuma punktu skaits		Vidējā <i>GMFM</i> kopējā novērtējuma punktu skaita atšķirība, salīdzinot ārstētos pacientus un atbilstoša vecuma neārstētos pacientus ar dabisko slimības gaitu
		Ārstētie pacienti	Neārstētie pacienti ar dabisko slimības gaitu	
Presimptomātiskie pacienti	Vēlīnā infantilā forma			
	2. gads*	79,5 % (n=10)	8,4 % (n=8)	71,0 % (95 % TI: 60,4–81,7); p<0,001
	3. gads	82,6 % (n=9)	2,8 % (n=9)	79,8 % (95 % TI: 66,2–93,3); p<0,001
	Agrīnā juvenilā forma			
	2. gads*	96,7 % (n=4)	44,3 % (n=8)	52,4 % (95 % TI: 25,1–79,6); p=0,008
	3. gads	93,2 % (n=4)	18,2 % (n=9)	74,9 % (95 % TI: 50,8–99,1); p<0,001
Pacienti ar agrīniem simptomiem	Agrīnā juvenilā forma			
	2. gads*	60,7 % (n=6)	31,9 % (n=10)	28,7 % (95 % TI: -14,1–71,5); p=0,350
	3. gads	59,8 % (n=6)	15,9 % (n=10)	43,9 % (95 % TI: 9,2–78,5); p=0,054

* Lielās motorikas funkcijas mērījums divus gadus pēc ārstēšanas bija viens no primārajiem mērķa kritērijiem reģistrācijas klīniskajā pētījumā. Piezīme: kovariāciju analīze, kas koriģēta atbilstoši ārstēšanai un vecumam. P vērtības ir no divpusēja 5 % hipotēzes testa ar 10 % atšķirības nulles hipotēzi. TI – ticamības intervāls; AJ – agrīna juvenila; *GMFM* – Lielās motorikas funkcijas mērījums; VI – vēlīnā infantila; MLD – metahromātiska leukodistrofija.

Lielās motorikas funkcijas pasliktināšanos vērtēja no slimības rašanās brīža AJ pacientiem, kuriem gēnu terapijas laikā bija agrīni simptomi. Četrus gadus pēc slimības sākuma aprēķinātais pacientu procentuālais īpatsvars, kuri bija izdzīvojuši un saglabājuši pārvietošanās spēju un spēju sēdēt bez atbalsta (*GMFC-MLD* 5. līmenis vai augstāks), bija 62,5 % ārstētajā grupā, salīdzinot ar 26,3 % neārstētajā grupā, kas liecina par lēnāku slimības progresēšanu pēc ārstēšanas ar Libmeldy. Otrajā gadā pēc ārstēšanas arī tika novērota statistiski nozīmīga ARSA aktivitātes palielināšanās PAMŠ šūnās, salīdzinot ar sākotnējām vērtībām pirms ārstēšanas gan presimptomātiskiem pacientiem (palielināšanās 20,0 reizes; p<0,001), gan agrīni simptomātiskiem pacientiem (palielināšanās 4,2 reizes; p=0,004) (sk. 5. tabulu).

5. tabula. PAMŠ šūnās izmērītās ARSA aktivitātes (ģeometriskais vidējais) sākotnējās vērtības un 2 gadus pēc ārstēšanas presimptomātiskiem un agrīni simptomātiskiem pacientiem (integrētā efektivitātes kopa)

	Ģeometriskais vidējais (%CVb) ARSA aktivitāte PAMŠ šūnās		Palielināšanās reižu skaits no sākotnējām vērtībām līdz 2. gadam*
	Sākotnējais rādītājs	2. gads	
Pirms simptomu parādīšanās	26,923 (16,72) (n=19)	339,736 (270,85) (n=14)	20,0 (95 % TI: 9,0, 44,0) p<0,001
Agrīni simptomi	26,025 (2,72) (n=9)	134,056 (55,94) (n=6)	4,2 (95 % TI: 1,6, 11,2) p=0,004

* Koriģēto vidējo vērtību attiecība no atkārtotu mērījumu jaukta modeļa datiem logaritmiskajā skalā, koriģēts atbilstoši vizītei, sākotnējām vērtībām, sākotnējām vērtībām pēc vizītes mijiedarbības, slimības apakštipam un slimības apakštipam pēc vizītes mijiedarbības.

Integrētās efektivitātes analīzes sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija IQ rādītājs virs 55 punktiem pēc ārstēšanas ar Libmeldy; tas ir mērenas garīgās atpalicības robežvērtība (DSM-IV) neiropsiholoģijas testos. Intelektu koeficienta/atīstības koeficienta (*Intelligence Quotient/Development Quotient* — IQ/DQ) mērījumi, t.i., kognitīvās un valodas spējas, papildina

GMFM rezultātus un sniedz plašākus pierādījumus tam, ka augstāks transplantēto šūnu iedzīvošanās un enzīmu atjaunošanās līmenis nodrošina atbilstošu ārstēšanas ietekmi uz MLD pacientu galvenajām simptomu jomām.

VI apakšgrupā (kur visi pacienti, izņemot vienu, ārstēšanas laikā bija presimptomātiski) 12 no 15 novērtētajiem pacientiem bija samērā konstants IQ/DQ, kas bija normālajā diapazonā (IQ/DQ rādītājs 100 ± 15) visu novērošanas periodu. Visiem šiem pacientiem, izņemot divus (vienam presimptomātiskam, vienam ar agrīniem simptomiem), rādītāji saglabājās virs smagu garīgu traucējumu sliekšņa (IQ/DQ > 55) hronoloģiskajā vecumā, kurā visiem 14 neārstētajiem NHx pacientiem, kuriem veikta neiropsiholoģiskā novērtēšana, bija pierādīta smaga kognitīvās funkcijas pasliktināšanās (t.i., IQ/DQ zem 55 un tuvu 0 punktiem).

No 10 izdzīvojušajiem AJ pacientiem visiem 4 presimptomātiskajiem pacientiem un 4 no 6 agrīni simptomātiskajiem pacientiem visā novērošanas periodā bija normāls IQ/DQ. Turpretim 11 no 12 NHx pacientiem, kuriem bija veikta neiropsiholoģiskā novērtēšana, bija pierādīta smaga kognitīvās funkcijas pasliktināšanās novērošanas periodā.

Integrētās datu analīzes laikā, t.i., ar novērošanas perioda mediānu 3,035 gadus pēc ārstēšanas (diapazons: 0,99–7,51), nenomira neviens no 16 pacientiem ārstētajā VI apakšgrupā, kur ārstēšanas brīdī visi pacienti, izņemot vienu, bija presimptomātiski (100 % kopējā dzīvildze). Četri presimptomātiskie VI pacienti bija dzīvi 6 vai vairāk gadus pēc ārstēšanas, un 2 presimptomātiskie VI pacienti bija dzīvi 7 vai vairāk gadus pēc ārstēšanas. Savukārt NHx pētījumā 12 no 19 neārstētajiem pacientiem (63,2 %) analīzes laikā bija miruši.

Ārstētajā un neārstētajā AJ grupā tika novērota salīdzināmā kopējā dzīvildze, un novērošanas laika mediāna bija 3,49 gadi pēc ārstēšanas (diapazons: 0,64–6,55). Viens no 5 (20 %) AJ pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu presimptomātiskajā stadijā, nomira no cerebrāla išēmiskā insulta, ko neuzskatīja par saistītu ar Libmeldy. Nomira 2 no 8 (25,0 %) AJ pacientiem, kurus ārstēja agrīnu simptomu stadijā; abos gadījumos nāves iemesls bija slimības progresēšana, ko arī neuzskatīja par saistītu ar Libmeldy terapiju. Tāpat 3 no 12 (25 %) neārstētajiem AJ pacientiem NHx pētījumā analīzes laikā bija miruši.

Sensitivitātes analīzē, ko veica, lai noteiktu klīniskos faktoros, kas varētu būt ietekmējuši Libmeldy terapijas ieguvuma līmeni, un lai optimizētu ieteicamo terapijas izmantošanu, tika atklāti 4 nesekmīgas ārstēšanas gadījumi:

- vienam VI pacientam radās ar slimību sākumu saistīti simptomi laikposmā no skrīninga līdz Libmeldy ievadīšanai, un ārstēšanas laikā viņu uzskatīja par simptomātisku. Šī pacienta slimības progresēšana pēc ārstēšanas bija salīdzināma ar neārstētajiem NHx pacientiem gan kognitīvās funkcijas, gan motorās attīstības ziņā;
- trim agrīni simptomātiskiem AJ pacientiem, kurus ārstēja ar Libmeldy, gan motorā, gan kognitīvā funkcija pasliktinājās tādā apmērā, kas salīdzināms ar neārstētajiem NHx pacientiem novēroto pasliktināšanos, un slimības progresēšana diviem no viņiem izraisīja nāvi. Diviem no trim pacientiem IQ ārstēšanas laikā bija < 85 (82 un 58). Diviem no trim pacientiem bija stāvokļa pasliktināšanās laikposmā no skrīninga līdz sākotnējiem novērtējumiem (sagatavošanas terapijas shēmas sākumā).

Pētījums 205756 (kriokonservēts komerciālais preparāts)

Pētījums 205756 ir atklāts vienas grupas pētījums, kurā vērtēja kriokonservēta (komerciāla) Libmeldy preparāta lietošanu presimptomātisku VI un agrīni simptomātisku AJ MLD pacientu ārstēšanā. Šūnu devas diapazons, ko izmantoja pirmajiem 9 pacientiem pētījumā 205756 ($10,45\text{--}30,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg), ir līdzīgs diapazonam, ko izmantoja ar svaigu (pētāmo) zāļu preparātu ārstētajiem pacientiem ($4,2\text{--}25,9 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg).

Datu apkopošanas brīdī ārstēšana tika nodrošināta 6 pacientiem (3 VI, 3 AJ), viņi visi ārstēšanas brīdī bija presimptomātiski, un novērošanas laika mediāna pēc ārstēšanas bija 0,87 gadi (diapazons: 0,0–1,47 gadi). Sākotnējie efektivitātes dati liecina, ka transplantēto šūnu iedzīvošanās līmenis, vektora pavairojumu skaits, ARSA aktivitāte PAMŠ šūnās un CSŠ dažādos laika punktos pēc gēnu terapijas ir tādā pašā diapazonā, kāds novērots integrētajā datu analīzē pacientiem, kuri ārstēti ar svaigu Libmeldy preparātu.

Sākotnējie drošuma dati liecina, ka Libmeldy ir laba panesamība. Šajā pētījumā ar kriokonservēto zāļu formu novērotais drošuma profils ziņoto nevēlamo blakusparādību rakstura, rašanās laika un biežuma ziņā atbilst profilam, kas noteikts ar svaigu preparātu ārstētajiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Libmeldy pētīja zīdaiņiem un bērniem vecumā no 7,6 mēnešiem līdz 11,6 gadiem. Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt rezultātus Libmeldy pētījumiem ar pediatriskās populācijas ar metahromātiskās leukodistrofijas vēlinās juvenīlās apakškopas pacientiem (t. i., MLD pacientiem, kuri slimības sākšanās laikā ir vecumā no 7 līdz mazāk nekā 17 gadiem) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Libmeldy ir gēnu terapijas zāles, kas sastāv no *ex vivo* ģenētiski modificētām autologām šūnām. Libmeldy rakstura dēļ tradicionālie farmakokinētikas, uzsūkšanās, metabolisma un eliminācijas pētījumi nav piemērojami. Tomēr tika pētīta Libmeldy bioizkliede, un tika pierādīta izplatīšanās asinsrades audos un slimības mērķa orgānos (tai skaitā galvas smadzenēs).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Libmeldy rakstura dēļ standarta toksikoloģiskais novērtējums nav piemērojams, un nav veikti tradicionālie mutagenitātes, kancerogenitātes un toksiskas ietekmes uz reproduktīvo sistēmu un attīstību novērtēšanas pētījumi.

Libmeldy farmakoloģija, toksikoloģija un genotoksicitāte tika vērtēta *in vitro* un *in vivo*. Integrācijas vietu analīze (*Integration Site Analysis — ISA*) ar peļu Lin- kaulu smadzeņu šūnām un cilvēka CD34⁺ šūnām, kas transducētas ar ARSA LVV, tika veikta pirms un pēc transplantācijas pelēm, un tajā netika atklāta insercijai raksturīgā bagātināšanās ar vēzi saistītos gēnos vai to tuvumā vai klonāla dominance. Ar ARSA LVV saistītais prototipa lentivīrusa vektors neierosināja *in vitro* transformāciju un transducēto savvaļas tipa peļu Lin- kaulu smadzeņu šūnu noturīgu augšanu insercijas izraisītās transformācijas ietekmē. Lin- kaulu smadzeņu šūnas no Cdkn2a^{-/-} pelēm, kas ir celms ar noslieci uz audzēju veidošanos, ko izraisa gamma-retrovīrusu insercijas mutāģenēze, tika transducētas ar tāda paša prototipa lentivīrusa vektoru, un pēc šo šūnu transportēšanas savvaļas tipa pelēm netika konstatēts nekāds genotoksiskais potenciāls.

Toksicitātes un onkoģenēzes (tumorigenitātes) pētījumi tika veikti ar peļu MLD modeli. Pierādījumu par toksicitāti pārmērīgas ARSA ekspresijas dēļ nav, un nav novērota patoloģiska vai ļaundabīga transplantēto šūnu vai asinsrades audzēju augšana saistībā ar ARSA LVV integrāciju. Pārmērīga ARSA ekspresija cilvēka HCPŠ un ARSA Tg pelēm nepasliktināja citu sulfatāžu aktivizāciju, kas atkarīga no sulfatāzes aktivētāja SUMF-1, neietekmēja transducēto šūnu vairošanās un diferenciācijas spējas un neierosināja toksicitāti vai funkcionālos traucējumus ARSA Tg pelēm.

Papildu pētījumos ar cilvēka CD34⁺ šūnām, kas transducētas ar ARSA LVV un ievadītas pelēm ar imūndeficītu un pēc mieloablācijas, netika atklāta toksicitāte, vektora mobilizācija un peļu tēviņu dzimumdziedzeru blakusstāvošā transdukcija.

Molekulārajā kontrolē neatklāja replikācijas kompetentu lentivīrusu (*Replication Competent Lentivirus — RCL*).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Dimetilsulfoksīds
Nātrija hlorīds
Cilvēka albumīns

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

6 mēneši.

Pēc atkausēšanas: ne ilgāk kā 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt infūzijas maisu(-s) metāla kasetnē(-s).

Libmeldy ir jāuzglabā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē (< -130 °C) un tām jāpaliek sasaldētām līdz brīdim, kad pacients ir sagatavots ārstēšanai, lai nodrošinātu dzīvotspējīgu šūnu pieejamību ievadīšanu pacientam. Atkausētās zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

50 ml etilēnvīnīlacetāta (EVA) infūzijas maiss(-i) ar divām pieejamām adatas pieslēgvietām, iepakots(-i) EVA iepakojuma maisiņā un ievietots(-i) metāla kasetnē.

Libmeldy no ražotnes uz ārstniecības iestādes glabāšanas telpu nogādā kriokonteinerā, kurā var ietilpt vairākas metāla kasetnes, kas paredzētas vienam pacientam. Katra metāla kasetne satur vienu infūzijas maisu ar Libmeldy.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

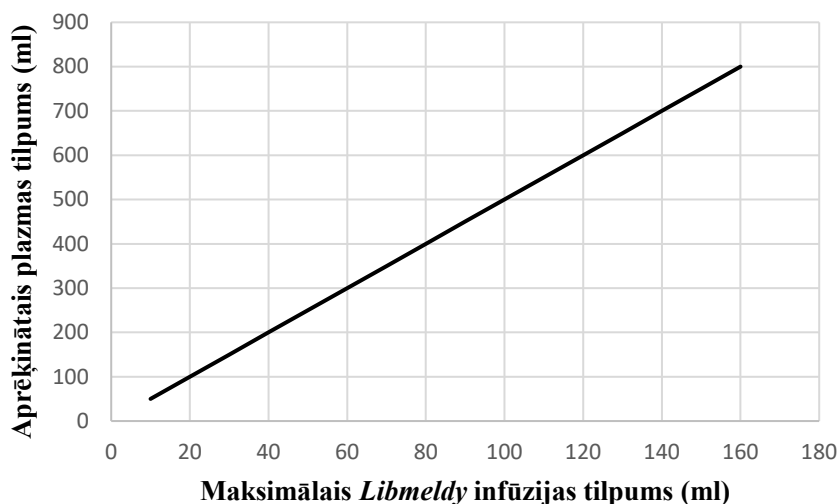
- Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Libmeldy, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.
- Libmeldy vienmēr jāglabā < -130 °C temperatūrā līdz brīdim, kad maisa saturu atkausē infūzijai.

Ievadāmās devas noteikšana

- Ņemot vērā 4.2. apakšpunktā sniegto informāciju par devām, ar infūziju ievadāmā deva un vajadzīgais infūzijas maisu skaits jānosaka, pamatojoties uz kopējo nodrošināto CD34⁺ šūnu skaitu, kas norādīts Zāļu sērijas informācijas lapā (tas ir, “nodrošināto devu”, kas aprēķināta atbilstoši pacienta ķermeņa svaram šūnu ieguves brīdī). Nosakot ievadāmo Libmeldy devu, jāņem vērā arī pacienta ķermeņa masa ārstēšanas laikā un tas, ka katra izmantotā maisa saturs ir jāievada pilnībā.

- Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masu. Ja ar infūziju jāievada tāda Libmeldy deva, kas atbilst vairāk nekā vienam maisam, pirms infūzijas jāpārliedz, ka ar infūziju ievadāmais zāļu tilpums atbilst ieteiktajai DMSO robežvērtībai, proti, kopējais ievadītais DMSO tilpums nedrīkst pārsniegt $< 1\%$ no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma. Tāpēc maksimālā ievadāmā Libmeldy deva nedrīkst pārsniegt $< 20\%$ no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.
- Nākamais grafiks paredzēts uzzīnai, lai noteiktu maksimālo Libmeldy daudzumu, ko ar infūziju var ievadīt pacientam atkarībā no aprēķinātā plazmas tilpuma.

2. attēls. Norādījumi par drošu DMSO robežvērtību: maksimālā ievadāmā Libmeldy deva nedrīkst pārsniegt $< 20\%$ no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma



Sagatavošana pirms ievadīšanas

- Pacientam var būt vairāki infūzijas maisi. Katrs infūzijas maiss tiek piegādāts iepakojuma maisiņā, kas ievietots metāla kasetnē.
- Iepakojuma maisiņā iesaiņotais(-ie) infūzijas maiss(-i) jāglabā metāla kasetnē(-s) šķidrā slāpekļa tvaika fāzē $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai ar infūziju.
- Uzskaitiet visus infūzijas maisus un, izmantojot pievienoto zāļu sērijas informācijas lapu, pārliedzieties, ka uz katra infūzijas maisa norādītais derīguma termiņš nav beidzies.
- Jābūt pieejamam sterilam nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumam injekcijām, lai uzpildītu ievadīšanas sistēmu pirms infūzijas un izskalotu infūzijas maisu un ievadīšanas sistēmu pēc infūzijas.

Pārbaude pirms atkausēšanas

- Neizņemiet metāla kasetni no kriogēnās glabātuves vai neatkausējiet Libmeldy, kamēr pacients nav gatavs infūzijai. Libmeldy infūzijas maisa(-u) atkausēšanas un infūzijas laiks ir jāsapņo. Iepriekš pārliedzieties par infūzijas laiku un pielāgojiet atkausēšanas sākuma laiku tā, lai terapija būtu pieejama infūzijai, kad pacients ir tai gatavs.
- Pirms atkausēšanas atveriet metāla kasetni un pārbaudiet, vai iepakojuma maisiņš un infūzijas maiss nav bojāti. Ja infūzijas maiss ir bojāts, ievērojiet vietējos norādījumus par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem un nekavējoties sazinieties ar *Orchard Therapeutics*.
- Pirms Libmeldy atkausēšanas jāpārliedzieties, vai pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai, kas norādīta iepakojuma marķējumā un pievienotajā zāļu sērijas informācijas lapā. Libmeldy ir paredzētas tikai autoloģai lietošanai. Neatkausējiet un neievadiet infūzijā Libmeldy, ja pacienta informācija infūzijas maisa marķējumā neatbilst paredzētajam pacientam.

Atkausēšana

- Uzmanīgi izņemiet infūzijas maisu no metāla kasetnes un, atstājot noslēgtā iepakojuma maisiņā, atkausējiet infūzijas maisu 37 °C temperatūrā kontrolētā atkausēšanas ierīcē, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus.
- Kad atkausēšana pabeigta, maiss nekavējoties jāizņem no atkausēšanas ierīces.
- Iepakojuma maisiņš saudzīgi jāatver, lai izņemtu infūzijas maisu, un tas līdz infūzijai jātur istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C).
- Viegli groziet infūzijas maisu, lai atkārtoti suspendētu šūnas. Jāapskata, vai infūzijas maisa saturā nav palikuši redzami šūnu kunkuļi. Nelieliem šūnu materiāla kunkuļiem vajadzētu izšķīst pēc saudzīgas manuālas sajaukšanas. Nekratiet maisu.
- Infūzijas maisu pirms infūzijas nedrīkst mazgāt, centrifugēt, ņemt no tā paraugus un/vai suspendēt jaunā barotnē.
- Libmeldy nedrīkst apstarot, jo apstarošana var deaktivizēt preparātu.
- Ja pacienta ārstēšanas devai ir nodrošināti vairāki infūzijas maisi, ievadiet katra infūzijas maisa saturu pilnībā, pirms sākat nākamā maisa atkausēšanu un infūziju.

Ievadīšana

- Libmeldy jāievada intravenozas infūzijas veidā caur centrālās vēnas katetru, ievērojot ievadīšanas vietas standarta procedūras attiecībā uz šūnu terapijas līdzekļiem.
- Ieteicamais ievadīšanas komplekts sastāv no asins transfūzijas komplekta, kas aprīkots ar 200 µm filtru.
- Lai saglabātu maksimālu preparāta dzīvotspēju, katra maisa saturs infūzijas veidā ar gravitācijas palīdzību jāievada 2 stundu laikā pēc atkausēšanas, ieskaitot jebkādus pārtraukumus infūzijas procesā.
- Maksimālais infūzijas ātrums ir 5 ml/kg/h, un katra maisa saturs ar infūziju jāievada aptuveni 30 minūšu laikā.
- Ja vajadzīgs vairāk nekā viens Libmeldy maiss, ar infūziju jāievada tikai viens maiss stundā.
- Iepriekš DMSO nesaņēmuši pacienti ir rūpīgi jānovēro. Laikā līdz 3 stundām pēc infūzijas jāpārbauda organisma stāvokļa galvenie rādītāji (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums un skābekļa piesātinājums), kā arī jāuzrauga jebkādu simptomu rašanās.
- Infūzijas beigās izskalojiet visu infūzijas maisā palikušo Libmeldy daudzumu un pievienoto ievadīšanas sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts pēc iespējas vairāk šūnu. Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masu.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

- Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Libmeldy, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

- Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Libmeldy (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1493/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 17. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Libmeldy laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītošanas un kontrolētās izplatīšanas programmas saturu un formātu.

Izglītošanas un kontrolētās izplatīšanas programmas mērķis ir sniegt informāciju par drošu Libmeldy lietošanu.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur Libmeldy tiek laistas tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētajiem, kuri attiecīgi varētu izrakstīt, izsniegt un/vai lietot Libmeldy, būtu pieejami vai tiktu nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- izglītojošie materiāli ārstiem;
- informācijas kopums pacientiem.

Ārstiem paredzētajā izglītojošajā materiālā jāiekļauj:

- zāļu apraksts;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem;
- norādījumi par rīkošanos ar zālēm un to ievadīšanu.

• Norādījumos veselības aprūpes speciālistiem jāiekļauj šāda galvenā informācija.

- Brīdinājums par to, ka teorētiski Libmeldy var būt saistīts ar insercijas mutāģenēzes risku, kas potenciāli var izraisīt ļaundabīgu audzēju attīstību. Visiem pacientiem jākontrolē kancerogēnu izmaiņu, leikozes vai limfomas pazīmes un simptomi, pacienti jāinformē par leikozes vai limfomas simptomiem un jānorāda, ka jebkādu simptomu gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības.
- Brīdinājums par transplantēto trombocītu aizkavētu iedzīvošanos un norādījumi par šī stāvokļa kontrolēšanu.
- Brīdinājums par antivielu pret ARSA veidošanos un norādījumi par šī stāvokļa kontrolēšanu.
- Brīdinājums par potenciāli nesekmīgu šūnu iedzīvošanos un par nepieciešamību kontrolēt pacientus.
- Informācija par ilgtermiņa MLD pētījumu *LongTERM-MLD* un tā saturu.
- Ieteikumi par svarīgiem apsvērumiem, kas jāapsver ar pacientiem un/vai aprūpētajiem saistībā ar Libmeldy:
 - ar Libmeldy terapiju saistītie potenciālie riski;
 - ļaundabīgu audzēju, piemēram, leikozes/limfomas, pazīmes un veicamā rīcība;
 - pacientam un vecākiem/aprūpētajiem paredzētās norādījumu rokasgrāmatas saturs;
 - nepieciešamība nēsāt līdzī Pacienta brīdinājuma kartīti un parādīt to katram veselības aprūpes speciālistam;
 - regulāras kontroles un ilgtermiņa novērošanas nozīmīgums.

- Kontaktinformācija ziņošanai par visām varbūtējām blakusparādībām, ziņojumā norādot individuālo zāļu sērijas numuru, kas atrodams Pacienta brīdinājuma kartītē.

• Norādījumos veselības aprūpes speciālistiem par rīkošanos ar zālēm un to ievadīšanas metodi jāiekļauj šāda galvenā informācija.

- Norādījums, ka Libmeldy drīkst ievadīt specializētā ārstniecības iestādē ar pieredzi asinsrades cilmes šūnu transplantācijā (ACŠT).
- Instrukcijas par piesardzības pasākumiem pirms rīkošanās ar Libmeldy vai pirms ievadīšanas.
- Instrukcijas par Libmeldy saņemšanu un uzglabāšanu.
- Instrukcijas par Libmeldy pārbaudīšanu pirms ievadīšanas.
- Instrukcijas par Libmeldy atkausēšanu.
- Kontaktinformācija ziņošanai par visām varbūtējām blakusparādībām, ziņojumā norādot individuālo zāļu sērijas numuru, kas atrodams Pacienta brīdinājuma kartītē.

Pacientiem paredzētajā informācijas kopumā jāiekļauj:

- lietošanas instrukcija;
- norādījumi pacientam un vecākiem/aprūpētājiem;
- pacienta brīdinājuma kartīte.

• Norādījumos pacientam un vecākiem/aprūpētājiem jāiekļauj šāda galvenā informācija.

- Brīdinājums par pacientu novērošanu, vai nerodas leikozes vai limfomas simptomi, un par to, ka jebkādu simptomu gadījumā nekavējoties jāsazinās ar ārstu speciālistu, jo pastāv neliels risks, ka pacientam var attīstīties leikoze vai limfoma. Regulārajās ikgadējās medicīniskajās apskatēs, kas turpināsies pēc ārstēšanas, ārsts speciālists pārbaudīs, vai pacienta asinīs ir leikozes vai limfomas pazīmes.
- Norādījums par to, ka pacientam vai viņa vecākiem/aprūpētājam jānēsā līdz Pacienta brīdinājuma kartīte, lai jebkuru ārstējošo veselības aprūpes speciālistu informētu par to, ka bērns ir ārstēts ar Libmeldy.
- Norādījums, ka ir svarīgi regulāri kontrolēt simptomus un par jebkādiem simptomiem vai bažām ziņot bērnu ārstējošajam ārstam speciālistam.
- Informācija par ilgtermiņa MLD pētījumu *LongTERM-MLD* un par tā mērķi.
- Kontaktinformācija ziņošanai par zāļu blakusparādībām vai pacienta simptomiem un informācija par to, kas ir zāles, kurām piemērota papildu uzraudzība (▼).
- **Pacienta brīdinājuma kartītē jāiekļauj šāda galvenā informācija.**
 - Norāde, ka pacients ir saņēmis ārstēšanu ar Libmeldy, iekļaujot zāļu sērijas numuru un ārstēšanas datumu, lai nodrošinātu izsekojamību saskaņā ar Vadlīnijām par uzlabotās terapijas zāļu drošuma un efektivitātes apsekošanu un riska pārvaldību (EMA/149995/2008).
 - Ārstējošā ārsta kontaktinformācija.
 - Informācija par to, ka Libmeldy var izraisīt viltus pozitīvus rezultātus noteiktos komerciālos HIV testos.
 - Norāde, ka pacients ir saņēmis ārstēšanu ar gēnu terapiju un nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoru.
 - Sīkāka informācija par ziņošanu par nevēlamām blakusparādībām un to, ka Libmeldy ir piemērota papildu uzraudzība (▼).
 - Kontaktinformācija, kur veselības aprūpes speciālisti var saņemt plašāku informāciju.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur Libmeldy tiek laistas tirgū, būtu sistēma, kas paredzēta šo zāļu izplatīšanas kontrolei papildus kontroles līmenim, ko nodrošina parastie riska samazināšanas pasākumi. Pirms zāles tiek izrakstītas, izgatavotas, izsniegtas un lietotas, jāizpilda šeit norādītās prasības.

Libmeldy būs pieejamas tikai ar RAĪ kvalificētu ārstniecības iestāžu starpniecību, lai nodrošinātu pacienta šūnu un izgatavoto zāļu izsekojamību starp ārstējošo slimnīcu un zāļu izgatavošanas vietu.

Ārstniecības iestāžu atlase tiks veikta, atbilstoši sadarbojoties ar valsts veselības aizsardzības iestādēm. Ārstniecības iestāžu kvalifikācijas procesā veselības aprūpes speciālisti saņems apmācību par ārstiem paredzētajiem izglītojošajiem materiāliem.

•**Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai papildus raksturotu Libmeldy ilgtermiņa efektivitāti un drošumu bērniem ar vēlīnu infantilu vai agrīnu juvenīlu MLD formu, RAĪ jāveic perspektīvs pētījums, pamatojoties uz reģistra datiem, un jāiesniedz tā rezultāti atbilstoši saskaņotam protokolam.	Starpposma ziņojumi jāiesniedz saskaņā ar RPP Pētījuma galīgais ziņojums: 2046. gada marts

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

METĀLA KASETNE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Libmeldy 2–10 x 10⁶ šūnu/ml dispersija infūzijām
atidarsagene autotemcel

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HCPŠ), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas ekspresē cilvēka arilsulfatāzes A (ARSA) gēnu. Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī dimetilsulfoksīdu, cilvēka albumīnu un nātrija hlorīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

10–20 ml

Infūzijas maisu skaitu un CD34⁺ šūnu skaitu vienā maisā šim pacientam skatīt zāļu sērijas informācijas lapā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un pārvadāt sasaldētu (< -130 °C temperatūrā). Uzglabāt infūzijas maisu metāla kasetnē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Neatvērt iepakojuma maisiņu, kamēr zāles nav atkausētas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1493/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Vārds:
Uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:
DIN:
COI ID:
Sērija:
Maisa ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPPOSMA IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMA MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Libmeldy 2–10 x 10⁶ šūnu/ml dispersija infūzijām
atidarsagene autotemcel

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HCPŠ), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas ekspresē cilvēka arilsulfatāzes A (ARSA) gēnu. Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī dimetilsulfoksīdu, cilvēka albumīnu un nātrija hlorīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

10–20 ml

Infūzijas maisu skaitu un CD34⁺ šūnu skaitu vienā maisā šim pacientam skatīt zāļu sērijas informācijas lapā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un pārvadāt sasaldētu (< -130 °C temperatūrā). Uzglabāt infūzijas maisu metāla kasetnē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Neatvērt iepakojuma maisiņu, kamēr zāles nav atkausētas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1493/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Vārds:
Uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:
DIN:
COI ID:
Sērija:
Maisa ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INFŪZIJAS MAISS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Libmeldy 2–10 x 10⁶ šūnu/ml dispersija infūzijām
atidarsagene autotemcel
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Vārds:
Uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:
DIN:
COI ID:
Sērija:
Maisa ID:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10–20 ml šūnu dispersijas maisā.

Infūzijas maisu skaitu un CD34⁺ šūnu skaitu vienā maisā šim pacientam skatīt zāļu sērijas informācijas lapā.

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA ZĀĻU SĒRIJAS INFORMĀCIJAS LAPĀ, KAS IEKĻAUTA KATRĀ SŪTĪJUMĀ VIENAM PACIENTAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Libmeldy 2–10 x 10⁶ šūnu/ml dispersija infūzijām

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HCPŠ), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas ekspresē cilvēka arilsulfatāzes A (ARSA) gēnu.

3. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMA UN ZĀĻU DEVA

INFORMĀCIJA PAR PIEGĀDĀTO(-AJĀM) SĒRIJU(-ĀM)

Sūtījumā ir iekļauta(-s) šāda(-s) sērija(-s).

Sērijas numurs	Maisa ID	Dispersijas infūzijām tilpums (ml)	Stiprums (x 10 ⁶ šūnas/ml)	Kopējais CD34 ⁺ šūnu skaits (x 10 ⁶)	Derīguma termiņš (DD-MMM-GGGG)

Kopējais maisu skaits:

Kopējais CD34⁺ šūnu skaits (x 10⁶):

Piegādātā deva (aprēķināta atbilstoši pacienta ķermeņa svaram šūnu ieguves laikā):

_____ × 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg.

Minimālā ieteicamā Libmeldy deva, kas jāievada, ir 3 × 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg.

Klīniskajos pētījumos ir lietotas devas līdz 30 × 10⁶ CD34⁺ šūnām/kg.

Infūzijas devu nosaka ārstējošais ārsts, pamatojoties uz kopējo nodrošināto CD34⁺ šūnu skaitu, pacienta ķermeņa masa ārstēšanas laikā un to, ka katra izmantotā maisa saturs ir jāievada pilnībā.

Ja vajadzīgs vairāk nekā viens Libmeldy maiss, pirms infūzijas jāpārlicinās, ka ar infūziju ievadāmais zāļu tilpums atbilst ieteiktajai **DMSO robežvērtībai**, proti, kopējais ievadītais DMSO tilpums nedrīkst pārsniegt < 1 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.

Tāpēc maksimālais ievadāmais Libmeldy tilpums nedrīkst pārsniegt < 20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.

4. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

SAGLABĀJIET ŠO DOKUMENTU, LAI TAS BŪTU PIEEJAMS, GATAVOJOTIES LIBMELDY IEVADĪŠANAI

Tikai autologai lietošanai.

6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

NORĀDĪJUMI PAR UZGLABĀŠANU UN LIETOŠANU

Uzglabāt un pārvadāt sasaldētu (< -130 °C temperatūrā). Uzglabāt infūzijas maisu metāla kasetnē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Neatvērt iepakojuma maisiņu, kamēr zāles nav atkausētas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

Uzglabāšanas laiks: 6 mēneši < -130 °C temperatūrā. Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C).

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ UN CITA PAKETEI SPECIFISKA INFORMĀCIJA

Informācija ir sniegta 3. punkta tabulā iepriekš.

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

9. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

SEC:

Vārds:

Uzvārds:

Pacienta dzimšanas datums:

Ķermeņa masa pirmajā savākšanas reizē (kg):

DIN:

COI ID:

Informācija, kas saistīta ar partijas numuru un maisa ID, ir sniegta 3. punkta tabulā iepriekš.

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

Nīderlande

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS
--

EU/1/20/1493/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam vai aprūpētājam

Libmeldy 2–10 × 10⁶ šūnu/ml dispersija infūzijām atidarsagene autotemcel

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam Jūsu bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt bērna ārstam vai medmāsai.
- Jūsu bērna ārsts vai medmāsa Jums izsniegs Pacienta brīdinājuma kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr parādiet Pacienta brīdinājuma kartīti ārstam vai medmāsai, kad bērns ar viņiem tiekas vai kad bērnu uzņem slimnīcā.
- Ja bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Libmeldy un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns saņem Libmeldy
3. Kā Libmeldy ievada
4. Iespējamās blakusparādības
 - Sagatavojošās terapijas zāļu blakusparādības
 - Libmeldy blakusparādības
5. Kā uzglabāt Libmeldy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Libmeldy un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Libmeldy

Libmeldy ir zāļu veids, ko sauc par **gēnu terapiju**. Tās ir izgatavotas īpaši Jūsu bērnam no Jūsu bērna paša asins šūnām.

Kādam nolūkam lieto Libmeldy

Libmeldy lieto, lai ārstētu nopietnu slimību, ko sauc par metahromātisku leukodistrofiju (MLD):

- bērniem ar “vēlīnu infantilu” vai “agrīni juvenīlu” slimības formu, kuriem vēl nav attīstījušās slimības pazīmes vai simptomi;
- bērniem ar “agrīnu juvenīlu” slimības formu, kuriem sākuši attīstīties slimības simptomi, bet tie vēl strauji nepasliktinās.

Cilvēkiem ar MLD ir kļūda gēnā, kas ražo enzīmu arilsulfatāzi A (ARSA). Tas izraisa par *sulfatīdiem* sauktu vielu uzkrāšanos galvas smadzenēs un nervu sistēmā, ierosinot nervu sistēmas bojājumus un progresējošu fizisko spēju zudumu, kam seko garīgo spēju zudums un galā nāve.

Kā Libmeldy darbojas

No bērna asinīm tiek paņemtas šūnas, ko sauc par *cilmes šūnām*. Pēc tam tās laboratorijā pārveido jeb modificē, lai tajās ievietotu funkcionējošu gēnu, kas izstrādā ARSA. Kad bērnam ievada zāles Libmeldy, kas veidotas no šīm modificētajām šūnām, šūnas sāks izstrādāt ARSA, lai sašķeltu

sulfatīdus nervu šūnās un citās šūnās bērna organismā. Paredzams, ka tas palēninās slimības attīstību un uzlabos bērna dzīves kvalitāti.

Libmeldy ievada pa pilienam (*ar infūziju*) vēnā (*intravenozi*). Plašāka informācija par to, kas notiek pirms ārstēšanas un tās laikā, ir sniegta 3. punktā *Kā bērnam ievadīs Libmeldy*.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Libmeldy darbojas vai kāpēc šīs zāles ir izrakstītas Jūsu bērnam, konsultējieties ar bērna ārstu.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns saņem Libmeldy

Bērnam nedrīkst dot Libmeldy šādos gadījumos:

- ja bērnam ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka bērnam varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu;
- ja bērns agrāk ir saņēmis gēnu terapiju, kas izgatavota no viņa asins cilmes šūnām;
- ja bērnam ir alerģija vai ārsts uzskata, ka bērnam varētu rasties nepieņemamas blakusparādības pret kādu no sastāvdaļām zālēs, kuras bērns saņems pirms ārstēšanas ar Libmeldy (skatīt 3. punktu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Libmeldy ievadīšanas Jūsu bērnam konsultējieties ar ārstu.

- Informācija par tādām no šūnām izgatavotām zālēm kā Libmeldy slimnīcai ir jāuzglabā 30 gadus. Uzglabātā informācija par Jūsu bērnu ietvers viņa vārdu, uzvārdu un ievadīto zāļu Libmeldy sērijas numuru.
- Libmeldy izgatavo no bērna paša cilmes šūnām, un tās ievadīs tikai Jūsu bērnam.

Pirms ārstēšanas ar Libmeldy

- Ārsts izvērtēs bērnu, lai pārliecinātos, ka bērnam ir MLD, un novērtēs slimības simptomus un ietekmi, pirms tiks pieņemts lēmums par Libmeldy lietošanu. Sākotnējās novērtēšanas laikā bērnam var nebūt nekādu fizisku slimības pazīmju. Ja pirms ārstēšanas uzsākšanas bērnam MLD ir progresējusi un stāvoklis pasliktinājies, ārsts noteiks, vai slimība ir sasniegusi “straujas progresēšanas fāzi”. Ja tas noticis, bērnam var nebūt ieguvuma no šīs ārstēšanas, un ārsts var nolemt nedot bērnam Libmeldy.
- Jūsu bērnam var tikt ievadītas zāles, ko sauc par **mobilizējošajām zālēm** un **sagatavojošajām zālēm** (plašāku informāciju par šīm zālēm, tai skaitā iespējamajām blakusparādībām, skatīt 3. un 4. punktā).
- Centrālās vēnas katetri ir tievas, lokanas caurulītes, ko ārsts ievada lielajā vēnā, lai piekļūtu bērna asinsritei. Šīs caurulītes ir saistītas ar infekciju un asins recekļu jeb trombu veidošanās risku. Ārsts un medmāsas kontrolēs, vai bērnam nerodas ar centrālās vēnas katetru saistītas komplikācijas.
- Pirms Libmeldy ievadīšanas bērnam tiek pārbaudīts, vai zālēs nav infekciju mikrobu. Pastāv neliels infekcijas risks. Bērna ārsts un medmāsas visu infūzijas laiku kontrolēs, vai bērnam nerodas infekcijas pazīmes, un pēc vajadzības nodrošinās ārstēšanu.
- Ārsts pārbaudīs bērna vairogdziedzeri. Vairogdziedzeris atrodas kaklā un ražo hormonus, kas ir būtiski normālai organisma darbībai. Vairogdziedzeris tiks kontrolēts arī pēc ārstēšanas, ja nepieciešams.

Pēc ārstēšanas ar Libmeldy

- Pēc ārstēšanas bērnam var lūgt iesaistīties **novērošanas pētījumā**, kas ilgs līdz 15 gadiem, lai labāk izprastu Libmeldy ilgtermiņa ietekmi.
- Ja bērnam nepieciešama asins pārliešana 3 mēnešu laikā pēc Libmeldy saņemšanas, asins preparāti ir jāapstaro. Tas nozīmē, ka ir jāsamazina balto asins šūnu limfocītu skaits, lai mazinātu iespējamās reakcijas uz asins pārliešanu risku. Ārsts kontrolēs, vai bērnam nerodas reakcija uz asins pārliešanu.
- Kādu laiku pēc ārstēšanas ar Libmeldy bērnam būs samazināts asins šūnu skaits. Tas ietekmēs neitrofilos leukocītus jeb asins šūnas, kas cīnās pret infekcijām un kuru skaitu var noteikt parastās asins analīzēs. Ja pēc 60 dienām bērnam joprojām ir mazs neitrofilo leukocītu skaits, to var saukt par nesekmīgu pārstādīto šūnu iedzīvošanos. Tādā gadījumā ārsts var nolemt ievadīt bērnam iepriekš savāktās glābšanas šūnas (skatīt 3. punktu). Glābšanas šūnām nav pievienots funkcionējošs ARSA gēns, un tās neizstrādās ARSA enzīmu.
- Pēc sagatavojošo zāļu saņemšanas bērnam var būt mazs trombocītu skaits asinīs. Tas nozīmē, ka bērna asinis var nespēt normāli sarecēt un kādu laiku pēc ārstēšanas bērnam var viegli rasties asiņošana. Ārsts kontrolēs trombocītu skaitu bērna asinīs, nozīmējot parastās asins analīzes, un nodrošinās bērnam ārstēšanu, ja nepieciešamas. Tas var ietvert trombocītu pārliešanu, lai palielinātu trombocītu skaitu.
- Var rasties metaboliskā acidoze. Tas ir stāvoklis, kad paaugstinās skābes līmenis asinīs. Tam var būt daudz dažādu iemeslu, un MLD pacientiem šis stāvoklis ir biežāk sastopams. Metaboliskās acidozes simptomi ietver elpas trūkumu, strauju elpošanu, sliktu dūšu (nelabumu) un vemšanu. Ārsts kontrolēs, vai bērnam nerodas metaboliskās acidozes pazīmes un simptomi.
- Jauna gēna ievietošana cilmes šūnās teorētiski var izraisīt asins vēzi (leikozi un limfomu). Pēc ārstēšanas ārsts kontrolēs, vai bērnam nerodas leikozes vai limfomas pazīmes.
- Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem izveidojās antivielas pret ARSA enzīmu jeb tā sauktās antivielas pret ARSA (skatīt Libmeldy blakusparādības 4. punktā). Tās izzuda pašas no sevis vai pēc ārstēšanas ar pielāgotām zālēm. Ārsts kontrolēs, vai bērna asinīs nav izveidojušās antivielas pret ARSA, un nodrošinās ārstēšanu, ja nepieciešams.
- Pēc Libmeldy ievadīšanas bērna stāvoklis tiks kontrolēts, regulāri veicot asins analīzes. Tās ietvers par imūnglobulīniem sauktu antivielu noteikšanu asinīs. Ja to līmenis ir zems, bērnam var būt nepieciešama imūnglobulīnu aizstājterapija. Ja nepieciešamas, bērna ārsts to pārrunās ar Jums.
- Libmeldy izgatavo, izmantojot cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) daļas, kas ir izmainītas, lai tās nevarētu izraisīt infekciju. Izmainīto vīrusu izmanto, lai *bērna* cilmes šūnās ievietotu ARSA gēnu. Kaut gan šīs zāles neierosinās bērnam HIV infekciju, Libmeldy klātbūtne asinīs var izraisīt viltus pozitīvu rezultātu dažos komerciālajos HIV testos (tā sauktajos “PQR testos”), kuri atpazīst Libmeldy izgatavošanā izmantoto HIV daļu. Ja bērnam pēc ārstēšanas ar Libmeldy ir pozitīvs rezultāts HIV testā, lūdzu, sazinieties ar bērna ārstu vai medmāsu.
- Pēc ārstēšanas ar Libmeldy Jūsu bērns nevarēs kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoru. Tas ir tāpēc, ka Libmeldy ir gēnu terapijas zāles.

Pirms Libmeldy ievadīšanas bērnam ārsts:

- pārbaudīs bērna plaušas, sirdi, nieres, aknas, kā arī asinsspiedienu;
- izvērtēs infekcijas pazīmju esamību un pirms Libmeldy ievadīšanas izārstēs visas infekcijas;
- pārbaudīs, vai nav B hepatīta, C hepatīta, cilvēka T-šūnu limfotropā vīrusa (HTLV), HIV vai mikoplazmas infekcijas;

- noskaidros, vai bērns iepriekšējo 6 nedēļu laikā ir ticis vakcinēts vai vakcinācija ir plānota dažā nākamo mēnešu laikā.

Ja ārstēšanu ar Libmeldy nevar pabeigt

Pirms ārstēšanas ar Libmeldy bērnam tiks dotas sagatavojošās zāles, lai izvadītu šūnas no kaulu smadzenēm.

Ja pēc sagatavojošo zāļu saņemšanas bērnam nevar ievadīt Libmeldy vai ja modificētās cilmes šūnas nenoturas (*neiedzīvojas*) bērna organismā, ārsts var nolemt ar infūziju ievadīt bērnam iepriekš savāktās glābšanas šūnas (skatīt 3. punktu *Kā bērnam ievadīs Libmeldy*). Glābšanas šūnām nav pievienots funkcionējošs ARSA gēns, un tās neizstrādās ARSA enzīmu. Lai saņemtu sīkāku informāciju, lūdzu, sazinieties ar bērna ārstu.

Citas zāles un Libmeldy

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

- Bērns nedrīkst lietot **zāles HIV infekcijas ārstēšanai** vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas zāļu saņemšanas ņemšanas līdz vismaz 7 dienām pēc Libmeldy infūzijas (skatīt arī 3. punktu *Kā Libmeldy izgatavo un ievada*).
- Bērnam nedrīkst ievadīt tā sauktās **dzīvās vakcīnas** 6 nedēļas pirms sagatavojošo zāļu saņemšanas, lai sagatavotos ārstēšanai ar Libmeldy, kā arī pēc ārstēšanas, kamēr atjaunojas bērna imūnā sistēma (organisma aizsargsistēma).

Libmeldy satur nātriju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)

Šīs zāles satur 35–560 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 2 līdz 28 % no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Ja bērns iepriekš nav saskāries ar DMSO (vielu, ko izmanto saldētu šūnu konservēšanai), ārsts vai medmāsa rūpīgi kontrolēs, vai bērnam nerodas reakcijas infūzijas laikā un katru stundu 3 stundas pēc infūzijas.

3. Kā Libmeldy izgatavo un ievada

Tā kā Libmeldy izgatavo no bērna paša cilmes šūnām, aptuveni 2 mēnešus pirms ārstēšanas tiks paņemtas bērna asinis no vēnas, lai izgatavotu zāles.

- Vispirms bērnam ievadīs mobilizācijas zāles, kas asins cilmes šūnas no bērna kaulu smadzenēm izvadīs asinsritē.
- Pēc tam asins cilmes šūnas var savākt ar aparātu, kas nošķir asins komponentus (*ar aferēzes iekārtu*). Lai savāktu Libmeldy izgatavošanai pietiekamu asins cilmes šūnu daudzumu, var paiet vairāk nekā viena diena.

No asinīm savāktās cilmes šūnas sadalīs šādās daļās:

- **ārstēšanas paraugs**, kuru nosūtīs, lai no tā izgatavotu Libmeldy, parauga cilmes šūnās ievietojot funkcionējošu ARSA gēna kopiju.
- **rezerves paraugs**, kuru sasaldēs un uzglabās, lai ievadītu bērnam kā aizvietojošās cilmes šūnas, ja Libmeldy nevarēs lietot vai šīs zāles neiedarbosies (skatīt 2. punkta sadaļu *Ja ārstēšanu ar Libmeldy nevar pabeigt*). Jānorāda, ka rezerves šūnas var arī paņemt no Jūsu bērna kaulu smadzenēm. Šādā gadījumā Jūsu bērnam pirms procedūras tiks dotas zāles, lai viņu atslābinātu un novērstu sāpes vai izraisītu apziņas zudumu. Ārsts paņems Jūsu bērna kaulu smadzenes, izmantojot īpašu šļirci.

Kā bērnam ievadīs Libmeldy

- Libmeldy bērnam ievadīs specializētā ārstniecības iestādē, un to darīs šāda veida zāļu lietošanā apmācīti ārsti.
- Ārsti pārliecināsies, vai identifikācijas informācija uz visiem Libmeldy infūzijas maisiem norāda, ka preparāts ir izgatavots no Jūsu bērna parauga.
- Libmeldy ir vienreizēja ārstēšana. Šīs zāles bērnam neievadīs atkārtoti.

Laiks	Kas notiek	Kāpēc
Aptuveni 2 mēnešus pirms Libmeldy infūzijas	Tiek dotas mobilizācijas zāles	Lai cilmes šūnas no bērna kaulu smadzenēm izvadītu asinsritē.
Aptuveni 2 mēnešus pirms Libmeldy infūzijas	Tiek savāktas asinis	Lai izgatavotu Libmeldy un nodrošinātu rezerves šūnas, ja vajadzīgs.
5 dienas pirms Libmeldy infūzijas	Slimnīcā 3–4 dienas ievada sagatavojošās zāles	Lai sagatavotu bērna kaulu smadzenes ārstēšanai, iznīcinot kaulu smadzenēs esošās šūnas, lai tās varētu aizvietot ar modificētajām Libmeldy šūnām.
15–30 minūtes pirms Libmeldy infūzijas	Bērnā var iedot zāles, ko sauc par antihistamīna līdzekli	Lai izvairītos no alerģiskas reakcijas uz infūziju.
Ārstēšanas ar Libmeldy sākums	Libmeldy ievada vēnā pa pilienam (infūzijas veidā). Tas notiks slimnīcā un ilgs aptuveni 30 minūtes katram infūzijas maisam. Maisu skaits katram pacientam atšķirsies	Lai bērna kaulu smadzenēm pievienotu ARSA gēnu saturošas cilmes šūnas.
Pēc ārstēšanas ar Libmeldy	Bērns paliks slimnīcā aptuveni 4–12 nedēļas	Lai atveseļotos un varētu kontrolēt, vai bērna ārstēšana darbojas, un lai palīdzētu, ja bērnam radīsies kādas blakusparādības, līdz ārsts izlems, ka bērns var droši atstāt slimnīcu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības ir saistītas ar sagatavojošajām zālēm, ko izmanto, lai bērna kaulu smadzenes sagatavotu ārstēšanai ar Libmeldy.

Pārrunājiet ar bērna ārstu sagatavojošo zāļu blakusparādības. Varat arī izlasīt šo zāļu lietošanas instrukciju.

Sagatavojošo zāļu blakusparādības

- ➔ **Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu**, ja bērnam rodas kādas no tālāk minētajām blakusparādībām pēc sagatavojošo zāļu saņemšanas. Parasti tās rodas no dažām dienām līdz vairākām nedēļām pēc sagatavojošo zāļu saņemšanas, bet tās var rasties arī daudz vēlāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asins analīzes uzrāda zemu balto asins šūnu līmeni ar drudzi vai bez tā;
- metaboliskā acidoze – stāvoklis, kad asinīs ir paaugstināts skābes līmenis;
- mutes dobuma un lūpu iekaisums un jēlumi;
- slikta dūša (*vemšana*);
- palielinātas aknas;
- sāpes labajā paribē, acu vai ādas dzelte, strauja pieņemšanās svarā, roku un kāju tūska, vēdera palielināšanās apjomā un apgrūtināta elpošana. Šīs pazīmes var liecināt par smagu aknu bojājumu, ko sauc par *vēnu oklūziju*;
- olnīcu funkcijas zudums vai pasliktināšanās.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- neparasta asiņošana vai zilumu veidošanās – to var izraisīt zems trombocītu skaits asinīs, kas mazina asins recēšanas spēju;
- infekcijas, kas var izraisīt bērnam karstuma sajūtu (drudzi), drebuļus vai svīšanu;
- krūškurvja infekcija (*pneimonija*);
- infekcija orgānos, kas iesaistīti urīnizvades procesā (piemēram, urīnpūslis un urīnceļi);
- zems sarkano asins šūnu jeb eritrocītu skaits (*anēmija*);
- pārmērīgs šķidruma daudzums organismā;
- šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā;
- miega traucējumi;
- galvassāpes;
- asiņošana no deguna;
- sāpes mutes dobumā un rīklē;
- caureja;
- asiņošana gremošanas traktā;
- slikta dūša (*nelabums*);
- paaugstināts aknu enzīmu (transamināžu un aminotransferāžu) līmenis asins analīzēs;
- ādas nieze;
- sāpes mugurā;
- sāpes kaulos;
- samazināta urīna veidošanās;
- drudzis;
- pozitīvs rezultāts aspergilozes testā (sēnīšu ierosināta plaušu slimība).

Libmeldy blakusparādības

Lietojot Libmeldy, ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pozitīvs rezultāts ARSA antivielu testā. Antivielas ir organisma dabiskie aizsargspēki pret kaut ko, ko organisms uztver kā svešu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Libmeldy

Tālāk norādītā informācija ir paredzēta tikai ārstiem.

Tā kā šīs zāles tiks ievadītas slimnīcā, slimnīca ir atbildīga par zāļu pareizu uzglabāšanu pirms to lietošanas un tās laikā, kā arī par pareizu to likvidēšanu.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un infūzijas maisa marķējumā.

Nelietot šīs zāles, ja Jūs pamanāt, ka infūzijas maiss ir bojāts vai tam ir noplūde.

Uzglabāt < -130 °C temperatūrā līdz 6 mēnešiem. Neatkausēt zāles, kamēr tās nav gatavas lietošanai. Pēc atkausēšanas uzglabāt istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C) un izlietot 2 stundu laikā. Nesasaldēt atkārtoti.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Libmeldy satur

- Libmeldy aktīvā viela sastāv no bērna cilmes šūnām, kas satur funkcionējošas ARSA gēna kopijas. Koncentrācija vienā maisā ir $2-10 \times 10^6$ šūnas mililitrā.
- Pārējās sastāvdaļas ir šķīdums, ko lieto sasaldētu šūnu konservācijai, un nātrijs hlorīds (skatīt 2. punkta sadaļu "*Libmeldy satur nātriju*").

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.

Libmeldy ārējais izskats un iepakojums

Libmeldy ir dzidra līdz viegli duļķaina, bezkrāsaina līdz dzeltena vai sāra šūnu dispersija, piegādāta vienā vai vairākos caurspīdīgos infūzijas maisos, kas katrs ievietots noslēgtā metāla kasetnē.

Uz katra infūzijas maisa un uz katras metāla kasetnes ir norādīts Jūsu bērna vārds un dzimšanas datums, kā arī kodēta pacienta informācija Jūsu bērna identificēšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

AGC Biologics S.p.A.

Via Olgettina 58
20132
Milan
Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu visu šīs procedūras saturu pirms Libmeldy lietošanas.

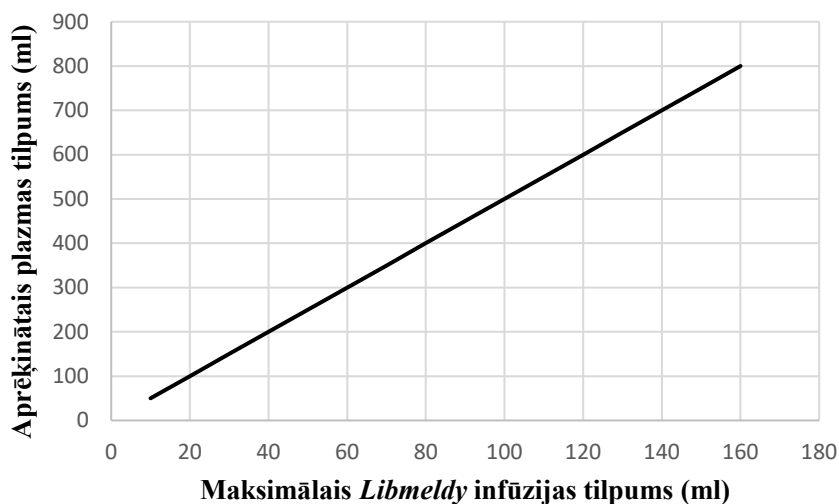
Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

- Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Libmeldy, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.
- Libmeldy vienmēr jāglabā < -130 °C temperatūrā līdz brīdim, kad maisa saturu atkausē infūzijai.

Ievadāmās devas noteikšana

- Ar infūziju ievadāmā deva un vajadzīgais Libmeldy infūzijas maisu skaits jānosaka, pamatojoties uz kopējo nodrošināto CD34⁺ šūnu skaitu, kas norādīts Zāļu sērijas informācijas lapā (tas ir, “nodrošināto devu”, kas aprēķināta atbilstoši pacienta ķermeņa svaram šūnu ieguves brīdī). Nosakot ievadāmo Libmeldy devu, jāņem vērā arī pacienta ķermeņa masa ārstēšanas laikā un tas, ka katra izmantotā maisa saturs ir jāievada pilnībā.
- Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masa. Ja ar infūziju jāievada tāda Libmeldy deva, kas atbilst vairāk nekā vienam maisam, pirms infūzijas jāpārlicinās, ka ar infūziju ievadāmais zāļu tilpums atbilst ieteiktajai DMSO robežvērtībai, proti, kopējais ievadītais DMSO daudzums nedrīkst pārsniegt < 1 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma. Tāpēc maksimālā ievadāmā Libmeldy deva nedrīkst pārsniegt < 20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.
- Nākamais grafiks paredzēts uzziņai, lai noteiktu maksimālo Libmeldy daudzumu, ko ar infūziju var ievadīt pacientam atkarībā no aprēķinātā plazmas tilpuma.

Norādījumi par drošu DMSO robežvērtību: maksimālā ievadāmā Libmeldy deva nedrīkst pārsniegt < 20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.



Sagatavošana pirms ievadīšanas

- Pacientam var būt vairāki infūzijas maisi. Katrs infūzijas maiss tiek piegādāts iepakojuma maisiņā, kas ievietots metāla kasetnē.
- Iepakojuma maisiņā iesaiņotais(-ie) infūzijas maiss(-i) jāglabā metāla kasetnē(-s) šķidrā slāpekļa tvaika fāzē < -130 °C temperatūrā, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai ar infūziju.
- Uzskaitiet visus infūzijas maisus un, izmantojot pievienoto Zāļu sērijas informācijas lapu, pārliedziniet, ka uz katra infūzijas maisa norādītais derīguma termiņš nav beidzies.
- Jābūt pieejamam sterilam nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumam injekcijām, lai uzpildītu ievadīšanas sistēmu pirms infūzijas un izskalotu infūzijas maisu un ievadīšanas sistēmu pēc infūzijas.

Pārbaude pirms atkausēšanas

- Neizņemiet metāla kasetni no kriogēnās glabātuves un neatkausējiet Libmeldy, kamēr pacients nav gatavs infūzijai. Libmeldy infūzijas maiss(-u) atkausēšanas un infūzijas laiks ir jāaskaņo. Iepriekš pārliedziniet par infūzijas laiku un pielāgojiet atkausēšanas sākuma laiku tā, lai Libmeldy būtu pieejams infūzijai, kad saņēmējs ir tai gatavs.
- Pirms atkausēšanas atveriet metāla kasetni un pārbaudiet, vai iepakojuma maisiņš un infūzijas maiss nav bojāti. Ja infūzijas maiss ir bojāts, ievērojiet vietējos norādījumus par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem un nekavējoties sazinieties ar *Orchard Therapeutics*.
- Pirms Libmeldy atkausēšanas jāpārliedzinās, vai pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai, kas norādīta iepakojuma marķējumā un pievienotajā Zāļu sērijas informācijas lapā. Libmeldy ir paredzētas tikai autologai lietošanai. Neveiciet Libmeldy atkausēšanu vai infūziju, ja pacienta informācija infūzijas maisa marķējumā neatbilst paredzētajam pacientam.

Atkausēšana

- Uzmanīgi izņemiet infūzijas maisu no metāla kasetnes un, atstājot noslēgtā iepakojuma maisiņā, atkausējiet infūzijas maisu 37 °C temperatūrā kontrolētā atkausēšanas ierīcē, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus.
- Kad atkausēšana pabeigta, maiss nekavējoties jāizņem no atkausēšanas ierīces.
- Iepakojuma maisiņš saudzīgi jāatver, lai izņemtu infūzijas maisu, un tas līdz infūzijai jātur istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C).

- Viegli groziet infūzijas maisu, lai atkārtoti suspendētu šūnas. Jāapskata, vai infūzijas maisa saturā nav palikuši redzami šūnu kunkuļi. Nelieliem šūnu materiāla kunkuļiem vajadzētu izšķīst pēc saudzīgas manuālas sajaukšanas. Nekratiet maisu.
- Infūzijas maisu pirms infūzijas nedrīkst mazgāt, centrifugēt, ņemt no tā paraugus un/vai suspendēt jaunā barotnē.
- Libmeldy nedrīkst apstarot, jo apstarošana var deaktivizēt preparātu.
- Ja pacienta ārstēšanas devai ir nodrošināti vairāki infūzijas maisi, ievadiet katra infūzijas maisa saturu pilnībā, pirms sākat nākamā maisa atkausēšanu un infūziju.

Ievadīšana

- Libmeldy jāievada intravenozas infūzijas veidā ar centrālo vēnu katetru, ievērojot kvalificētās ārstniecības iestādes standarta procedūras attiecībā uz šūnu terapijas līdzekļiem.
- Ieteicamais ievadīšanas komplekts sastāv no asins transfūzijas komplekta, kas aprīkots ar 200 µm filtru.
- Lai saglabātu maksimālu preparāta dzīvotspēju, katra maisa saturs infūzijas veidā ar gravitācijas palīdzību jāievada 2 stundu laikā pēc atkausēšanas, ieskaitot jebkādas pārtraukumus infūzijas procesā.
- Maksimālais infūzijas ātrums ir 5 ml/kg/h, un katra maisa saturs ar infūziju jāievada aptuveni 30 minūšu laikā.
- Ja vajadzīgs vairāk nekā viens Libmeldy maiss, ar infūziju jāievada tikai viens maiss stundā.
- Iepriekš DMSO nesaņēmuši pacienti ir rūpīgi jānovēro. Laikā līdz 3 stundām pēc infūzijas jāpārbauda organisma stāvokļa galvenie rādītāji (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums un skābekļa piesātinājums), kā arī jāuzrauga jebkādu simptomu rašanās.
- Infūzijas beigās izskalojiet visu infūzijas maisā palikušo Libmeldy daudzumu un pievienoto ievadīšanas sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts pēc iespējas vairāk šūnu. Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masu.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

- Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Libmeldy, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

- Neizmantojiet zāles un visus materiālus, kas bijuši saskarē ar Libmeldy (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.