

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) huwa popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34⁺ awtologi ġenetikament modifikati li fiha ċelluli staminali ematopojetici u progenituri (HSPC) trasdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi l-ġene uman arylsulfatase A (ARSA).

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża tal-infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Libmeldy fiha atidarsagene autotemcel f'konċentrazzjoni dipendenti mil-lott ta' popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34⁺ awtologi ġenetikament modifikati. Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar li b'mod ġenerali fihom dispersjoni ta' 2-10 x 10⁶ ċelluli/mL ta' popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34⁺ vijabbli sospiżi f'soluzzjoni krijopreservattiva.

Kull borża tal-infużjoni fiha 10 sa 20 mL ta' Libmeldy.

L-informazzjoni kwantitattiva tal-prodott mediċinali, inkluż in-numru ta' boroż tal-infużjoni (ara sezzjoni 6) li għandhom jingħataw, hija ppreżentata fl-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) li jinsab ġewwa l-għatu tal-krijotrasportatur użat għat-trasportat.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 3.5 mg sodju għal kull mL u 55 mg dimethylsulfoxide (DMSO) għal kull mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għal infużjoni.

Dispersjoni ċara għal ftit imċajpra, bla kulur għal safranija jew roża.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Libmeldy huwa indikat għat-trattament ta' lewkodistrofija metakromatika (MLD) ikkaratterizzat minn mutazzjonijiet bialleliċi fil-ġene arylsulfatase A (ARSA) li jwasslu għal tnaqqis tal-attività enzimatika ARSA:

- fi tfal bil-forom infantili tardivi presintomatiċi (PSLI, *pre-symptomatic late infantile*) jew ġuvenili bikrija presintomatiċi (PSEJ, *pre-symptomatic early juvenile*)
- fi tfal bil-forma ġuvenili bikrija presintomatika (ESEJ, *early symptomatic early juvenile*), b'manifestazzjonijiet kliniċi bikrija tal-marda, li għad għandhom il-ħila li jimxu waħedhom u qabel il-bidu tad-degradament konjittiv (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Libmeldy għandu jingħata f'ċentru tat-trattament kwalifikat minn tabib b'esperjenza fit-Trapjant taċ-Ċelluli Staminali Ematopojetici (HSCT) u mħarreġ għall-ġhoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti trattati bil-prodott mediċinali.

Požoloġija

Libmeldy huwa maħsub għal użu awtologu (ara sezzjoni 4.4) u għandu jingħata darba biss.

Id-doża ta' Libmeldy għandha tiġi ddeterminata abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent fil-ħin tal-infużjoni.

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għall-infużjoni li fiha dispersjoni ta' ċelluli CD34⁺ vijabbli f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar.

Id-doża minima rakkomandata ta' Libmeldy hija ta' 3×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg tal-piż tal-ġisem. Fi studji kliniċi, ingħataw dożi sa 30×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg.

Ara l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) li hemm mal-prodott għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

Mobilizzazzjoni u aferesi tad-demem periferali

Iċ-ċelluli awtologi CD34⁺ huma iżolati mid-demem periferali mobilizzat (mPB). Dan isir bi proċedura/i ta' aferesi wara mobilizzazzjoni tad-demem periferali.

Għall-manifattura ta' Libmeldy, il-pazjent għandu jkun kapaċi jagħti mill-inqas 8×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg, meta wiehed iqis li l-medda ottimali hija bejn $20-30 \times 10^6$ CD34⁺ ċelluli/kg. Il-kwantità minima taċ-ċelluli CD34⁺ tista' tinkiseb bl-użu ta' jum wiehed jew aktar ta' aferesi.

Jekk, wara li jiġi mmanifatturat il-prodott mediċinali, ma tintlaħaqx id-doża minima ta' Libmeldy ta' 3×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg, il-pazjent jista' jgħaddi minn protokoll ta' mobilizzazzjoni ulterjuri b'ċiklu wiehed jew aktar ta' aferesi, sabiex jinkisbu aktar ċelluli għal manifattura addizzjonali (ara *Mobilizzazzjoni u aferesi fis-sezzjoni 5.1*).

Ġabra ta' riżerva ta' HSPC li fihom mill-inqas 2×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg hija meħtieġa wkoll għall-użu bħala trattament ta' salvataġġ f'każ li l-kwalità ta' Libmeldy tiġi compromessa wara l-bidu ta' kondizzjonament mijeloblattiv u qabel l-infużjoni b'Libmeldy, falliment tat-trapjant primarju, jew aplasija tal-mudullun imtawla wara t-trattament b'Libmeldy (ara sezzjoni 4.4).

Dawn iċ-ċelluli għandhom jingabru mill-pazjent u jiġu krijopreservati skont proċeduri istituzzjonali qabel il-kondizzjonament mijeloblattiv. Iċ-ċelluli ta' riżerva jistgħu jingabru jew b'aferesi mPB jew bi ġbir ta' ċelluli staminali mill-mudullun.

Mobilizzazzjoni tad-demem periferali

Il-pazjenti huma meħtieġa li ssirilhom mobilizzazzjoni tal-HSPC b'Fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċiti (G-CSF) bi plerixafor jew mingħajru segwit minn aferesi biex jinkisbu ċ-ċelluli staminali CD34⁺ għall-manifattura tal-prodott mediċinali (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-iskema ta' mobilizzazzjoni li tintuża fi studji kliniċi).

(Kondizzjonament ta') qabel it-trattament

It-tabib kuranti għandu jikkonferma li l-ghoti ta' terapija tal-ġeni awtologa tal-HSPC huwa klinikament xieraq għall-pazjent qabel ma jinbeda l-kondizzjonament mijeloblattiv (ara sezzjoni 4.4).

Kondizzjonament mijeloblattiv huwa meħtieġ qabel l-infuzjoni ta' Libmeldy biex jippromwovi trapjant effiċjenti taċ-ċelluli CD34⁺ awtologi ġenetikament modifikati (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-iskema mijeloblattiva li tintuża fi studji kliniċi).

Busulfan huwa l-prodott mediċinali ta' kondizzjonament rakkomandat.

Il-kondizzjonament mijeloblattiv ma għandux jibda sakemm is-sett shih ta' borża/boroż tal-infuzjoni li jikkostitwixxi d-doża ta' Libmeldy ikun ġie riċevut u maħżun fiċ-ċentru ta' trattament kwalifikat, u tiġi kkonfermata d-disponibbiltà tal-ġabra ta' riżerva.

Flimkien mal-iskema ta' kondizzjonament, u qabel it-trattament b'Libmeldy, huwa rakkomandat li l-pazjenti jirċievu profilassi għal mard veno-okklussiv (VOD) u kumplikazzjonijiet ta' korrimenti endoteljali relatati, jiġifieri l-mikroangjopatia trombotika assoċjata mat-trapjant (TA-TMA) jew is-sindromu uremiku emolitiku atipiku (aHUS), f'konformità mal-linji gwida lokali.

Skont l-iskema ta' kondizzjonament mijeloblattiv mogħtija, għandha tiġi kkunsidrata wkoll profilassi għall-attakki ta' puplesija. Phenytoin mhuwiex rakkomandat peress li jista' jżid it-tneħħija ta' busulfan.

L-użu profilattiku u empiriku ta' anti-infettivi (batteriči, fungali, virali) għandu jiġi kkunsidrat għall-prevenzjoni u l-immaniġġar ta' infezzjonijiet speċjalment matul il-perjodu newtrogeniku wara l-kondizzjonament. Il-monitoraġġ ta' rutina tal-virusi l-aktar komuni suġġett għall-attivazzjoni mill-ġdid huwa rakkomandat skont il-linji gwida lokali. Matul ir-rikoveru l-isptar għandhom jintużaw miżuri ta' kontroll tal-infezzjonijiet u proċeduri ta' iżolament skont l-istandards lokali.

Premedikazzjoni

Huwa rakkomandat li l-premedikazzjoni bi chlorpheniramine fil-vini (0.25 mg/kg, doża massima 10 mg), jew prodotti mediċinali ekwivalenti, jingħataw 15-30 minuta qabel l-infuzjoni ta' Libmeldy biex titnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjoni għall-infuzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Libmeldy ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena.

Indeboliment tal-kliwi

Libmeldy ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal indeboliment tal-kliwi sabiex jiġi żgurat li l-ghoti ta' terapija tal-ġeni awtologa tal-HSPC huwa xieraq. M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

Libmeldy ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal indeboliment tal-fwied sabiex jiġi żgurat li l-ghoti ta' terapija tal-ġeni awtologa tal-HSPC huwa xieraq. M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Libmeldy għadhom ma ġewx determinati f'pazjenti bil-forma ġuvenili tardiva tal-marda (jiġifieri b'bidu tipiku wara li l-pazjent ikollu aktar minn 7 snin). M'hemmx l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Libmeldy huwa għal infużjoni fil-vini biss.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tal-bniedem ġenetikament modifikati. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiehdu prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ngwanti u nuċċali) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv meta jmissu l-prodott.

Preparazzjoni għall-infużjoni

Qabel l-ġhoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża/boroż tal-infużjoni ta' Libmeldy u d-dokumentazzjoni li jkun hemm magħhom. In-numru totali ta' boroż tal-infużjoni li għandhom jingħataw għandu jiġi kkonfermat ukoll mal-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (LIS) (ara sezzjoni 4.4).

Il-hin biex jinħall mill-frizau l-infużjoni ta' Libmeldy għandhom jiġu kkoordinati. Il-hin tal-bidu tal-infużjoni għandu jiġi kkonfermat minn qabel u jiġi agġustat għat-taħlil sabiex Libmeldy ikun disponibbli għal infużjoni meta l-pazjent ikun lest. Sabiex tinżamm il-vijabbiltà tal-prodott, hekk kif jinħall mill-friza, huwa rrakkomandat li Libmeldy jingħata immedjatament. L-ġhoti għandu jitlestu fi żmien sagħtejn minn meta jinħall.

Għoti

Il-prodott għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' kateter vaskulari ċentrali. Meta tkun meħtieġa aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, għandha tiġi infuża borża waħda biss tal-prodott mediċinali kull siegħa. Kull borża għandha tiġi infuża b'rata ta' infużjoni li ma taqbiżx il-5 mL/kg/h, f'madwar 30 minuta. Is-sett ta' ġhoti rakkomandat jikkonsisti minn sett ta' trasfużjoni tad-demmm mgħammar b'filtru ta' 200 µm (ara sezzjoni 6.6).

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-amministrazzjoni, miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u rimi ta' Libmeldy, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Trattament preċedenti b'terapija tal-ġeni taċ-ċelluli staminali ematopojetici.

Għandhom jiġu kkunsidrati kontraindikazzjonijiet għall-mobilizzazzjoni u l-prodotti mediċinali mijeloblattivi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perijodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott.

Użu awtologu

Libmeldy huwa maħsub biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Libmeldy ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

Faži progressiva b'mod rapidu tal-marda

It-trattament b'Libmeldy għandu jsir qabel ma l-marda tidhol fil-faži progressiva b'mod rapidu tagħha. L-eligibbiltà għat-trattament b'Libmeldy għandha inizjalment tiġi evalwata mit-tabib kuranti permezz ta' eżami newroloġiku shiħ, valutazzjoni tal-funzjoni motorja u valutazzjoni newrokonjittiva, kif xieraq għall-età tal-pazjent.

Qabel ma jibda l-għbir ċellulari, u qabel ma jinbeda l-kondizzjonament, it-tabib kuranti għandu jiżgura li l-għoti ta' terapija tal-ġeni awtologa tal-HSPC jibqa' klinikament xieraq għall-pazjent, u li t-trattament b'Libmeldy għadu indikat.

Mobilizzazzjoni u prodotti mediċinali ta' kondizzjonament mijeloblattiv

Għandhom jiġu kkunsidrati twissijiet u prekawzjonijiet tal-mobilizzazzjoni u l-prodotti mediċinali ta' kondizzjonament mijeloblattiv.

Kumplikazzjonijiet tal-kateter vaskulari ċentrali (CVC) inklużi infezzjonijiet u trombozi

Fi studji kliniċi ġew irrappurtati infezzjonijiet relatati mal-użu ta' CVCs u hemm riskju ta' trombozi assoċjat mas-CVC. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet u avvenimenti potenzjali relatati mal-kateter.

Tražmissjoni ta' aġent infettiv

Għalkemm Libmeldy jiġi ttestjat għall-isterilità u l-mikoplażma, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Libmeldy iridu jimmonitorjaw il-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattawhom b'mod xieraq, jekk ikun meħtieġ.

Interferenza mal-ittestjar viroloġiku

Minhabba firxiet limitati u qosra ta' informazzjoni ġenetika identika bejn il-vettur lentivirali użat biex jipproduċi Libmeldy u l-HIV, xi testijiet tal-aċidu nukleiku (NAT) tal-HIV jistgħu jagħtu riżultat pożittiv falz. Għalhekk, pazjenti li rċewew Libmeldy ma għandhomx jiġu skrinjati għal infezzjoni tal-HIV permezz ta' assaġġ ibbażat fuq il-PCR.

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'Libmeldy ma għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard ta' Twissija tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara t-trattament.

Sensittività eċċessiva u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji, inkluż anafilassi, jistgħu jseħħu minhabba dimethylsulfoxide (DMSO) f'Libmeldy. Dimethylsulfoxide (DMSO), wiehed mill-eċċipjenti ta' Libmeldy, huwa magħruf li possibbilment jikkawża reazzjonijiet anafilattiċi wara għoti parenterali. Pazjenti li ma kinux esposti qabel għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Sinjali vitali (il-pressjoni tad-demm, ir-rata tat-tahbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossiġnu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma tinbeda l-infużjoni, waqt l-infużjoni u wara l-infużjoni ta' kull borża ta' Libmeldy skont il-linji gwida tal-istituzzjoni.

Meta tkun meħtieġa aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, għandha tiġi infuża borża waħda biss tal-prodott mediċinali kull siegħa, u n-nuqqas ta' kwalunkwe reazzjoni ta' sensittività eċċessiva immedjata għandha tiġi kkonfermata qabel ma tibda l-infużjoni tal-borża sussegwenti.

Falliment tat-trapjant

Fi studji kliniċi, it-trapjant tal-mudullun irnexxa f'kull pazjent, kif imkejjel bl-ghadd ta' newtrofili fid-demem periferali. Il-falliment tat-trapjant tan-newtrofili huwa riskju qasir iżda potenzjalment importanti, definit b'hala n-nuqqas li jintlaħaq għadd ta' newtrofili assoluti (ANC) > 500 ċellula/ μ L assoċjat mingħajr ebda evidenza ta' rkupru tal-mudullun (jiġifieri mudullun ipoċellulari) sas-60 jum wara l-infużjoni b'Libmeldy. F'każ ta' falliment tat-trapjant, iċ-ċelluli staminali ta' riżerva mhux trasdotti għandhom jiġu infużi skont l-istandards lokali (ara sezzjoni 4.2).

Ċitopenja mtawla

Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji severi, inkluża newtropenja severa [definita b'hala Għadd ta' Newtrofili Assoluti (ANC) < 500 ċellula/ μ L] u tromboċitopenja mtawla, għal diversi ġimghat wara kondizzjonament mijeloblattiv u infużjoni b'Libmeldy. Fi studji kliniċi, l-ghadd medjan ta' jiem b'aplasija assoluta kien 6 (medda ta' 2 sa 29 jum, jiġifieri sa 4 ġimghat) u l-ghadd medjan ta' jiem mit-trattament b'Libmeldy sat-trapjant tan-newtrofili kien 38 (medda ta' 18 sa 50 jum, jiġifieri sa 7 ġimghat). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ċitopenja għal mill-inqas 7 ġimghat wara l-infużjoni.

Iċ-ċelluli ħomor tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati skont il-ġudizzju mediku sakemm jinkiseb it-trapjant ta' dawn iċ-ċelluli u l-irkupru. It-trasfużjoni ta' sostenn taċ-ċelluli ħomor u tal-pjastrini għandha tingħata skont il-ġudizzju mediku u l-prattika istituzzjonali. Kull meta jkun hemm sintomi kliniċi li jissuggerixxu anemija għandhom jiġu kkunsidrati minnufih determinazzjoni tal-ghadd taċ-ċelluli tad-demem u ttestjar ieħor xieraq.

Jekk iċ-ċitopenja tippersisti wara seba' sa tmien ġimghat, minkejja l-użu ta' prodotti mediċinali li jimmobilizzaw il-granuloċiti, għandhom jiġu infużi iċ-ċelluli staminali ta' riżerva mhux trasdotti. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti minkejja l-infużjoni ta' ċelluli staminali ta' riżerva mhux trasdotti, għandhom jiġu kkunsidrati trattamenti alternattivi.

Trapjant ta' pjastrini mdewwem

It-trapjant ta' pjastrini huwa definit b'hala l-ewwel jum minn 3 ijiem konsekuttivi b'valuri tal-pjastrini $\geq 20 \times 10^9/L$ wara l-infużjoni b'Libmeldy, mingħajr ma tinbghata l-ebda trasfużjoni tal-pjastrini għal 7 ijiem immedjatament qabel u matul il-perjodu ta' evalwazzjoni (sa 60 jum wara t-terapija tal-ġeni). Fi studji kliniċi, l-ghadd medjan ta' jiem mit-trattament b'Libmeldy sat-trapjant tal-pjastrini kien ta' 35 (medda ta' 11 sa 109 ijiem). Erbgha minn 49 pazjent (8%) irrappurtaw dewmien fit-trapjant tal-pjastrini (medja: 85.5 ijiem, medda ta' 67 sa 109 ijiem), li ma kienx ikkorrelatat ma' incidenza akbar ta' fsada. B'hala parti mill-istandard ta' kura/profilassi, il-pazjenti kollha (N=49) irċewew appoġġ għal trasfużjoni bil-pjastrini. L-ghadd ta' pjastrini għandu jiġi mmonitorjat skont il-ġudizzju mediku sakemm jinkiseb it-trapjant ta' dawn iċ-ċelluli u l-irkupru. It-trasfużjoni ta' sostenn tal-pjastrini għandha tingħata skont il-ġudizzju mediku u l-prattika istituzzjonali.

Aċidożi metabolika

Qabel it-trattament b'Libmeldy, il-preżenza ta' aċidożi tubulari tal-kliewi għandha tiġi evalwata flimkien mar-riskji tal-prodott mediċinali ta' kondizzjonament u r-riskji tal-proċedura ta' terapija tal-ġeni, li tista' tikkontribwixxi għall-iżvilupp ta' aċidożi metabolika. L-istatus b'bażi ta' aċidu għandu jiġi mmonitorjat matul il-kondizzjonament u sakemm il-pazjent ma jibqax taħt stress metaboliku. It-tabib kuranti għandu jikkunsidra s-sostituzzjoni tal-bikarbonat tas-sodju flimkien ma' kwalunkwe trattament ieħor meħtieġ u għandu jkollu l-ghan li jikkoreġi kwalunkwe reazzjoni avversa li tista' tikkontribwixxi għall-aċidożi metabolika.

Monitoraġġ tat-tirojde

Żidiet temporanji fl-ormon li jstimola t-tirojde (TSH), T4 hieles (FT4; thyroxine) u T3 hieles (FT3; tri-iodothyronine) ġew osservati f'xi pazjenti waqt studji kliniċi. Meta wiehed iqis li disturbi tat-tirojde jistgħu potenzjalment jinħbew b'mard kritiku jew jiġu kkawżati minn medikazzjoni konkomitanti, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għall-funzjoni u l-istruttura tat-tirojde qabel it-trattament

b'Libmelly. Il-funzjoni u l-istruttura tat-tirojde għandhom jiġu mmonitorjati wkoll fuq perjodu qasir wara t-trattament, u kif meħtieġ wara dan.

Riskju ta' onkoġenesi inserzjonali

Hemm riskju teoretiku ta' lewkimja jew linfoma wara t-trattament b'Libmelly. F'każ li tiġi identifikata lewkimja jew linfoma fi kwalunkwe pazjent li jkun irċieva Libmelly, għandhom jingabru kampjuni tad-demem għall-analiżi tas-sit ta' integrazzjoni.

Antikorpi Kontra l-ARSA

Il-pazjenti kollha (N=39) fl-istudji kliniċi ġew ittestjati għal antikorpi kontra l-ARSA (AAA, *anti-ARSA antibodies*) u 15% kellhom riżultat pożittiv. Perċentwal simili ta' pazjenti ttrattati jew fil-kuntest ta' użu nominali ta' kompassjoni jew f'ambjent kummerċjali kellhom riżultati pożittivi ta' AAA rrappurtati. It-titri kienu ġeneralment baxxi u l-biċċa l-kbira tal-każijiet ġew solvuti spontanement jew wara trattament b'rituximab (ara sezzjoni 4.8).

Il-monitoraġġ tal-AAA huwa rakkomandat qabel it-trattament, bejn xahar u xahrejn wara t-terapija tal-ġeni, u mbagħad wara 6 xhur, sena, 3 snin, 5 snin, 7 snin, 9 snin, 12-il sena u 15-il sena wara t-trattament.

Fil-każ ta' bidu tal-marda jew progressjoni sinifikanti tal-marda, huwa rakkomandat monitoraġġ addizzjonali tal-AAA.

Ittestjar seroloġiku

Libmelly ma ġiex studjat f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV jew mikoplażma.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu ttestjati għal HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV u mikoplażma qabel il-mobilizzazzjoni biex tiġi żgurata aċċettazzjoni tal-materjal tas-sors ċellulari għall-manifattura ta' Libmelly.

Użu antiretrovirali

Il-pazjenti ma għandhomx jieħdu prodotti mediċinali antiretrovirali minn tal-inqas xahar qabel il-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infuzjoni b'Libmelly (ara sezzjoni 4.5). Jekk pazjent ikun jeħtieġ antiretrovirali wara esponiment għal HIV/HTLV, il-bidu tat-trattament b'Libmelly għandu jiġi ttardjat sakemm isir assaġġ western blot u tal-kontenut virali tal-HIV/HTLV 6 xhur wara l-esponiment.

Wara l-ġhoti ta' Libmelly

Wara l-infuzjoni, għandhom jiġu segwiti proċeduri standard għall-immaniġġar tal-pazjenti wara trapjant ta' HSPC.

L-immunoglobulina G għandha tinżamm oġġla minn 5 g/L biex jiġu evitati infezzjonijiet tardivi potenzjali (li jseħħu aktar tard minn 100 jum wara t-terapija) assoċjati ma' ipogammaglobinemija severa, li tirriżulta minn aferesi u minn kondizzjonament.

Kwalunkwe prodott tad-demem meħtieġ fl-ewwel 3 xhur wara l-infuzjoni b'Libmelly għandu jiġi irradjat.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati fi skema ta' segwitu fit-tul sabiex jifhmu aħjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Libmelly.

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 35 – 560 mg sodju għal kull doża, li huwa ekwivalenti għal 2 sa 28 % tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mid-WHO ta' 2 g sodju għal adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

In-natura ta' Libmeldy hija tali li l-ebda interazzjoni farmakokinetika mhija mistennija ma' prodotti mediċinali ohrajn.

Antiretrovirali

Il-pazjenti ma għandhomx jiehdu prodotti mediċinali antiretrovirali minn tal-inqas xahar qabel il-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infużjoni b'Libmeldy (ara sezzjoni 4.4).

Vaċċini ħajjin

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin waqt jew wara t-trattament b'Libmeldy ma gietx studjata. Bħala miżura ta' prekawżjoni, it-tilqim b'vaċċini ħajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 gimgħat qabel il-bidu ta' skemi ta' kondizzjonament, matul it-trattament b'Libmeldy u sal-irkupru ematoloġiku wara t-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Billi Libmeldy mhuwiex maħsub għall-użu fl-adulti, *data* umana dwar l-użu waqt it-tqala jew it-treddigh u studji dwar ir-riproduzzjoni tal-annimali mhijiex disponibbli. Fir-rigward tal-fertilità, għandu jiġi kkonsultat l-SmPC tal-prodott mediċinali ta' kondizzjonament mijeloblattiv. Għandu jiġi nnotat li t-tabib kuranti għandu jinforma lill-ġenituri/dawk li jiehdu hsieb il-pazjenti dwar l-għażliet għal krijopreservazzjoni taċ-ċelluli staminali spermatogonjali jew tat-tessut tal-ovarji.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Libmeldy giet evalwata f'49 pazjent b'MLD. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien ta' 5.6 snin (medda: bejn 0.5 sena u 13.2 sena). Tliet pazjenti mietu u total ta' 46 pazjent baqgħu fil-fażi ta' segwitu.

Minhabba l-popolazzjoni żgħira ta' pazjenti, ir-reazzjonijiet avversi fit-tabella hawn taht ma jipprovdwx perspettiva kompluta dwar in-natura u l-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti.

It-trattament b'Libmeldy huwa preċedut minn interventi mediċi, jiġifieri l-ġbir ta' ċelluli staminali ematopojetici permezz ta' jew mobilizzazzjoni tad-demmi periferali b'G-CSF bi plerixafor jew mingħajr segwit minn aferesi, u kondizzjonament mijeloblattiv (preferibbilment bl-użu ta' busulfan), li jgħorri r-riskji tagħhom stess. Meta tiġi vvalutata s-sigurtà ta' trattament b'Libmeldy, għandu jiġi kkunsidrat il-profil tas-sigurtà u l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali użati għall-mobilizzazzjoni tad-demmi periferali u kondizzjonament mijeloblattiv, minbarra r-riskji marbuta mat-terapija tal-ġeni.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), u komuni ($\geq 1/100$ u $< 1/10$).

Tabella 1
Reazzjonijiet avversi attribwiti għal Libmeldy

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Komuni Hafna	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Test Pożittiv tal-Antikorpi (Antikorp Kontra l-ARSA)	

Tabella 2
Reazzjonijiet avversi potenzjalment attribwiti għal kondizzjonament mijeloblattiv*

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Komuni Hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, Pulmonite, Rinite, Sepsi, Infezzjoni staphylococcal, Infezzjoni fl-apparat urinarju, Infezzjoni virali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja bid-deni, Newtropsenja	Anemija, Lewkopenija, Tromboċitopenja
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Aċidożi metabolika	Aċidożi metabolika, Ipervolemija
Disturbi psikjatriċi		Insomnija
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Epistassi, Ugħigh orofaringeali
Disturbi gastrointestinali	Stomatite, Rimettar	Axxite, Stitikezza, Dijarea, Dispepsja, Emorraġija gastrointestinali, Dardir
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Epatomegalija	Ipertransaminasemija, Ipoalbuminemija, Mard veno-okklussiv tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Tqaxxir tal-ġilda, Dermatite mill-ħrieqi, Ħakk, Raxx
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja, Ugħigh fid-dahar, Ugħigh fl-ghadam
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Oligurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u s-sider	Insuffiċjenza tal-ovarji	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Deni, Infjammazzjoni tal-mukoża
Investigazzjonijiet		Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-Aspartate aminotransferase, Test pożittiv għal Aspergillus, Żieda fl-enzimi tal-fwied, Żieda fit-transaminases

* Ibbażat fuq 49 pazjent li għaddew minn kondizzjonament mijeloblattiv minn busulfan fis-sett integrat ta' sigurtà.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Preżenza ta' Antikorpi Kontra l-ARSA

Il-pazjenti kollha (N=39) fl-istudji kliniċi ġew ittestjati għal antikorpi kontra l-ARSA (AAA) u 15% kellhom riżultat pożittiv. Perċentwal simili ta' pazjenti ttrattati jew fil-kuntest ta' użu nominali ta' kompassjoni jew ambjent kummerċjali kellhom riżultati pożittivi ta' AAA rrappurtati (ara sezzjoni 4.4).

It-titri ta' antikorpi kienu ġeneralment baxxi u l-biċċa l-kbira tal-każijiet ġew solvuti b'mod spontanju jew wara t-trattament b'rituximab.

Il-pazjenti ttrattati b'Libmeldy għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari għall-AAA (ara sezzjoni 4.4).

Mobilizzazzjoni u aferesi tad-demem periferali

Matul l-istudji kliniċi, sar il-ġbir ta' ċelluli staminali ematopojetici jew permezz ta' ġbir ta' ċelluli staminali mill-mudullun jew bil-mobilizzazzjoni tad-demem periferali. Il-profil tas-sigurtà tal-ġbir ta' ċelluli staminali mill-mudullun u tal-mobilizzazzjoni/aferesi kienu konsistenti mas-sigurtà u t-tollerabbiltà magħrufa taż-żewġ proċeduri u l-SmPC tal-aġenti tal-mobilizzazzjoni (G-CSF u plerixafor).

Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment avvers serju bħala potenzjalment attribwibbli għall-mobilizzazzjoni u l-aferesi u l-ebda wieħed mill-pazjenti li għaddew minn mobilizzazzjoni ma esperjenza xi avveniment avvers fil-fażi ta' qabel it-trattament li seta' jiġi attribwit għall-aġenti tal-mobilizzazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar doża eċċessiva ta' Libmeldy.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti ematoloġiċi oħrajn, Kodiċi ATC: A16AB21.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Libmeldy huwa terapija tal-ġeni taċ-ċelluli staminali u proġenituri ematopojetici (HSPC) awtologi CD34⁺ ġenetikament modifikati *ex vivo*. L-HSPCs awtologi CD34⁺ jingabru minn demm periferali mobilizzat (mPB) u trasdott b'vettur lentivirali (ARSA LVV), li jintroduċi kopja waħda jew aktar ta' aċidu deossiribonukleju komplementari tal-ARSA uman (cDNA) fil-ġenoma taċ-ċellula, sabiex iċ-ċelluli ġenetikament modifikati jsiru kapaċi jesprimu l-enzima tal-ARSA funzjonali. Meta jingħata lill-pazjent wara l-ġhoti ta' skema ta' kondizzjonament mijeloblattiv, iċ-ċelluli ġenetikament modifikati jiġu trapjantati u jkunu kapaċi jirripopolaw il-kompartiment ematopojetiku. Sottopopolazzjoni tal-HSPCs infużi u/jew il-proġeni mijelojde tagħhom hija kapaċi tgħaddi mill-barriera ta' bejn id-demem u l-moħħ, għall-moħħ, u tiġi trapjantata bħala sistema nervuża ċentrali (CNS) li torbot microglia u makrofaġi perivaskulari tas-CNS; HSPC iwassal ukoll għal makrofaġi endonewrali fis-sistema nervuża periferika (PNS). Dawn iċ-ċelluli ġenetikament modifikati jistgħu jipproduċu u jnixxu l-enzima tal-ARSA funzjonali, li tista' tittiehed minn ċelluli tal-madwar, proċess magħruf bħala kontrokorrezzjoni, u jintuża biex ikisser, jew jipprevjeni l-akkumulazzjoni, ta' sulfatidi perikolużi.

Wara t-trapjant b'suċċess u stabbli fil-pazjent, l-effetti tal-prodott huma mistennija li jkunu persistenti.

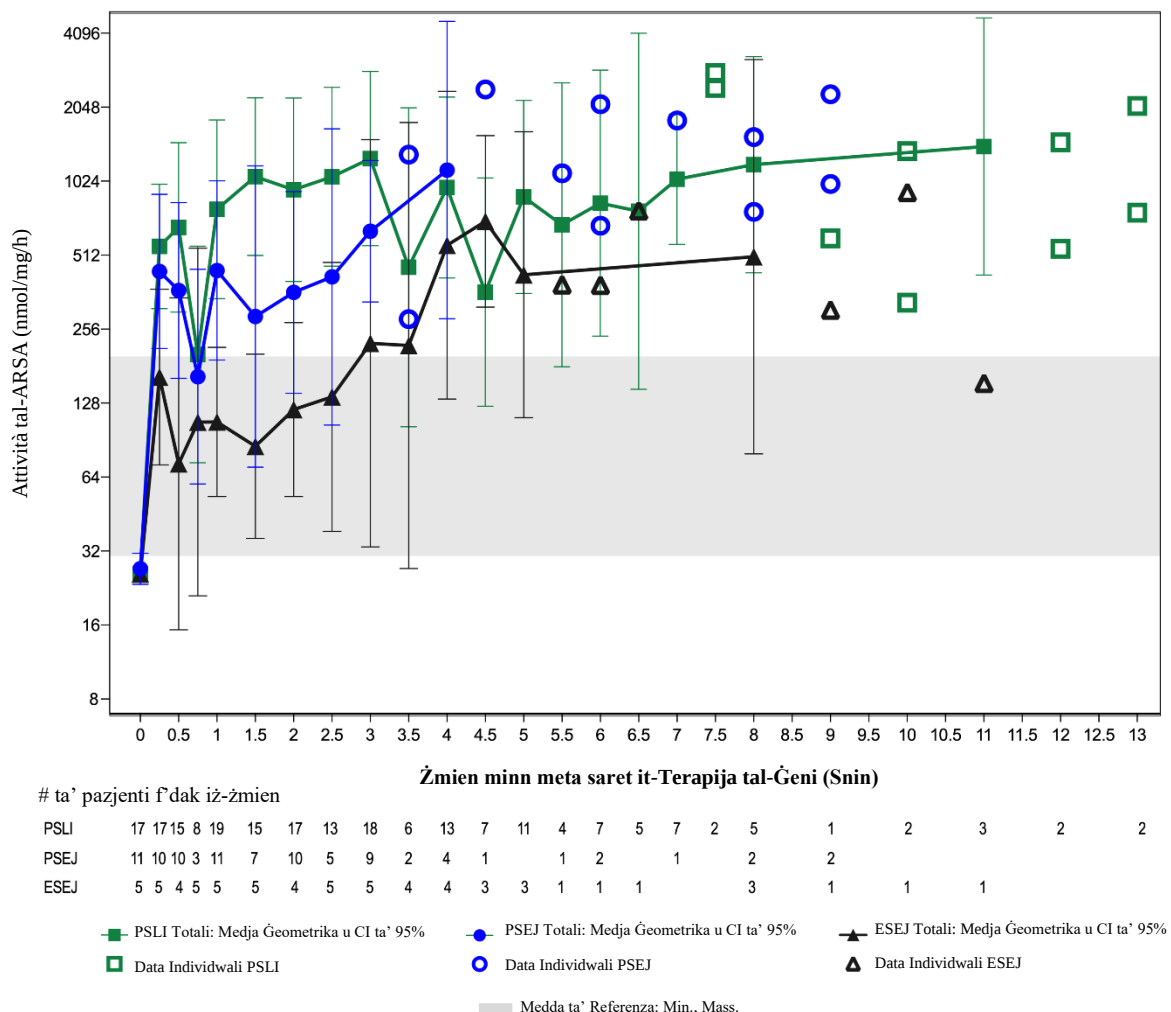
Effetti farmakodinamiċi

It-trapjant periferali fit-tul u stabbli ta' ċelluli ġenetikament modifikati, jiġifieri numru ta' kopji tal-vettur (VCN, *vector copy number*) fiċ-ċelluli mononukleari periferali tad-demm (PBMCs, *peripheral blood mononuclear cells*) totali, ġie osservat minn xahar wara l-ġħoti ta' Libmeldy u kompli matul is-segwitu. Ġie osservat ukoll VCN persistenti fiċ-ċelluli CD34⁺ iżolati mill-mudullun matul il-perjodu ta' segwitu. Is-sejbiet bijoloġiċi juru trapjant b'aktar minn tip wieħed sostnut ta' ċelluli kkoreġuti b'mod ġenetiku, li huwa essenzjali biex tiġi appoġġata l-produzzjoni fit-tul tal-ARSA u li jirriżulta f'benefiċċju kliniku fit-tul.

F'Sena 1 wara t-trattament, il-proporzjon tal-medja ġeometrika ta' kolonji derivati mill-BM li fihom il-ġenoma LVV (%LVV) fil-pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ ittrattati fi studji kliniċi kien ta' 56.9% (CI ta' 95%: 47.6 sa 68.0%, [n=33]). Il-proporzjon tal-medja ġeometrika ta' kolonji derivati mill-BM li fihom il-ġenoma LVV (%LVV) fis-Sena 5 kien ta' 59.8% (CI ta' 95%: 45.6% sa 78.5%, [n=15]), li jindika trapjant stabbli maż-żmien fil-popolazzjoni ttrattata.

Rikostituzzjoni tal-attività tal-ARSA fis-sistema ematopojetika ġiet osservata fil-pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ kollha b'MLD ittrattati fi studji kliniċi, b'rikostituzzjoni progressiva tal-livelli tal-ARSA f'PBMCs li laħqu valuri tal-medja ġeometrika fil-medda normali ta' referenza sa 3 xhur wara t-trattament u baqgħu stabbli fi hdan jew oghla mill-medda normali matul is-segwitu (ara Figura 1).

Figura 1. Attività tal-ARSA fil-PBMCs maż-żmien (medja ġeometrika u 95 % CIs) f'pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ (N=35)



Nota: Il-valuri < LLQ huma imputati f'LLQ. LLQ huwa 25.79 nmol/mg/h. Il-medji ġeometriċi u 95 % tas-CIs huma ppreżentati fejn hemm mill-inqas 3 pazjenti b'data mhux nieqsa. ARSA: arylsulfatase A; CI: intervall ta' kunfidenza; LLQ: limitu inferjuri tal-kwantifikazzjoni; PBMCs: ċelluli mononukleari periferali tad-demem; PSLI: infantili tardivi presintomatiċi; PSEJ: ġuvenili bikrija presintomatiċi; ESEJ: ġuvenili bikrija presintomatika.

L-attività tal-ARSA tkejjlet ukoll fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) bħala kompartment surrogat ta' korrezzjoni metabolika fil-moħħ. Il-valur tal-medja ġeometrika tal-attività tal-ARSA fis-CSF żdied minn mhux identifikabbli fil-Linja bażi sa fi hdan il-medda ta' referenza 6 xhur wara t-trattament u nżamm madwar jew fi hdan il-medda ta' referenza matul is-segwitu.

Effikaċja klinika

L-effikaċja klinika ġiet evalwata fis-sett integrat tal-effikaċja (N=45), li kien jinkludi pazjenti PSLI, PSEJ, ESEJ b'MLD ittrattati b'Libmeldy. Dan kien jinkludi pazjenti ttrattati fl-Istudju Reġistrazzjonali (Studju 201222), pazjenti ttrattati fi studju bil-formulazzjoni (krijopreservata) kummerċjali (Studju 205756), pazjenti ttrattati fil-kuntest ta' 3 programmi ta' aċċess estiż, u pazjenti rreġistrati fi studju ta' osservazzjoni ta' segwitu fit-tul u ttrattati jew fl-użu nominali ta' kompassjoni jew l-ambjent kummerċjali.

It-tul medjan tas-segwitu medjan ta' wara t-trattament kien ta' 6.1 snin f'pazjenti PSLI (medda: 2.0 sa 13.2 sena), 3.3 snin f'pazjenti PSEJ (medda: 0.6 sa 11.0-il sena) u 9.2 snin f'pazjenti ESEJ (medda: 0.5 sa 10.9 snin).

L-ispettru tal-marda MLD jista' jiġi ppreżentat f'varjeta' ta' forom kliniċi, primarjament ibbażati fuq l-età tal-bidu tal-ewwel sintomi tal-marda. Pazjenti PSLI, PSEJ, ESEJ b'MLD b'mutazzjonijiet bialleliċi fil-gene ARSA li jwasslu għal tnaqqis tal-attività enzimatika ARSA ġew inklużi fl-istudji kliniċi ta' Libmeldy. "Mutazzjonijiet bialleliċi li jwasslu għal tnaqqis fl-attività enzimatika ARSA" tirreferi għal mutazzjonijiet li jwasslu għal tfixkil parzjali jew totali tal-attività enzimatika ARSA u li jirriżultaw f'akkumulazzjoni ta' sulfatidi. Dawn il-mutazzjonijiet bialleliċi jeskludu mutazzjonijiet newtrali komuni deskritti f'assoċjazzjoni mal-alleli tal-pseudodeficijenza ARSA.

Pazjenti u karatteristiċi tal-marda

Is-sottotipi ta' MLD ġew definiti mill-preżenza tal-kriterji li ġejjin matul l-iżvilupp kliniku:

- Infantili tardiva (LI): età fil-bidu tas-sintomi fl-aħwa akbar fl-età ≤ 30 xahar u/jew alleli mutanti tal-ARSA 2 null (0) u/jew newropatija periferali fl-istudju elettroenewrografija (ENG).
- Ġuvenili bikrija (EJ): età fil-bidu tas-sintomi (fil-pazjent jew fl-aħwa akbar fl-età) bejn 30 xahar u qabel 7 snin, u/jew allel(i) mutanti tal-ARSA 1 null (0) u 1 residwu (R) u/jew newropatija periferali fl-istudju ENG.

Fid-definizzjoni ta' hawn fuq, l-alleli null (0) jew residwu (R) jirreferu kemm għal mutazzjonijiet magħrufa kif ukoll għal mutazzjonijiet godda.

L-istatus sintomatiku tal-pazjenti ġie definit kif ġej:

- Presintomatiku: fiż-żmien tal-inklużjoni fl-istudji kliniċi, il-pazjenti LI jew EJ kienu mingħajr indeboliment newroloġiku (sintomi relatati mal-marda), b'sinjali tal-marda jew mingħajrhom murija minn evalwazzjonijiet strumentali, jiġifieri studju elettroenewrografiku (ENG) u immaġni b'rizonanza manjetika tal-moħħ (MRI).

Fuq il-bażi ta' analiżi tal-karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjenti LI u EJ presintomatiċi ttrattati matul il-programm ta' żvilupp kliniku, id-definizzjoni ta' status presintomatiku ġiet raffinata aktar sabiex jiġi massimizzat il-benefiċċju tat-trattament.

Meta jitqiesu r-riżultati ta' din l-analiżi, għandu jiġi kkunsidrat it-trattament b'Libmeldy ta' pazjent presintomatiku:

- Għal pazjent bil-forma LI tal-marda, fin-nuqqas ta' dewmien biex joqgħod bilwieqfa waħdu, jew dewmien biex jimxi waħdu, assoċjat ma' sinjali anormali f'evalwazzjoni newroloġika.
- Għal pazjent bil-forma EJ tal-marda, fin-nuqqas ta' sinjali jew sintomi newroloġiċi tal-marda li jirriżultaw f'indeboliment jew rigressjoni konjittiva, motorja, jew funzjonali komportamentali

(sostanzjata permezz ta' eżaminazzjoni newroloġika, evalwazzjoni tal-funzjoni motorja globali u/jew testijiet newropsikoloġiċi xierqa).

- B'sintomi bikrija: fiż-żmien tal-inklużjoni fl-istudji kliniċi, il-pazjenti EJ b'sintomi bikrija ssodisfaw iż-2 kriterji li ġejjin: kwożjent tal-intelligenza (IQ) ≥ 70 u l-ħila li jimxu ≥ 10 passi waħedhom.

Abbażi tal-analiżi tal-benefiċċji klinikament rilevanti fuq il-funzjonijiet motorji u konjittivi, l-effikaċja ntweriet biss f'pazjenti ttrattati qabel il-bidu ta' deterjorament konjittiv fi żmien meta kienu għadhom kapaċi jimxu waħedhom.

Filwaqt li jitqiesu dawn ir-riżultati, għandu jiġi kkunsidrat it-trattament b'Libmeldy ta' pazjent b'forma EJ sintomatika bikrija tal-marda:

- Jekk dan il-pazjent ikun kapaċi jimxi waħdu, dan ifisser li l-punteġġ GMFC-MLD (Klassifikazzjoni tal-Funzjoni Motorja Globali għal Lewkodistrofija Metakromatika, *Gross Motor Function Classification for Metachromatic Leukodystrophy*) tal-pazjent huwa ≤ 1 , u
- Jekk il-funzjoni konjittiva tal-pazjent mhix tonqos b'mod rapidu, u l-IQ tal-pazjent huwa ≥ 85 .

Mill-45 pazjent b'MLD fis-sett integrat tal-effikaċja, 24 kienu PSLI u 14 kienu PSEJ u 7 kienu ESEJ (ara Tabella 3). Il-pazjenti presintomatiċi kollha ġew identifikati wara li hühom/oħthom żviluppaw sintomi u rċewew dijanjożi ta' MLD, li ta bidu għal ittestjar f'membri oħra tal-familja.

Tabella 3 Sommarju tal-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ fiż-żmien tat-terapija tal-ġeni (Sett integrat tal-effikaċja [N=45])

	PSLI (n=24)	PSEJ (n=14)	ESEJ (n=7)
Sess, n (%)			
Mara	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Raġel	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Età fil-GT, fi snin			
Medjan	0.9	3.1	7.8
Minima	0.6	0.8	3.2
Massima	1.5	6.3	11.6

Mobilizzazzjoni u aferesi

Matul l-istudji kliniċi, 17-il pazjent b'*data* disponibbli li għalihom kienet ittiehdet id-deċiżjoni li l-mPB jintuża bħala l-materjal sors – u li ma jsirx il-ġbir ta' ċelluli staminali mill-mudullun - ingħataw G-CSF (medda: 7.9-13.6 mcg/kg/kuljum) biex jimmobilizzaw ċelluli CD34⁺ qabel il-proċedura ta' aferesi. Mit-3 jum tal-ġhoti ta' G-CSF, aġent tal-mobilizzazzjoni addizzjonali, plerixafor, ingħata darba kuljum (medda: 0.22-0.37 mg/kg, taħt il-ġilda), jekk ikun klinikament indikat, skont iċ-ċelluli bojod tad-demm u l-għadd ta' ċelluli CD34⁺ fid-demm periferali tal-pazjent. L-aferesi twettqet hekk kif l-għadd ta' ċelluli CD34⁺ laħqu livell adegwat, skont proċeduri standard.

Jekk in-numru fil-mira ta' ċelluli CD34⁺ miġbura għall-manifattura ta' Libmeldy u biex jiġi pprovdut it-trapjant ta' riżerva ma jkunx intlaħaq b'aferesi waħda, issir it-tieni proċedura. Għall-pazjenti kollha, in-numru minimu ta' ċelluli CD34⁺ għall-manifattura ta' Libmeldy (8×10^6 CD34⁺ ċelluli/kg) ingabar b'ċiklu wiehed ta' mobilizzazzjoni u jum wiehed jew 2 ta' aferesi.

Kondizzjonament ta' qabel it-trattament

L-esponiment għall-kondizzjonament ta' qabel it-trattament giet evalwata fis-sett integrat ta' sigurtà (n=49).

Id-49 pazjent kollha rċevew kondizzjonament sistemiku b'busulfan qabel it-trattament b'Libmeldy. L-erja kumulattiva medjana taħt il-kurva (AUC, *area under the curve*) kienet ta' 79 964 mcg*h/L fis-sett integrat ta' sigurtà (medda ta' 63 420 sa 88 310 mcg*h/L [N=49]). L-AUC kumulattiva medjana kienet ta' 79 948 mcg*h/L fil-pazjenti PSLI (medda ta' 63 420 sa 87 741 mcg*h/L [n=24]), 79 995 fil-pazjenti PSEJ (medda ta' 72 000 sa 84 995 mcg*h/L [n=14]), u 79 299 mcg*h/L fil-pazjenti ESEJ (medda ta' 70 843 sa 85 000 mcg*h/L [n=7]).

Fil-pazjenti mis-sett integrat ta' sigurtà li ġew ittrattati fi studji ta' żvilupp kliniku jew l-EAP (n=39), tlettax-il pazjent (33.3 %) ġew ittrattati bi skema ta' kondizzjonament sottomijeloblattiv (SMAC), definita bħala AUC kumulattiva fil-mira ta' 67 200 mcg*h/L. Sitta u għoxrin pazjent (66.7 %) ġew ittrattati bi skema ta' kondizzjonament mijeloblattiv (MAC), definita bħala AUC kumulattiva fil-mira ta' 85 000 mcg*h/L.

Għall-iskema ta' kondizzjonament SMAC, il-pazjenti rċevew total ta' 14-il doża ta' busulfan (skont il-piż tal-pazjent), bħala infużjoni ġol-vina ta' sagħtejn mogħtija kull 6 sigħat minn Jum -4 sa Jum -1. Il-livelli ta' busulfan fil-plażma ġew immonitorjati permezz ta' kampjunar farmakokinetiku serjali u aġġustati bl-użu ta' AUC tad-doża fil-mira ta' 4 800 mcg*h/L (medda: bejn 4 200 u 5 600 mcg*h/L), li tikkorrispondi għal AUC kumulattiv mistenni ta' 67 200 mcg*h/L (medda bejn 58 800 u 78 400 mcg*h/L). L-AUC medja kumulattiva fil-pazjenti li rċevew skema SMAC kienet oghla milli mistenni iżda baqgħet fil-medda tal-mira (medjan 70 843 mcg*h/L; medda 63 420 sa 84 305 mcg*h/L).

Għall-iskema ta' kondizzjonament MAC, il-pazjenti ngħataw dożaġġ ta' busulfan ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem skont l-età tal-pazjenti (80 mg/m²/doża jekk il-pazjent ikollu ≤ sena; 120 mg/m²/doża jekk il-pazjent ikollu > sena) għal total ta' 4 doži, mogħtija bħala infużjoni ġol-vina ta' 3 sigħat kull 20 sa 24 siegħa minn Jum -4 sa Jum -1. Il-livelli ta' busulfan fil-plażma ġew immonitorjati permezz ta' kampjunar farmakokinetiku serjali u aġġustati bl-użu ta' AUC kumulattiv fil-mira ta' 85 000 mcg*h/L (medda: bejn 76 500 u 93 500 mcg*h/L). L-AUC kumulattiva medja f'pazjenti li rċevew skema MAC baqgħet fil-medda fil-mira (medjana 80 036 mcg*h/L; medda ta' 78 000 sa 88 310 mcg*h/L).

Analizzijiet tas-sottogruppi permezz ta' skema ta' kondizzjonament jiġifieri tqabbil tas-sottogruppi ta' pazjenti li rċevew l-MAC vs. l-iskema SMAC, ma wrewx differenzi notevoli fil-livell ta' trapjant b'ċelluli trasdotti jew fl-attività tal-enzimi ARSA (total tal-PBMCs u ċelluli mononukleari derivati mill-BM). Barra minn hekk, il-profil tas-sigurtà taż-żewġ skemi kienu jidhru bħala komparabbli. Id-deċiżjoni li tintuża l-iskema MAC jew SMAC għall-kondizzjonament ta' qabel it-trattament hija fid-diskrezzjoni tat-tabib kuranti, filwaqt li jiġu kkunsidrati l-karatteristiċi kliniċi tal-pazjent bħal, iżda mhux limitati għal, età, funzjoni epatika, prematurità u trombofilja. Huwa rakkomandat kors ta' busulfan kompletament mijeloblattiv (ara sezzjoni 4.2).

Matul l-iżvilupp kliniku, kienet meħtieġa profilassi għal mard veno-okklussiv (VOD) u kumplikazzjonijiet ta' korrimenti endoteljali relatati skont il-prattika istituzzjonali b'ursodeoxycholic acid jew defibrotide.

Għoti ta' Libmeldy

Il-pazjenti kollha (N=49) ingħataw il-prodott mediċinali b'doża ta' ċelluli medjan (minima, massima) ta' 14.3×10^6 (4.2, 37.2) CD34⁺ ċelluli/kg bħala infużjoni fil-vini.

Attività GMFM u tal-ARSA fil-PBMCs

Fl-istudju registrazzjonali ta' Libmeldy (Studju 201222), il-punti tat-tmiem koprimarji tal-effikaċja kienu:

- Kejl tal-Funzjoni Motorja Globali (GMFM): Titjib ta' > 10 % tal-punteġġ totali GMFM f'pazjenti ttrattati, meta mqabbel mal-punteġġi GMFM fil-popolazzjoni b'MLD b'kontroll storiku mqabbla skont l-età u mhux ittrattata (jiġifieri Studju tal-istorja naturali TIGET [NHx]), evalwat fis-Sena 2 wara t-trattament (ara Tabella 4), u
- Attività tal-ARSA: Żieda sinifikanti (≥ 2 SD) fl-attività residwa tal-ARSA meta mqabbla ma' valuri ta' qabel it-trattament, imkejla fiċ-ċelluli mononukleari periferali tad-dem (PBM) fis-Sena 2 wara t-trattament (ara l-Effetti Farmakodinamiċi, Figura 1 u Tabella 5).

Hija pprezentata *data* għal dawn il-punti tat-tmiem minn sentejn, 3 snin u 5 snin wara t-trattament għall-popolazzjoni integrata tal-effikaċja (n=45) għall-pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ. Pazjenti b'MLD li bdiet kmieni ttrattati qabel il-bidu ta' sintomi evidenti wrew żvilupp motorju, stabilizzazzjoni, jew tnaqqis normali fir-rata ta' progressjoni tad-disfunzjoni motorja kif imkejla mill-punteġġ totali GMFM (%) (ara Tabella 4).

Bl-użu ta' mudell ANCOVA agġustat għall-età fil-valutazzjoni u t-trattament GMFM, id-differenza medja bejn pazjenti PSLI ttrattati u pazjenti LI mhux ittrattati mqabbla skont l-età mill-istudju NHx kienet ta' 70.5% fis-Sena 2, 82.5% fis-Sena 3 u 81.7% fis-Sena 5. Id-differenza medja bejn il-pazjenti PSEJ ittrattati u l-pazjenti EJ mhux ittrattati mqabbla skont l-età kienet ta' 45.4 % fis-Sena 2 u 49.9 % fis-Sena 3. Kien hemm *data* limitata disponibbli fis-Sena 5 f'pazjenti PSEJ. Id-differenza medja bejn il-pazjenti ESEJ ittrattati u l-pazjenti EJ mhux ittrattati mqabbla skont l-età kienet ta' 41.3% fis-Sena 2 u 43.8% fis-Sena 3. Dawn id-differenzi fit-trattament kienu statistikament sinifikanti ($p \leq 0.008$) favur Libmeldy.

Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, ġiet innotata wkoll differenza ċara fil-punteġġ totali GMFM bejn il-pazjenti ESEJ ittrattati u l-pazjenti EJ mhux ittrattati mqabbla skont l-età fis-Sena 5 (31.4%; $p=0.176$).

Tabella 4 **Punteggj totali GMFM (%) fis-Sena 2, fis-Sena 3 u fis-Sena 5 f'pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ meta mqabbel ma' *data* dwar l-istorja naturali mqabbla skont l-età u s-sottotip tal-marda (sett integrat tal-effikaċja).**

Snin wara t- trattament	Punteġġ totali medju GMFM aġġustat		Id-differenza medja tat-trattament fil-punteġġ totali GMFM bejn il- pazjenti ttrattati u l-pazjenti bi storja naturali mhux ittrattati mqabbla skont l-età
	Pazjenti ttrattati	Pazjenti b’NHx mhux ittrattati	
PSLI			
Sena 2 ^a	80.1% (n=17)	9.6% (n=12)	70.5% (95 % CI: 62.7 – 78.2) ; p<0.001
Sena 3	86.4% (n=19)	4.0% (n=9)	82.5% (95 % CI: 75.1 – 89.8) ; p<0.001
Sena 5	83.3% (n=10)	1.6% (n=9)	81.7% (95% CI: 62.9 – 100.0); p<0.001
PSEJ			
Sena 2 ^a	95.2% (n=10)	49.9% (n=10)	45.4% (95 % CI: 21.9 – 68.8) ; p=0.002
Sena 3	95.4% (n=10)	45.5% (n=11)	49.9% (95 % CI: 26.9 – 72.8) ; p<0.001
Sena 5	NC (n=1)	NC (n=1)	NC
ESEJ			
Sena 2 ^a	75.9% (n=5)	34.6% (n=11)	41.3% (95 % CI: 2.0– 80.6); p=0.041
Sena 3	69.6% (n=5)	25.8 % (n=10)	43.8% (95 % CI: 4.1 – 83.5) ; p=0.034
Sena 5	44.9% (n=3)	13.6% (n=7)	31.4% (95% CI: -23.6 – 86.3); p=0.176

^a Il-Kejl tal-Funzjoni Motorja Globali sentejn wara t-trattament kien punt tat-tmiem koprimarju tal-istudju kliniku registrazzjonali. Nota: Analizi tal-kovarjanza agġustata għat-trattament u l-età. Il-valuri P ġejjin minn test tal-ipotezi ta' 5 % b'żewġ naħat b'ebda ipotezi ta' differenza ta' 10 %.

CI: intervall ta' kunfidenza; GMFM: kejl tal-funzjoni motorja globali; NC: mhux ikkalkulat; NHx: storja naturali.

Żieda statistikament sinifikanti fl-attività tal-ARSA f'PBMCs ġiet osservata wara t-trattament meta mqabbla mal-livelli bażi ta' qabel it-trattament fis-Sena 2 (żieda ta' 46.2 darba; p< 0.001), Sena 3 (żieda ta' 54.7 darba; p< 0.001) u Sena 5 (żieda ta' 43.1 darba; p< 0.001) f'pazjenti PSLI. F'pazjenti PSEJ, ġiet osservata żieda statistikament sinifikanti fl-attività tal-ARSA fil-PBMCs fis-Sena 2 (żieda ta' 13.4 darba; p< 0.001) u Sena 3 (żieda ta' 26.5 darba; p< 0.001). Kien hemm *data* limitata disponibbli fis-Sena 5 f'pazjenti PSEJ. F'pazjenti ESEJ, ġiet osservata żieda statistikament sinifikanti fl-attività tal-ARSA fil-PBMCs fis-Sena 2 (żieda ta' 4.7 darbiet; p=0.033), Sena 3 (żieda ta' 8.7 darbiet; p=0.004) u Sena 5 (żieda ta' 16.6 darba; p=0.002) (Ara Tabella 5).

Tabella 5 Attività tal-ARSA mkejla f'PBMCs (nmol/mg/h) fil-Linja bażi, is-Sena 2, is-Sena 3 u s-Sena 5 wara t-trattament f'pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ (sett integrat tal-effikaċja).

	Medja aġġustata tal-Attività tal-ARSA f'PBMCs				Żieda mil-Linja bażi sas-Sena 2 ^a	Żieda mil-Linja bażi sas-Sena 3	Żieda mil-Linja bażi sas-Sena 5
	Linja bażi	Sena 2	Sena 3	Sena 5			
PSLI	25.9 (95% CI: 15.1, 44.3) (n=21)	1 195.7 (95% CI: 652.9, 2 189.7) (n=15)	1 416.9 (95% CI: 782.8, 2 564.3) (n=17)	1 116.5 (95% CI: 543.8, 2 292.5) (n=9)	46.2 (95 % CI: 18.0, 118.5) p<0.001	54.7 (95% CI: 26.9, 111.1) p< 0.001	43.1 (95% CI: 21.4, 86.7) p< 0.001
PSEJ	27.5 (95% CI: 15.5, 48.9) (n=11)	368.0 (95% CI: 200.7, 675.0) (n=10)	730.6 (95% CI: 400.4, 1 333.4) (n=9)	NC (n=0)	13.4 (95% CI: 5.8, 30.8) p<0.001	26.5 (95% CI: 15.3, 46.1) p< 0.001	NC
ESEJ	26.2 (95% CI: 10.9, 63.3) (n=5)	122.1 (95% CI: 44.1, 338.0) (n=4)	227.6 (95% CI: 94.3, 549.5) (n=5)	435.1 (95% CI: 129.4, 1 463.3) (n=3)	4.7 (95% CI: 1.2, 18.6) p=0.033	8.7 (95% CI: 2.4, 31.6) p=0.004	16.6 (95% CI: 3.6, 76.6) p=0.002

^a Proporzjon f'mezzi aġġustati minn miżuri ripetuti ta' mudell imhallta ta' data dwar l-iskala logaritmika, aġġustament għaż-żjara, linja bażi, linja bażi skont l-interazzjoni waqt iż-żjara, sottotip tal-marda u sottotip tal-marda skont l-interazzjoni waqt iż-żjara. CI = intervall ta' kunfidenza; NC = mhux ikkalkulat.

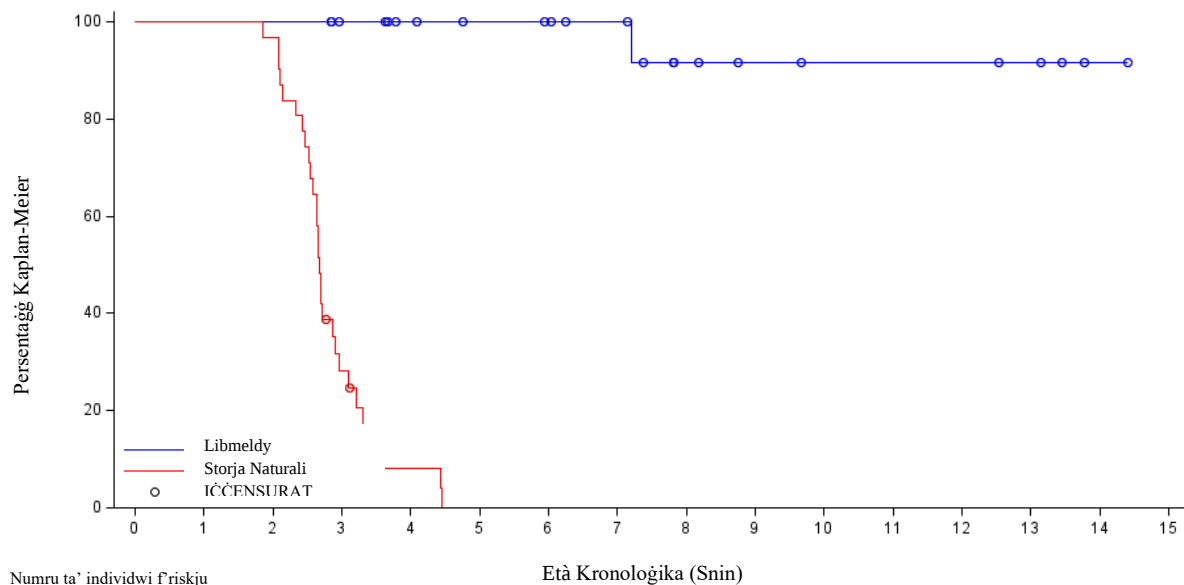
Sopravivenza mingħajr indeboliment motorju sever

Id-deterjorament tal-funzjoni motorja gross gie vvalutat ukoll bl-użu tal-punt tat-tmiem ta' sopravivenza mingħajr indeboliment motorju sever (intervall mit-twelid sal-ewwel okkorrenza ta' GMFC-MLD livell 5 jew oghla jew mewt) fil-pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ fis-sett integrat tal-effikaċja (N=45).

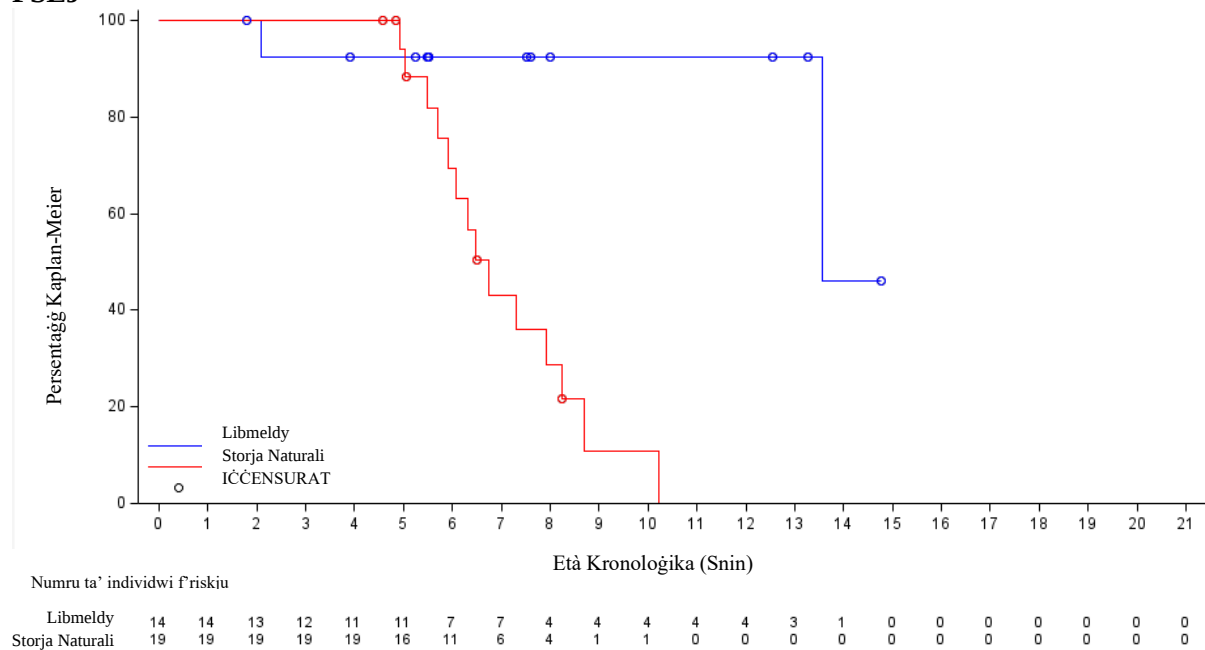
Ir-riskju li wiehed jesperjenza indeboliment motorju sever (GMFC-MLD Livell ≥ 5) jew mewt tnaqqas b'mod sinifikanti fil-pazjenti PSLI, PSEJ, u ESEJ ittrattati meta mqabbla ma' pazjenti b'NHx imqabbla mas-sottotip MLD ($p < 0.001$ [PSLI], $p = 0.001$ [PSEJ], $p < 0.001$ [ESEJ] tat-test log-rank mhux stratifikat) (ara Figura 2).

Figura 2: Plott Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Indeboliment Motorju Sever skont it-Trattament f'Pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ Ittrattati

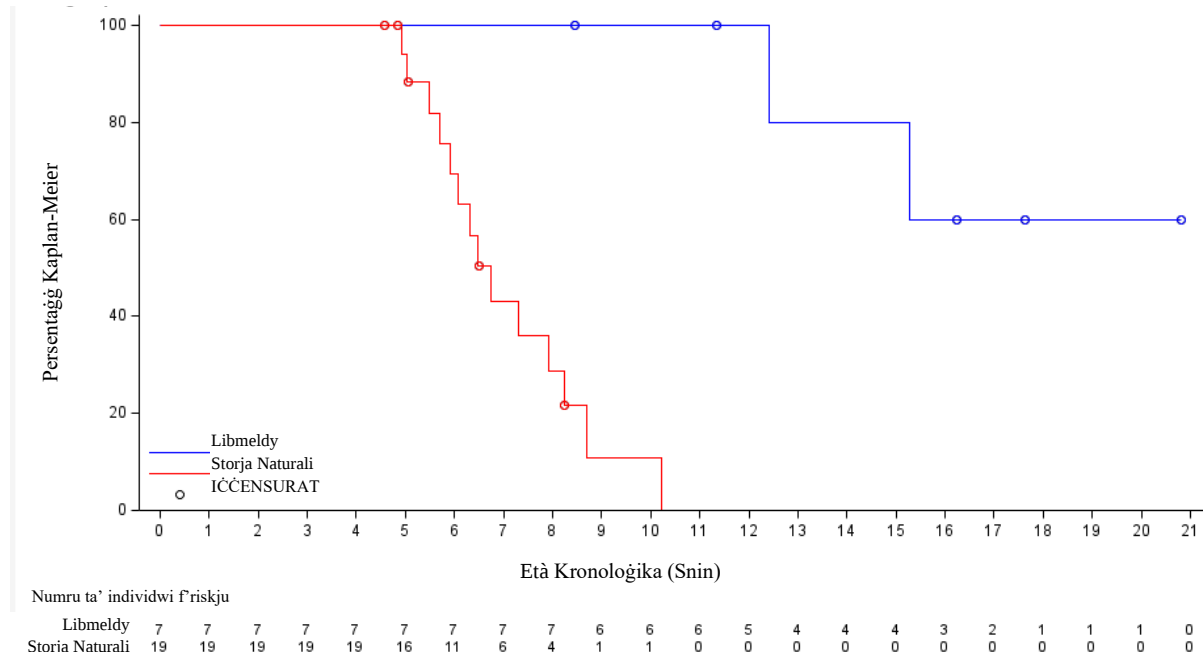
PSLI



PSEJ



ESEJ



Is-sopravivenza mingħajr indeboliment motorju sever hija definita bħala l-intervall mit-twelid sal-ewwel telf ta' lokomozzjoni u l-hila li jpoġġu bilqiegħda mingħajr għajnuna (GMFC-MLD Livell 5 jew oghla) jew mewt minn kwalunkwe kawża; inkella, il-pazjent jiġi ċċensurat fl-aħħar data ta' valutazzjoni GMFC-MLD.

Konjizzjoni

Il-konjizzjoni għet ivvalutata fis-sett integrat tal-effikaċja (N=45) f'pazjenti PSLI, PSEJ u ESEJ. Il-funzjoni konjittiva kienet definita kif ġej: funzjoni konjittiva normali, punteġġ tal-IQ ≥ 85 ; indeboliment konjittiv hafif, punteġġ tal-IQ ≥ 70 u < 85 ; indeboliment konjittiv moderat, punteġġ tal-IQ > 55 u < 70 ; indeboliment konjittiv sever, punteġġ tal-IQ ≤ 55 . Il-funzjoni konjittiva għet ivvalutata fuq bażi regolari permezz tal-IQ tal-prestazzjoni (PIQ) kif ukoll tal-IQ verbali (VIQ).

Għall-grupp PSLI, id-data minn 24 pazjent hija disponibbli fuq perjodu medjan ta' 4.3 snin (medda ta' 0.9 sa 13.2 sena) wara t-trattament. Fl-aħħar segwitu disponibbli għall-PIQ, total ta' 17/24 kisbu punteġġ ta' ≥ 85 , 5/24 pazjent kisbu punteġġ ta' ≥ 70 u < 85 , 1/24 kiseb punteġġ ta' > 55 u < 70 u 1/24 kiseb punteġġ ta' ≤ 55 . Fl-aħħar segwitu disponibbli, għall-VIQ, 14/24 kisbu punteġġ ta' ≥ 85 , 7/24 kisbu punteġġ ta' ≥ 70 u < 85 u 3/24 kisbu punteġġ ta' > 55 u < 70 , li jindika li l-maġġoranza tal-pazjenti PSLI ttrattati kellhom funzjoni konjittiva normali jew b'indeboliment hafif. Pazjenti LI mhux ittrattati wrew indeboliment konjittiv sever, bil-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-aktar livelli baxxi ta' konjizzjoni.

Għall-grupp PSEJ, id-data minn 10 pazjenti hija disponibbli fuq perjodu medjan ta' 3.5 snin (medda ta' 1.9 sa 9.2 snin) wara t-trattament. Fl-aħħar segwitu disponibbli għall-PIQ, 1-10 pazjenti kollha kisbu punteġġ ta' ≥ 85 . Fl-aħħar segwitu disponibbli għall-VIQ, 9/10 kisbu punteġġ ta' ≥ 85 , u 1/10 kiseb punteġġ ta' ≥ 70 u < 85 , li jindika li l-maġġoranza tal-pazjenti PSEJ ittrattati kellhom funzjoni konjittiva normali jew b'indeboliment hafif. Għall-grupp ESEJ, id-data minn 5 pazjenti hija disponibbli fuq perjodu medjan ta' 3.5 snin (medda ta' 1.9 sa 9.2 snin) wara t-trattament. Fl-aħħar segwitu disponibbli għall-PIQ, 2/5 kisbu punteġġ ta' ≥ 85 , 3/5 kisbu punteġġ ta' ≥ 70 u < 85 . Fl-aħħar segwitu disponibbli għall-VIQ, 1/5 kiseb punteġġ ta' ≥ 85 , 2/5 kisbu punteġġ ta' ≥ 70 u < 85 , u 2/5 kisbu punteġġ ta' > 55 u < 70 , li jindika li l-maġġoranza tal-pazjenti ESEJ ittrattati kellhom funzjoni konjittiva normali jew b'indeboliment hafif. Pazjenti EJ mhux ittrattati wrew indeboliment konjittiv sever, bil-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-aktar livelli baxxi ta' konjizzjoni.

Sopravivenza generali

Ir-riskju ta' mewt tnaqqas b'mod sinifikanti f'pazjenti PSLI meta mqabbla ma' pazjenti LI b'NHx ($p < 0.001$ tat-test log-rank mhux stratifikat). L-ebda pazjent PSLI ttrattat ma miet u 6 minn 24 pazjent laħqu l-età ta' 10 snin. Min-naħa l-oħra, 20 minn 31 pazjent LI b'NHx (65%) mietu u l-età medjana reali fil-mewt għall-pazjenti LI b'NHx kienet ta' 5.9 snin (medda ta' 3.5 sa 13.4 sena).

Ir-riskju ta' mewt għal pazjenti EJ ittrattati (PSEJ u ESEJ) kien simili għar-riskju għall-pazjenti EJ b'NHx ($p=0.976$ [PSEJ], $p=0.153$ [ESEJ] tat-test log-rank mhux stratifikat). Il-pazjenti EJ b'NHx mhux ittrattati kollha kellhom progressjoni sa stat ta' indeboliment sever (ara Figura 2) filwaqt li l-pazjenti EJ ittrattati b'Libmely żammew hliet motorji u konjittivi.

Wiehed minn 14-il (7%) pazjent PSEJ ittrattati miet, minħabba infart iskemiku ċerebrali, mhux meqjus relatat ma' Libmely.

Ta' min jinnota li kien hemm 2 imwiet oħra minħabba l-progressjoni tal-marda fost il-pazjenti EJ mill-istudju registrazzjonali (Studju 201222), li daħlu fil-fażi progressiva b'mod rapidu tal-marda fiż-żmien tat-trattament (ara is-sessjoni li jmiss). Iż-żewġ imwiet mhumieq meqjusa bħala relatati ma' trattament b'Libmely.

Pazjenti b'sintomi avvanzati ttrattati b'Libmely matul l-iżvilupp kliniku (n=4)

Pazjent LI wiehed u 3 pazjenti EJ ittrattati bħala parti mill-istudji kliniċi ma ġewx inkluzi fil-popolazzjoni integrata tal-effikaċja peress li l-marda tagħhom kienet avvanzata wisq fiż-żmien tat-trattament.

- Il-pazjent LI esperjenza bidu ta' sintomi relatati mal-marda bejn l-iskrinjar u l-ghoti ta' Libmely u kien meqjus sintomatiku fiż-żmien tat-trattament. Il-progressjoni ta' dan il-pazjent wara t-trattament kienet komparabbli ma' pazjenti b'NHx mhux ittrattati kemm fil-funzjoni konjittiva kif ukoll fil-funzjoni motorja.

- Tliet pazjenti EJ b'sintomi li kienu għaddew mill-istudju bikri tas-sintomi u daħlu fil-fażi progressiva b'mod rapidu tal-marda fiż-żmien tat-trattament b'Libmely urew deterjorament kemm fil-funzjonijiet motorji kif ukoll dawk konjittivi komparabbli ma' dak osservat f'pazjenti b'NHx mhux ittrattati u l-progressjoni tal-marda wasslet għall-mewt fi tnejn minnhom. Tnejn mit-tliet pazjenti wrew deterjorament bejn il-valutazzjonijiet tal-iskrinjar u l-linja bażi (fil-bidu tal-iskema ta' kondizzjonament) u kellhom IQ < 85 (82 u 58) fil-linja bażi. It-tielet pazjent kellu indeboliment motorju progressiv, indeboliment fid-diskors u bosta anormalitajiet newroloġiċi fiż-żmien tat-trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Libmely ġie studjat fi trabi u tfal b'firxa ta' etajiet bejn 0.6 u 11.6 snin fiż-żmien tat-trattament. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Libmely fis-subsett ġuvenili tardivi tal-popolazzjoni pedjatrika b'lewkodistrofija metakromatika (jiġifieri pazjenti b'MLD li għandhom bejn 7 snin u inqas minn 17-il sena fiż-żmien tal-bidu tal-marda) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Libmely huwa prodott mediċinali tat-terapija tal-ġeni li jikkonsisti f'ċelluli awtoloġi li ġew ġenetikament modifikati *ex vivo*. In-natura ta' Libmely hija tali li studji konvenzjonali dwar il-farmakokinetika, l-assorbiment, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni mhumieq applikabbli. Madankollu, il-bijodistribuzzjoni ta' Libmely u taċ-ċelloli proġeniċi ġiet studjata u ġiet osservata l-evidenza tal-bijodistribuzzjoni fit-tessuti ematopojetici u l-organi fil-mira tal-mard (inkluz il-moħħ).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Minhabba n-natura ta' Libmeldy, ma kinitx applikabbli valutazzjoni tossikoloġika standard u ma sarux studji konvenzjonali dwar il-mutaġenicità, il-karċinoġenicità u t-tossiċità riproduttiva u l-iżvilupp. Il-farmakoloġija, it-tossiċoloġija u l-ġenotossiċità ta' Libmeldy ġew evalwati *in vitro* u *in vivo*. L-analizi tas-sit ta' integrazzjoni (ISA) taċ-ċelluli tal-mudullun tal-ġurdien tat-tip Lin- u taċ-ċelluli tal-bniedem CD34⁺ trasdotti b'ARSA LVV saret qabel u wara t-trapjant fil-ġrieden u ma wriet l-ebda zieda għall-inserzjoni f'ġeni relatati mal-kanċer jew kważi relatati mal-kanċer, jew dominanza klonali. Vettur lentivirali tal-prototip relatat ma' ARSA LVV ma wassalx għal trasformazzjoni *in vitro* u tkabbir sostnut ta' ċelluli tal-mudullun tal-ġurdien tat-tip selvaġġ Lin- trasdotti minhabba trasformazzjoni inserzjonali. Ċelluli tal-mudullun tat-tip Lin- minn Cdkn2a/- ġrieden, razza suxxettibbli għall-kanċer mibdi minn mutaġenesi inserzjonali gamma-retrovirali, trasdotti bl-istess vettur lentivirali tal-prototip ma wrewx potenzjal ġenotossiku meta ġew trapjantati f' ġrieden tat-tip selvaġġ.

Saru studji dwar it-tossiċità u l-onkoġenesi (tumoroġenicità) fil-mudell fuq ġurdien ta' MLD. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' tossiċità minhabba użu eċċessiv tal-ARSA u ma ġie osservat l-ebda tkabbir anormali jew malinn ta' ċelluli trapjantati jew tumuri ematopojetici marbuta mal-integrizzjoni tal-ARSA LVV. L-użu eċċessiv tal-ARSA fl-HSPCs tal-bniedem u fil-ġrieden ARSA Tg ma xekklix l-attivazzjoni ta' sulfatases oħra dipendenti fuq l-attivatur tas-sulfatase SUMF-1, ma affettwax il-proliferazzjoni u l-kapaċitajiet ta' differenzjazzjoni ta' ċelluli trasdotti u ma kkawżax tossiċità jew indeboliment funzjonali fil-ġrieden ARSA Tg.

Studji addizzjonali biċ-ċelluli tal-bniedem CD34⁺ trasdotti bl-ARSA LVV mogħtija lil ġrieden immunodeficijenti, mijeloablatati ma wrew ebda tossiċità, ebda mobilizzazzjoni vetturi u trasduzzjoni bystander tal-gonadi maskili.

Il-monitoraġġ molekulari ma identifika lentivirus kompetenti ta' replikazzjoni (RCL).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dimethylsulfoxide
Sodium chloride
Albumina umana

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

6 xhur.

Ladarba jinħall: massimu ta' sagħtejn f'temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-borża/boroż tal-infużjoni fil-cassette(s) tal-metall.

Libmeldy għandu jinħażen fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (< -130 °C) u għandu jibqa' ffriżat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li jkun hemm ċelluli vijabbli disponibbli għall-ghoti lill-pazjent. Il-prodott mediċinali mahlul mis-silġ m'għandux jerga' jiġi ffriżat.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali wara li jinħall mill-friza, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Borża/boroż tal-infużjoni ta' 50 mL ethylene vinyl acetate (EVA) b'żewġ ponot spike disponibbli, ippakkjati f'borża miksija tal-EVA mqiegħda ġewwa cassette tal-metall.

Libmeldy jiġi trasportat mill-faċilità tal-manifattura għall-faċilità tal-ħażna taċ-ċentru tat-trattament f'krijotrasportatur, li jista' jkun fih bosta cassettes tal-metall maħsuba għal pazjent wieħed. Kull cassette tal-metall fih borża tal-infużjoni waħda ta' Libmeldy.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

- Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jmissu Libmeldy għandhom jiehdu prekawzjonijiet xierqa (ilbies ta' ngwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ġhajnejn) biex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.
- Libmeldy għandu jibqa' f'temperatura ta' inqas minn -130 °C f'kull hin, sakemm il-kontenut tal-borża jinħall għall-infużjoni.

Definizzjoni tad-doża li għandha tingħata

- Meta titqies l-informazzjoni dwar il-pożoloġija pprovduta fis-sezzjoni 4.2, id-doża li għandha tiġi infuża u l-ġhadd ta' boroż għall-infużjoni li għandhom jintużaw għandhom jiġu definiti abbażi tan-numru totali ta' ċelluli CD34⁺ ipprovduti indikati fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (jiġifieri id-“doża pprovduta”, ikkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent fiż-żmien tal-ġbir taċ-ċelluli). Id-doża ta' Libmeldy li għandha tingħata għandha tqis ukoll il-piż tal-pazjent fiż-żmien tat-trattament, u l-fatt li kwalunkwe borża użata għandha tingħata kollha kemm hi.

Preparazzjoni qabel l-ġhoti

- Pazjent jista' jkollu bosta boroż tal-infużjoni. Kull borża tal-infużjoni hija pprovduta ġewwa borża mgeżwra, li tinsab f'cassette tal-metall.
- Il-borża/boroż tal-infużjoni miksija għandhom jinżammu ġewwa l-cassette(s) tal-metall fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu f'temperatura ta' inqas minn -130 °C sakemm ikunu lesti biex jinħallu u jiġu infużi.
- Żomm il-boroż kollha tal-infużjoni u kkonferma li kull borża tal-infużjoni tkun fi hdan id-data ta' skadenza permezz tal-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjaha.
- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili għandha tkun disponibbli sabiex it-tubi jiġu pprajmjati qabel l-infużjoni, u biex il-borża tal-infużjoni u t-tubi jitlaħhalu wara l-infużjoni.

Verifika qabel jinħall mill-friża

- Tnehhix il-cassette tal-metall minn ħażna krijogenika jew tholx Libmeldy sakemm il-pazjent ikun lest biex jiġi infuż. Il-hin biex tinħall mill-friża l-borża/boroż tal-infużjoni li fihom Libmeldy u l-infużjoni għandhom jiġu kkoordinati. Ikkonferma l-hin tal-infużjoni minn qabel u aġġusta l-hin biex jibda jinħall mill-friża sabiex it-trattament ikun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest.
- Iftaħ il-cassette tal-metall u spezzjona l-borża miksija u l-borża tal-infużjoni għal kwalunkwe nuqqas ta' integrità qabel jinħall mill-friża. Jekk borża tal-infużjoni tiġi compromessa, segwi l-linji gwida lokali għall-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem u kkuntattja lil Orchard Therapeutics immedjatament.
- Qabel ma Libmeldy jinħall mill-friża, għandu jiġi vverifikat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent irrappurtata fuq it-tikketti tal-ippakkjar u fuq l-Iskeda tal-Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjahom. Libmeldy huwa maħsub biss għal użu awtologu.

Thollx jew tagħmilx infużjoni ta' Libmeldy jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ma taqbilx mal-pazjent maħsub.

Jinhall mil-friża

- Wara t-tneħħija bir-reqqa mill-cassette tal-metall, holl il-borża tal-infużjoni fil-borża mgeżwra ssigillata tagħha f'temperatura ta' 37 °C f'apparat li jholl mill-friża ikkontrollat sakemm ma jkunx hemm silġ viżibbli fil-borża tal-infużjoni.
- Ladarba tinhall mill-friża, il-borża għandha titneħħa immedjatament mill-apparat tat-taħlil.
- Il-borża miksija għandha tinfetaħ bil-galbu biex titneħħa l-borża tal-infużjoni li għandha tinżamm f'temperatura ambjentali (20 °C-25 °C) sal-infużjoni.
- Immassaġġja bil-mod il-borża tal-infużjoni biex tissospendi mill-ġdid iċ-ċelluli. Il-kontenut tal-borża tal-infużjoni għandu jiġi spezzjonat għal xi aggregati ċellulari viżibbli li jkun fadal. Kuċċarini żgħar tal-materjal ċellulari għandhom jinfirxu b'taħlit manwali bil-mod. Thawwadx il-borża.
- Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tinhasel, tiġi separata, kampjunata u/jew imħallta mill-ġdid f'mezz ġdid qabel l-infużjoni.
- Libmeldy m'għandux jiġi irradjat peress li l-irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.
- Jekk tiġi pprovduta aktar minn borża waħda għall-infużjoni għad-doża tat-trattament tal-pazjent, il-borża li jkun imiss għandha tinhall biss wara li l-kontenut tal-borża ta' qabel ikun ġie infuż għalkollox.

Għoti

- Libmeldy għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' kateter vaskulari ċentrali, skont il-proċeduri standard tas-sit ta' għoti għal prodotti ta' terapija taċ-ċelluli.
- Is-sett ta' għoti rakkomandat jikkonsisti minn sett ta' trasfużjoni tad-demem mgħammar b'filtru ta' 200 µm.
- Kull borża għandha tiġi infuża bil-gravità fi żmien sagħtejn minn meta tinhall mill-friża, inkluż kwalunkwe interruzzjoni waqt l-infużjoni, biex tinżamm il-vijabbiltà massima tal-prodott.
- Ir-rata massima tal-infużjoni hija ta' 5 mL/kg/h, u l-kontenut ta' kull borża għandu jiġi infuż f'madwar 30 minuta.
- Meta jkun hemm bżonn ta' aktar minn borża waħda ta' Libmeldy, għandha tiġi infuża borża waħda biss ta' prodott kull siegħa.
- Pazjenti li ma kinux esposti qabel għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Sinjali vitali (il-pressjoni tad-demem, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossigenu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tal-infużjoni, waqt l-infużjoni u wara l-infużjoni ta' kull borża ta' Libmeldy skont il-linji gwida tal-istituzzjoni.
- Fi tmiem l-infużjoni, laħlaħ Libmeldy kollu li jifdal fil-borża tal-infużjoni u kwalunkwe tubu assoċjat b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura li jiġu infużi kemm jista' jkun ċelluli fil-pazjent. Għandha tingħata kunsiderazzjoni bir-reqqa għall-volum tal-infużjoni fir-rigward tal-età u l-piż tal-pazjent.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

- F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali għall-esponiment dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfici tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kontatt ma' Libmeldy għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

- Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kontatt ma' Libmeldy (skart solidu u likwidu) irid jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
In-Netherlands

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU1/20/1493/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Diċembru 2020
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Novembru 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Libmelly f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm ta' distribuzzjoni edukattiv u kkontrollat mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti. Il-programm ta' distribuzzjoni edukattiv u kkontrollat għandu l-għan li jipprovdi informazzjoni dwar l-użu sikur ta' Libmelly.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Libmelly jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/dawk li jiehdu hsieb il-pazjenti li huma mistennija jagħtu b'riċetta, iqassmu u/jew jużaw Libmelly ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent.

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Il-Gwida għall-immaniġġjar u l-metodu ta' kif għandu jingħata.

- **Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Twissija li hemm possibbiltà teoretika li t-trattament b'Libmelly jista' jkun assoċjat mar-riskju ta' onkoġenesi inserzzjonali, li potenzjalment twassal għall-iżvilupp ta' tumor malinn. Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' trasformazzjoni onkoġenika, lewkimja jew linfoma, u għandhom jingħataw parir dwar is-sintomi u s-sinjali tal-lewkimja jew tal-linfoma u sabiex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw xi wiehed mis-sintomi.
- Twissija dwar it-trapjant tal-pjastrini imdewwem u gwida dwar l-immaniġġjar tiegħu
- Twissija dwar l-emergenza ta' antikorpi kontra ARSA u gwida dwar l-immaniġġjar tagħha
- Twissija dwar ir-riskju potenzjali ta' falliment tat-trapjant u l-htieġa li l-pazjenti jiġu mmonitorjati
- L-informazzjoni li t-trattament b'Libmelly għandu jsir qabel ma l-marda tidhol fil-fażi progressiva b'mod rapidu tagħha
- Informazzjoni dwar l-istudju LongTERM-MLD u x'se jinvolvi
- Rakkomandazzjoni tal-konsiderazzjonijiet importanti li għandhom jiġu diskussi mal-pazjenti u/jew dawk li jiehdu hsieb il-pazjenti dwar Libmelly:
 - Riskji potenzjali ta' trattament b'Libmelly
 - Sinjali ta' xi tumor malinn bħal lewkimja/linfoma u x'azzjoni għandha tittiehed
 - Kontenut tal-gwida għall-pazjent u l-ġenitur/dak li jiehu hsieb il-pazjent
 - Il-htieġa li jgħorru l-kard ta' twissija tal-pazjent u juruha lil kull professjonist tal-kura tas-saħħa
 - L-importanza ta' monitoraġġ regolari u segwitu fit-tul.
- L-għoti ta' dettalji ta' kuntatt għar-rapportar tar-reazzjonijiet avversi suspettati kollha u sabiex jiġi inkluż in-numru tal-lott tal-prodott mediċinali individwali li jista' jinstab fil-kard ta' twissija tal-pazjent.

- **Il-Gwida għall-immaniġġjar u l-metodu ta' kif għandu jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Gwida li Libmelly għandu jingħata f'Ċentru ta' Trattament Kwalifikat b'esperjenza fit-trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici (HSCT)
- Istruzzjonijiet dwar il-prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma jiġi mmaniġġjat jew jingħata Libmelly
- Istruzzjonijiet biex wiehed jirċievi u jaħžen Libmelly
- Istruzzjonijiet biex jiġi ċċekkjat Libmelly qabel l-għoti
- Istruzzjonijiet dwar kif jinhall Libmelly

- L-ghoti ta' dettalji ta' kuntatt għar-rapportar tar-reazzjonijiet avversi suspettati kollha u sabiex jiġi inkluż in-numru tal-lott tal-prodott mediċinali individwali li jista' jinstab fil-kard ta' twissija tal-pazjent.

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- Il-Fuljett ta' tagħrif
- Il-Gwida għall-pazjent u l-ġenitur/dak li jiehu ħsieb il-pazjent
- Il-Kard ta' twissija tal-pazjent.

• Il-gwida għall-pazjent u l-ġenitur/dak li jiehu ħsieb il-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Twissija biex il-pazjent jiġi mmonitorjat għal sintomi ta' lewkimja jew linfoma u sabiex jikkuntattja lit-tabib speċjalista immedjatament f'każ ta' xi sintomu peress li hemm riskju żgħir li pazjent jista' jiżviluppa lewkimja jew linfoma. It-tabib speċjalizzat se jiċċekkja d-demem tal-pazjent għal kwalunkwe sinjal ta' lewkimja jew linfoma matul il-viżti mediċi ta' rutina kull sena, li jkomplu wara t-trattament.
- Gwida dwar il-ħtieġa li l-pazjent jew il-ġenitur tiegħu/dak li jiehu ħsieb il-pazjent jgħorri il-kard ta' twissija tal-pazjent biex jinforma kwalunkwe professjonista tal-kura tas-saħħa kuranti li l-wild ġie ttrattat b'Libmeldy.
- Gwida dwar l-importanza ta' monitoraġġ regolari u li jiġi rrapportat kwalunkwe sintomu jew tħassib lit-tabib speċjalizzat fit-trattament tal-wild.
- Informazzjoni dwar l-istudju LongTERM-MLD u l-għan tal-istudju.
- L-ghoti ta' dettalji ta' kuntatt għar-rapportar ta' kwalunkwe effett sekondarju jew sintomu tal-pazjent u xi tfisser mediċina suġġetta għal monitoraġġ addizzjonali (▼).
- **Il-kard ta' twissija tal-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:**
 - Dikjarazzjoni li l-pazjent ġie ttrattat b'Libmeldy, bin-numru tal-lott tal-prodott mediċinali u d-data tat-trattament biex tkun żgurata t-traċċabbiltà skont il-Linja Gwida dwar is-segwitu tas-sigurtà u l-effikaċja u l-ġestjoni tar-riskju ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata (EMA/149995/2008).
 - Id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib kuranti.
 - Informazzjoni dwar il-possibbiltà ta' pożittività falza ta' ċerti testijiet tal-HIV kummerċjali minhabba Libmeldy.
 - Dikjarazzjoni li l-pazjent ġie ttrattat b'terapija tal-ġeni u m'għandux jagħti d-demem, l-organi, tessuti, jew ċelluli.
 - Dettalji dwar ir-rappurtar ta' reazzjonijiet avversi u li Libmeldy huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali ▼.
 - Id-dettalji ta' kuntatt fejn professjonist tal-kura tas-saħħa jista' jirċievi aktar informazzjoni.

L-MAH għandu jiżgura li, f'kull Stat Membru fejn Libmeldy jitqiegħed fis-suq, tiġi implimentata sistema mmirata biex tikkontrolla id-distribuzzjoni tiegħu lill hinn mil-livell ta' kontroll żgurat minn miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju ta' rutina. Jeħtieġ li jiġu ssodisfati r-rekwiżiti li ġejjin qabel il-prodott jiġi preskritt, manifatturat, iddispensat u użat:

Libmeldy se jkun disponibbli biss minn ċentri ta' trattament kwalifikati mill-MAH biex tiġi żgurata t-traċċabbiltà taċ-ċelluli tal-pazjent u l-prodott mediċinali manifatturat bejn l-isptar fejn tiġi riċevuta l-kura u s-sit tal-manifattura. L-għażla taċ-ċentri ta' trattament għandha ssir f'kollaborazzjoni mal-awtoritajiet nazzjonali tas-saħħa kif xieraq. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa se jirċievu taħriġ dwar il-materjal edukattiv għat-tabib bħala parti mill-proċess ta' kwalifika taċ-ċentru.

•Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
--------------	-----------------

Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Libmeldy fi tfal b'forom infantili tardiva jew ġovenili bikrija ta' MLD, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv ibbażat fuq <i>data</i> minn reġistru, skont protokoll maqbul.	Rapporti interim li għandhom jiġu sottomessi skont l-RMP Rapport ta' studju finali: Marzu 2046
---	---

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

CASSETTE TAL-METALL U BORŻA TAT-TGEŻWIR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Libmeldy $2-10 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni atidarsagene autotemcel (ċelluli CD34⁺)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Popolazzjoni arrikkita fiċ-ċelluli CD34⁺ awtologi li fiha ċ-ċelluli staminali u proġenituri ematopojetici (HSPC) trasdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi l-ġene uman arylsulfatase A (ARSA). Din il-mediċina fiha ċelluli li joriġinaw mill-bnedmin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll dimethylsulfoxide, albumina tal-bniedem u sodium chloride.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għal infużjoni

10-20 mL għal kull borża tal-infużjoni

Ara l-Iskeda tal-informazzjoni tal-lott għan-numru ta' boroż tal-infużjoni u ċelluli CD34⁺ f'kull borża għal dan il-pazjent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinħall mill-frیża: sagħtejn f'temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C)

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu ffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr (< -130 °C). Żomm il-borża tal-infużjoni fil-cassette tal-metall sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Tnehhix is-sigill tal-borża mgeżwra sakemm ikun inħall. Ladarba jinħall, terġax tiffriża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demmm tal-bniedem. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
In-Netherlands

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1493/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Isem:
Kunjom:
Data tat-twelid tal-Pazjent:
DIN:
ID ta' COI:
Lott:
ID tal-borża:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

BORŻA TAL-INFUŻJONI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Libmeldy 2-10 x 10⁶ ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni
atidarsagene autotemcel (ċelluli CD34⁺)
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Isem:
Kunjom:
Data tat-twelid tal-Pazjent:
DIN:
ID ta' COI:
Lott:
ID tal-borża:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10-20 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli f'kull borża.

Ara l-Iskeda tal-informazzjoni tal-lott għan-numru ta' boroż tal-infużjoni u ċelluli CD34⁺ f'kull borża għal dan il-pazjent.

6. OHRAJN

Għal użu awtologu biss.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISKEDA TA' INFORMAZZJONI TAL-LOTT (LIS, LOT INFORMATION SHEET) INKLUŻ MA' KULL VJEĠĠ GHAL PAZJENT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Popolazzjoni arrikkita fiċ-ċelluli CD34⁺ awtologi li fiha ċ-ċelluli staminali u proġenituri ematopojetici (HSPC) trasdotti *ex vivo* permezz ta' vettur lentivirali li jesprimi l-gene uman arylsulfatase A (ARSA).

3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW L-UNITÀ, U D-DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

INFORMAZZJONI DWAR LOTT(IJET) IPPROVDUT(I)

Il-lott(ijiet) li ġej(ġejjin) huwa(huma) inkluż(i) fil-vjeġġ:

Numru tal-lott	ID tal-borża	Volum ta' dispersjoni għall-infużjoni (mL)	Qawwa (x 10 ⁶ ċelluli/mL)	Total ta' ċelluli CD34 ⁺ (x 10 ⁶)	Data ta' skadenza (JJ-XXX-SSSS)

Numru totali ta' boroż:

Numru totali ta' ċelluli CD34⁺ (x 10⁶):

Id-doża *pprovduta* (ikkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent meta jingabru ċ-ċelluli) hija:

_____ × 10⁶ CD34⁺ ċelluli/kg.

Id-doża minima rakkomandata ta' Libmeldy li għandha tingħata hija ta' 3 × 10⁶ CD34⁺ ċelluli/kg. Fi studji kliniċi ngħataw doži sa 30 × 10⁶ CD34⁺ ċelluli/kg.

Id-doża *li għandha tiġi infuża* għandha tkun definita mit-tabib kuranti abbażi tan-numru totali ta' ċelluli CD34⁺ ipprovduti, il-piż tal-pazjent fil-hin tat-trattament, u l-fatt li kwalunkwe borża użata għandha tingħata kollha kemm hi.

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

5. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ŻOMM DAN ID-DOKUMENT U ARA LI JKUN DISPONIBBLI META TIPPREPARA GĦALL-GHOTI TA' LIBMELDY.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu awtologu biss.

6. KONDIZZJONIJET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

ISTRUZZJONIJET GĦALL-HAŻNA U L-UŻU

Żommu ffrizāt waqt il-ħażna u l-garr (< -130 °C). Żomm il-borża tal-infużjoni fil-cassette tal-metall sakemm tkun lesta biex tinħall u tingħata. Tneħħix is-sigill tal-borża mgeżwra sakemm ikun inħall. Ladarba jinħall, terġax tiffriża.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali: 6 xhur f' < -130 °C. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinħall mill-friża: sagħtejn f' temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C).

7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA GĦAL-LOTT

L-informazzjoni hija ppreżentata fit-tabella li tinsab f'sezzjoni 3 hawn fuq.

8. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar l-immanigġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

SEC:

Isem:

Kunjom:

Data tat-twelid tal-Pazjent:

Piż mal-ewwel ġbir (kg):

DIN:

ID ta' COI:

L-informazzjoni relatata man-numru tal-lott u ID tal-borża hija ppreżentata fit-tabella li tinsab f'sezzjoni 3 hawn fuq.

10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,

2333 CW Leiden,
In-Netherlands

11. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1493/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent jew dak li jiehu hsieb il-pazjent

Libmeldy 2-10 × 10⁶ ċelluli/mL dispersjoni għal infużjoni atidarsagene autotemcel (ċelluli CD34⁺)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollu l-wild tiegħek. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel il-wild tiegħek jingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek.
- It-tabib tal-wild tiegħek ser jagħtik Kard ta' Twissija tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kard ta' Twissija tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta l-wild tiegħek iżurhom jew jekk il-wild tiegħek imur l-isptar.
- Jekk il-wild tiegħek ikollu xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Libmeldy u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma l-wild tiegħek jingħata Libmeldy
3. Kif jingħata Libmeldy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Libmeldy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Libmeldy u għal xiex jintuża

X'inhum Libmeldy

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) huwa tip ta' mediċina msejha **terapija tal-ġeni**. Dan isir b'mod speċjali għall-wild tiegħek miċ-ċelluli tad-demem tal-wild tiegħek stess.

Għal xiex jintuża Libmeldy

Libmeldy jintuża biex jittratta kundizzjoni serja msejha lewkodistrofija metakromatika (MLD):

- fi tfal bil-forma "infantili tardiva" jew bil-forma "govanili bikrija" tal-marda li jkunu għadhom ma żviluppaw l-ebda sinjal jew sintomu,
- fi tfal bil-forma "govanili bikrija" tal-marda li bdew jiżviluppaw is-sintomi iżda li s-sintomi tagħhom għadhom ma aggravawx malajr.

Persuni bl-MLD għandhom difett fil-gene biex jagħmlu enzima msejha arylsulfatase A (ARSA). Dan iwassal għal akkumulazzjoni ta' sustanzi msejha *sulfatidi* fil-moħħ u fis-sistema nervuża, li tikkawża ħsara lis-sistema nervuża u telf progressiv tal-ħiliet fiżiċi u, iktar tard, l-abilità mentali, li finalment twassal għal mewt.

Kif jaħdem Libmeldy?

Iċ-ċelluli msejha *ċelluli staminali* jingħabru mid-demem tal-wild tiegħek. Imbagħad dawn jiġu modifikati f'laboratorju biex jiddaħħal gene li jaħdem biex isir ARSA. Meta l-wild tiegħek jingħata Libmeldy, li huwa magħmul minn dawn iċ-ċelluli modifikati, iċ-ċelluli se jibdew johlqu l-ARSA

biex ikisser is-sulfatidi fiċ-ċelluli tan-nervituri u ċelluli oħra tal-ġisem tal-wild tiegħek. Dan huwa mistenni li jnaqqas il-progressjoni tal-marda u jtejjeb il-kwalità tal-hajja tal-wild tiegħek.

Libmeldy jingħata permezz ta' dripp (*infużjoni*) ġo vina (*gol-vini*). Għal aktar informazzjoni dwar x'jiġri qabel u waqt it-trattament, ara sezzjoni 3, *Kif jingħata Libmeldy*.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Libmeldy jew għaliex din il-medicina ġiet preskritta lill-wild tiegħek, staqsi lit-tabib tal-wild tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma l-wild tiegħek jingħata Libmeldy

Il-wild tiegħek m'għandux jingħata Libmeldy

- jekk il-wild tiegħek hu allergiku għal atidarsagene autotemcel jew xi waħda mis-sustanzi ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li l-wild tiegħek jista' jkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- jekk il-wild tiegħek preċedement rċieva terapija tal-ġeni magħmula miċ-ċelluli staminali tad-demm tiegħu.
- jekk il-wild tiegħek huwa allergiku għal - jew jekk it-tabib tiegħek jaħseb li l-wild tiegħek ikollu effetti sekondarji inaċċettabbli - xi waħda mis-sustanzi fil-medicini li se jingħata l-wild tiegħek tingħata qabel it-trattament b'Libmeldy (ara sezzjoni 3).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel il-wild tiegħek jingħata Libmeldy.

- Informazzjoni dwar prodotti medicinali bbażati fuq iċ-ċelluli, bħal Libmeldy, għandha tinzamm għal 30 sena fl-isptar. L-informazzjoni miżmuma dwar il-wild tiegħek se tkun ismu u n-numru tal-lott ta' Libmeldy li rċieva.
- Libmeldy isir miċ-ċelluli staminali tal-wild tiegħek stess u għandu jingħata biss lill-wild tiegħek.

Qabel it-trattament b'Libmeldy

- L-evalwazzjoni tal-wild tiegħek mit-tabib tiegħu biex jiġi kkonfermat li għandu MLD u biex jivvaluta għas-sintomi u l-effetti tal-marda tiegħu se ssir qabel ma tittiehed deċiżjoni biex jintuża Libmeldy. Il-wild tiegħek jaf ma jkun qed juri l-ebda sinjal fiżiku tal-marda meta ssir l-evalwazzjoni inizjali.
Jekk l-MLD tal-wild tiegħek tkun ipprograsat u ggravat qabel jinbeda t-trattament, it-tabib tiegħu jista' jiddetermina li l-marda tiegħu tkun laqget "fażi progressiva rapidament". Jekk dan isehh, il-wild tiegħek jista' ma jibqax jibbenifika mit-trattament u t-tabib tal-wild tiegħek jista' jiddeċiedi li ma jagħtix Libmeldy.
- Kateters venuzi ċentrali huma tubi rqaq u flessibbli, li jiddaħħlu minn tabib ġo vina kbira sabiex ikollhom aċċess għall-fluss tad-demm tal-wild tiegħek. Ir-riskji ta' dawn il-linji huma infezzjonijiet u l-formazzjoni ta' emboli tad-demm. It-tabib u l-infermiera se jimmonitorjaw il-wild tiegħek għal kwalunkwe kumplikazzjoni tal-kateter venuż ċentrali.
- Libmeldy jiġi ttestjat għall-preżenza ta' mikrobi infettivi qabel jingħata lill-wild tiegħek. Hemm riskju żgħir ta' infezzjoni. It-tobba u l-infermiera tal-wild tiegħek se jimmonitorjaw matul l-infużjoni għal sinjali ta' infezzjoni u jipprovdu trattament jekk ikun meħtieġ.
- It-tabib se jiċċekkja l-glandola tat-tirojde tal-wild tiegħek. Il-glandola tat-tirojde tinsab fl-għonq u din tagħmel ormoni li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem jiffunzjona b'mod normali. Jekk ikun meħtieġ, din se tiġi mmonitorjata wkoll wara t-trattament.

Wara t-trattament b'Libmelly

- Wara t-trattament, il-wild tiegħek jista' jintalab jirreġistra fi **studju ta' segwitu** sa 15-il sena sabiex jiġu mifhuma aħjar l-effetti fit-tul ta' Libmelly.
- Jekk il-wild tiegħek ikun jeħtieġ trasfużjoni tad-demmm fl-ewwel 3 xhur wara li jkun rċieva Libmelly, għandhom jiġu rradjati prodotti tad-demmm. Dan ifisser li ċ-ċelluli bojod tad-demmm, imsejha limfoċiti, ġew imnaqqs sabiex inaqqsu r-riskju ta' reazzjoni għat-trasfużjoni. It-tabib se jimmonitorja lill-wild tiegħek għal kwalunkwe reazzjoni ta' trasfużjoni tad-demmm.
- Iċ-ċelluli tad-demmm tal-wild tiegħek se jkunu baxxi għal perjodu ta' żmien wara t-trattament b'Libmelly. Dan jaffettwa ċ-ċelluli tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjonijiet imsejha newtrofili li jistgħu jitkejlu b'test sempliċi tad-demmm. Jekk in-newtrofili tal-wild tiegħek ikunu għadhom baxxi wara 60 jum, dan jista' jissejjah "falliment tat-trapjant". F'każ bħal dan, it-tabib tal-wild tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħti lura lill-wild tiegħek iċ-ċelluli ta' salvataġġ li jkunu ngabru qabel (ara sezzjoni 3). Iċ-ċelluli ta' salvataġġ m'għandhomx il-ġene li jaħdem ARSA miżjud magħhom u mhux se jipproduċu l-enzima ARSA.
- Wara li jirċievi l-medicina ta' kundizzjonament, il-wild tiegħek jista' jkollu għadd baxx ta' pjastrini fid-demmm tiegħu. Dan ifisser li d-demmm tal-wild tiegħek jaf ma jkunx kapaċi jagħqad b'mod normali u l-wild tiegħek jista' jkun suxxettibbli għal fsada għal xi żmien wara t-trattament. It-tabib se jimmonitorja l-għadd ta' pjastrini tal-wild tiegħek b'testijiet sempliċi tad-demmm u jipprovdi lill-wild tiegħek bit-trattament jekk ikun meħtieġ. Dan jista' jinkludi trasfużjoni tal-pjastrini sabiex tgħin iżżid l-għadd ta' pjastrini tiegħu.
- Tista' sseħħ aċidożi metabolika. Din hija kundizzjoni fejn il-livell tal-aċidu fid-demmm jitla'. Jista' jkun hemm hafna raġunijiet differenti għal dan, u l-kundizzjoni hija aktar komuni f'pazjenti b'MLD. Is-sintomi ta' aċidożi metabolika jinkludu tħossok mingħajr nifs, nifs mgħaġġel, dardir (tħossok ma tiflaħx) u rimettar. It-tabib tiegħek se jimmonitorja lill-wild tiegħek għal sinjali u sintomi ta' aċidożi metabolika.
- L-inserzjoni ta' ġene ġdid fiċ-ċelluli staminali jista' teoretikament jikkawża kanċers tad-demmm (lewkimja u linfoma). Wara t-trattament, it-tabib tiegħek se jimmonitorja lill-wild tiegħek għal xi sinjali ta' lewkimja jew linfoma.
- Waqt l-istudji kliniċi, xi pazjenti żviluppaw antikorpi għall-enzima ARSA, imsejha antikorpi kontra l-ARSA (ara l-effetti sekondarji ta' Libmelly f'sezzjoni 4). Dan irriżolva wahdu jew wara t-trattament b'medicini xierqa. It-tabib tal-wild tiegħek se jimmonitorja d-demmm tiegħu għal antikorpi kontra l-ARSA u jagħti t-trattament jekk ikun meħtieġ.
- Wara li l-wild tiegħek ikun irċieva Libmelly, dan se jiġi mmonitorjat b'testijiet regolari tad-demmm. Dan jinkludi l-kejl ta' antikorpi, magħrufa bħala immunoglobulini, fid-demmm tiegħu. Jekk il-livell tagħhom ikun baxx, il-wild tiegħek jista' jeħtieġ terapija ta' sostituzzjoni tal-immunoglobulina. It-tabib tal-wild tiegħek se jiddiskuti dan miegħek jekk ikun hemm bżonn.
- Libmelly jiġi ppreparat permezz ta' partijiet tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV), li ġew mibdula sabiex ma jkunx jistgħu jikkawżaw infezzjoni. Il-virus mibdul jintuża biex jintroduċi l-ġene ARSA fiċ-ċelluli staminali tal-wild tiegħek. Għalkemm din il-medicina mhijiex se tagħti l-infezzjoni tal-HIV lill-wild tiegħek, il-fatt li jkollu Libmelly fid-demmm tiegħu jista' jikkawża riżultat ta' test tal-HIV pożittiv falz b'xi testijiet kummerċjali (l-hekk imsejha "testijiet ibbażati fuq PCR") li jagħrfu parti mill-HIV użata biex isir Libmelly. Jekk il-wild tiegħek jittestja pożittiv għall-HIV wara t-trattament b'Libmelly, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek.

- Wara trattament b'Libmelly, il-wild tieghek mhux se jkun jista' jaghti d-demmm, l-organi, it-tessuti jew iċ-ċelluli. Dan minhabba li Libmelly huwa prodott ta' terapija tal-ġeni.

Qabel ma l-wild tieghek jinghata Libmelly, it-tabib se:

- Jiċċekkja l-pulmun, il-qalb, il-kliewi, il-fwied, kif ukoll il-pessjoni tad-demmm tal-wild tieghek.
- Joqgħod attent għal sinjali ta' infezzjoni; kwalunkwe infezzjoni se tiġi ttrattata qabel ma l-wild tieghek jinghata Libmelly.
- Jiċċekkja għall-epatite B, l-epatite C, il-virus limfotropiku uman taċ-ċelluli T (HTLV), l-HIV jew l-infezzjoni bil-mikoplażma.
- Jiċċekkja jekk il-wild tieghek irċivix tilqima fis-6 ġimgħat ta' qabel jew jekk hijiex ippjanata waħda fix-xhur li għejjin.

Meta t-trattament b'Libmelly ma jkunx jista' jitlesta

Qabel ma jirċievi Libmelly, il-wild tieghek jinghata mediċina ta' kundizzjonament sabiex tneħhi ċ-ċelluli mill-mudullun tiegħu.

Jekk Libmelly ma jkunx jista' jinghata wara li l-wild tieghek rċieva l-mediċina ta' kundizzjonament, jew jekk iċ-ċelluli staminali modifikati ma jaħdmux (*ma jiġux trapjantati*) fil-ġisem tal-wild tieghek, it-tabib jista' jiddeċiedi li jaghti lura lill-wild tieghek iċ-ċelluli ta' salvataġġ li jkunu ngabru qabel permezz ta' infużjoni (ara wkoll sezzjoni 3, *Kif jinghata Libmelly*). Iċ-ċelluli ta' salvataġġ m'għandhomx il-ġene li jaħdem ARSA miżjud magħhom u mhux se jipproduċu l-enzima ARSA. Għal aktar dettalji, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tal-wild tieghek.

Mediċini oħra u Libmelly

Għid lit-tabib tieghek jekk il-wild tieghek qed jiehu, ha dan l-aħħar jew jista' jiehu xi mediċini oħra.

- Il-wild tieghek m'għandux jiehu **mediċini għall-infezzjoni tal-HIV** minn tal-inqas xahar qabel ma l-wild tieghek jinghata l-mediċini tal-mobilizzazzjoni, sa mill-inqas 7 ijiem wara l-infuzjoni b'Libmelly (ara wkoll sezzjoni 3, *Kif isir u jinghata Libmelly*).
- Il-wild tieghek m'għandux jinghata vaċċini msejha **vaċċini hajjin** għal 6 ġimgħat qabel ma jinghata l-mediċina ta' kundizzjonament biex jithejja għat-trattament b'Libmelly, u lanqas wara t-trattament waqt li s-sistema immunitarja (is-sistema ta' difiża tal-ġisem) tal-wild tieghek tkun qed tirkupra.

Libmelly fih sodium u dimethylsulfoxide (DMSO)

Din il-mediċina fiha 35-560 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 2 sa 28 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Jekk il-wild tieghek ma jkunx ġie f'kuntatt qabel mad-DMSO (sustanza użata biex tippreserva ċ-ċelluli iffriżati), it-tabib jew l-infermier għandu josserva lill-wild tieghek mill-qrib għal kwalunkwe reazzjoni matul u wara l-infuzjoni ta' kull borża.

3. Kif jinghata Libmelly

Libmelly dejjem jinghata lit-tifel/tifla tieghek minn tabib f'ċentru ta' trattament kwalifikat u jinghata darba biss.

Meta	X'jiġri	Għaliex
Madwar xahrejn qabel l-infuzjoni b'Libmelly	Tinghata mediċina tal-mobilizzazzjoni	Biex tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tal-

		wild tieghek għall-fluss tad-demmm.
Madwar xahrejn qabel l-infuzjoni b'Libmelly	Jingabar id-demmm	Biex isir Libmelly u biex iservi bħala ċelluli ta' sostituzzjoni jekk ikun hemm bżonn.
5 ijiem qabel l-infuzjoni b'Libmelly	Tingħata mediċina ta' kundizzjonament għal 3–4 ijiem fi sptar	Biex tipprepara l-mudullun tal-wild tieghek għat-trattament billi teqred iċ-ċelluli fil-mudullun sabiex ikunu jistgħu jiġu sostitwiti biċ-ċelluli modifikati f'Libmelly.
15-il minuta sa 30 minuta qabel l-infuzjoni b'Libmelly	Tista' tingħata mediċina msejha antistamina.	Biex tgħin tipprevjeni reazzjoni allergika għall-infuzjoni.
Bidu tat-trattament b'Libmelly	Libmelly jingħata permezz ta' dripp (infuzjoni) ġo vina. Dan se jsir fi sptar u se jiehu madwar 30 minuta għal kull borża tal-infuzjoni. L-għadd ta' boroż se jvarja skont il-pazjent.	Biex iżżid ċelluli staminali li fihom il-gene ARSA fil-mudullun tal-wild tieghek.
Wara t-trattament b'Libmelly	Il-wild tieghek se jibqa' l-isptar għal madwar 4 ġimgħat–12-il ġimgħa	Biex jirkupra u jiġi mmonitorjat sabiex jiġi ċċekkjat jekk it-trattament tal-wild tieghek huwiex qed jaħdem u jgħin jekk ikun hemm xi effett sekondarju sakemm it-tabib ikun sodisfatt li huwa sikur li l-wild tieghek iħalli l-isptar.

Mediċini ohra li jingħataw lit-tifel/tifla tieghek qabel Libmelly

It-tifel/tifla tieghek tista' tingħata mediċini magħrufa bħala **mediċina tal-mobilizzazzjoni** u **mediċina ta' kondizzjonament** (ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji possibbli ta' dawn il-mediċini).

Peress li Libmelly isir miċ-ċelluli staminali tat-tifel/tifla tieghek stess, id-demmm tat-tifel/tifla tieghek se jittiehed minn vina u jingabar biex tiġi ppreparata l-mediċina madwar xahrejn qabel it-trattament.

- It-tifel/tifla tieghek l-ewwel se tingħata mediċina tal-mobilizzazzjoni biex tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tat-tifel/tifla tieghek għall-fluss tad-demmm tagħha.
- Iċ-ċelluli staminali tad-demmm imbagħad jistgħu jingabru b'magna li tisepara l-komponenti tad-demmm (*magna tal-aferezi*). Dan jista' jiehu aktar minn jum wiehed biex jingabru biżżejjed ċelluli staminali tad-demmm biex isir Libmelly.

Iċ-ċelluli staminali miġbura mid-demmm se jinqasmu fi:

- **Il-kampjun tat-trattament**, li mbagħad jintbagħat biex isir Libmelly, billi tiddaħhal kopja li taħdem tal-gene ARSA fiċ-ċelluli staminali fil-kampjun.
- **Il-kampjun ta' riżerva**, li se jiġi ffrizat u maħżun, li għandu jingħata lit-tifel/tifla tieghek bħala ċelluli staminali ta' sostituzzjoni jekk Libmelly ma jkunx jista' jingħata jew ma jaħdimx (ara "Meta t-trattament b'Libmelly ma jistax jitlesta" f'sezzjoni 2). Ta' min jinnota, iċ-ċelluli ta' riżerva jistgħu alternattivament jingabru mill-mudullun tat-tifel/tifla tieghek. F'każ bħal dan, it-tifel/tifla tieghek se tingħata mediċini biex tirrilassa u jipprevjenu l-uġiħ jew jagħmluha mitlufa minn sensiha qabel il-proċedura. It-tabib se jiġbor il-mudullun tat-tifel/tifla tieghek permezz ta' siringa speċjali.

Kif it-tifel/tifla tieghek tinghata Libmelly

- Libmelly se jinghata lit-tifel/tifla tieghek f'centru ta' trattament kwalifikat u minn tobbha mħarrġa fl-użu ta' din it-tip ta' mediċina.
- It-tobba se jiċċekkjaw li l-boroż tal-infużjoni ta' Libmelly huma kollha identifikati bħala li saru mill-kampjun tat-tifel/tifla tieghek stess.
- Libmelly huwa trattament ta' darba biss. Dan mhux se jerga' jinghata lit-tifel/tifla tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji huma relatati mal-mediċina ta' kundizzjonament użata sabiex tipprepara l-mudullun tal-wild tieghek għat-trattament b'Libmelly.

Kellem lit-tabib tal-wild tieghek dwar l-effetti sekondarji tal-mediċina ta' kundizzjonament. Tista' taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għal dik il-mediċina.

Effetti sekondarji tal-mediċina ta' kundizzjonament

➔ **Kellem lit-tabib jew lill-infermier immedjatament** jekk il-wild tieghek ikollu xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin wara li jirċievi l-mediċina ta' kundizzjonament. Normalment dawn isehhu bejn l-ewwel ftit jiem u diversi ġimgħat wara li jirċievi l-mediċina ta' kundizzjonament iżda jistgħu jiżviluppaw ukoll ħafna aktar tard.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- testijiet tad-demem li juru livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demem mingħajr jew bid-deni
- feriti tal-ħalq, infjammazzjoni tal-ħalq
- tkun ma tiflaħx (*rimettar*)
- tkabbir tal-fwied
- telf tal-funzjoni jew tnaqqis fil-funzjoni tal-ovarji

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet virali u batteriċi
- infezzjoni fis-sider (*pulmonite*)
- imnieher iqattar
- rispons estrem għal infezzjoni
- livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (*anemija*) jew ċelluli bojod tad-demem
- fsada jew tbengil mhux normali - jistgħu jiġu kkawżati minn livell baxx ta' pjastrini tad-demem, u b'hekk titnaqqas il-kapaċità tad-demem li jagħqad
- aċidożi metabolika, kundizzjoni fejn il-livelli tal-aċidu fid-demem ikunu għoljin
- fluwidu eċċessiv fil-ġisem
- diffikultà biex torqod
- uġiġħ ta' ras
- infezzjoni tal-organi involuti fl-eskrezzjoni tal-awrina (bħall-bużżieqa tal-awrina u l-apparat tal-awrina)
- tinfarag minn imniehrek
- uġiġħ fil-ħalq u l-gerżuma
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-addome

- dijarea
- fsada fl-apparat digestiv
- thossok ma tiflahx (*dardir*)
- stitikezza
- indigestjoni
- zieda fl-enzimi tal-fwied (transaminases u aminotransferases) li tidher fit-testijiet tad-demmm
- tnaqqis fl-enzimi tal-fwied (albumina) osservata fit-test tad-demmm
- uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome (żaqq) taħt il-kustilji, sfurija tal-ġhajnejn jew tal-ġilda, zieda rapida fil-piż, nefħa fid-dirġajn, fir-riġlejn u fl-addome, u diffikultà biex tiehu n-nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni serja tal-fwied imsejha *marda veno-okklussiva*
- tqaxxir tal-ġilda
- raxx tal-ħrieqi
- ħakk fil-ġilda
- infjammazzjoni tal-ġilda
- uġiġh fid-dahar
- uġiġh fl-ġhadam
- uġiġh fil-ġogi
- tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina
- deni
- infjammazzjoni tal-apparat digestiv
- test pożittiv għal Aspergillus (fungus li jista' jikkawża marda tal-pulmun)

Effetti sekondarji ta' Libmeldy

Ġew irrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin b'Libmeldy.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- test pożittiv għal antikorpi kontra l-ARSA. L-antikorpi huma d-difiża naturali tal-ġisem kontra kwalunkwe ħaġa li l-ġisem iqis bħala barranija.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk il-wild tiegħek ikollu xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Libmeldy

L-informazzjoni li jmiss hija maħsuba għat-tobba biss.

Peress li din il-medicina se tingħata fi sptar, l-isptar huwa responsabbli mill-ħażna korretta tal-medicina qabel u matul l-użu tagħha, kif ukoll mir-rimi korrett tagħha.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kontenitur ta' barra u t-tikketti tal-borża tal-infużjoni.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-borża tal-infużjoni ssirilha l-ħsara jew tkun qed tnixxi.

Aħżen f'temperatura ta' $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa 6 xhur. Tholli il-prodott mill-friża sakemm ikun lest biex jintuża. Ladarba jinħall, żomm f'temperatura tal-kamra $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) u uża fi żmien sagħtejn. Tergax tagħmlu fil-friża.

Din il-medicina fiha ċelluli tal-bniedem ġenetikament modifikati. Medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Libmeldy

- Is-sustanza attiva tikkonsisti fiċ-ċelluli staminali tal-wild tiegħek stess li fihom kopji li jahdmu tal-gene ARSA. Il-koncentrazzjoni f'kull borża hija ta' $2-10 \times 10^6$ ċelluli għal kull millilitru.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma soluzzjoni użata biex tippreserva ċ-ċelluli iffriżati u sodium chloride (ara sezzjoni 2, *Libmeldy fih sodium*).

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem ġenetikament modifikati.

Kif jidher Libmeldy u l-kontenut tal-pakkett

Libmeldy huwa dispersjoni taċ-ċelluli ċara għal ftit imċajpra, mingħajr kulur sa safra jew roża li tiġi pprovduta f'borża tal-infużjoni ċara waħda jew aktar, kull waħda ppakkjata f'pawċ go kontenitur tal-metall magħluq.

L-isem u d-data tat-twelid tal-wild tiegħek, kif ukoll informazzjoni kkodifikata li tidentifika lill-wild tiegħek bħala l-pazjent, jiġu stampati fuq kull borża tal-infużjoni u kull kontenitur tal-metall.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
In-Netherlands

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed tinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel tagħti Libmelly.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

- Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jmissu Libmelly għandhom jiehdu prekawzjonijiet xierqa (ilbies ta' ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ghajnejn) biex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.
- Libmelly għandu jibqa' f'temperatura ta' $< -130^{\circ}\text{C}$ f'kull hin, sakemm il-kontenut tal-borża jinħall għall-infużjoni.

Id-definizzjoni tad-doża li għandha tinghata

- Id-doża li għandha tiġi infuża u l-għadd ta' boroż tal-infużjoni ta' Libmelly li għandhom jintużaw għandhom jiġu definiti abbażi tan-numru totali ta' ċelluli CD34⁺ ipprovduti indikat fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (jiġifieri d-“doża pprovduta”, ikkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent fil-hin tal-ġbir taċ-ċelluli). Id-doża ta' Libmelly li għandha tinghata għandha tqis ukoll il-piż tal-pazjent fiż-żmien tat-trattament, u l-fatt li kwalunkwe borża użata għandha tinghata kollha kemm hi.

Preparazzjoni qabel l-ġhoti

- Pazjent jista' jkollu bosta boroż tal-infużjoni. Kull borża tal-infużjoni hija pprovduta ġewwa borża mgeżwra, li tinsab f'cassette tal-metall.
- Il-borża/boroż tal-infużjoni miksija għandhom jinżammu ġewwa l-cassette(s) tal-metall fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu f'temperatura ta' inqas minn -130°C sakemm ikunu lesti biex jinħallu u jiġu infużi.
- Żomm il-boroż kollha tal-infużjoni u kkonferma li kull borża tal-infużjoni tkun fi hdan id-data ta' skadenza permezz tal-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjaha.
- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili għandha tkun disponibbli sabiex it-tubi jiġu pprajmjati qabel l-infużjoni, u biex il-borża tal-infużjoni u t-tubi jitlaħhalu wara l-infużjoni.

Verifika qabel it-taħlil

- Tnehhix il-cassette tal-metall minn hażna krijogenika u holl Libmelly sakemm il-pazjent ikun lest biex jiġi infuż. Il-hin tat-taħlil tal-borża/boroż tal-infużjoni li fihom Libmelly u l-infużjoni għandhom jiġu kkoordinati. Ikkonferma l-hin tal-infużjoni minn qabel u aġġusta l-hin tal-bidu tat-taħlil sabiex Libmelly ikun disponibbli għal infużjoni meta r-riċevitur ikun lest.
- Iftaħ il-cassette tal-metall u spezzjona l-borża miksija u l-borża tal-infużjoni għal kwalunkwe nuqqas ta' integrità qabel it-taħlil. Jekk borża tal-infużjoni tkun kompromessa, segwi l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem u kkuntattja lil Orchard Therapeutics immedjatament.
- Qabel ma Libmelly jinħall, għandu jiġi vverifikat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent irrappurtata fuq it-tikketti tal-ippakkjar u fuq l-Iskeda tal-Informazzjoni tal-Lott li takkumpanjahom. Libmelly huwa maħsub biss għal użu awtologu. Thollx jew tagħmilx infużjoni ta' Libmelly jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ma taqbilx mal-pazjent maħsub.

Taħlil

- Wara t-tnehhija bir-reqqa mill-cassette tal-metall, holl il-borża tal-infużjoni fil-borża mgeżwra ssiġillata tagħha f'temperatura ta' 37 °C f'apparat tat-tahlil ikkontrollat sakemm ma jkunx hemm silġ viżibbli fil-borża tal-infużjoni.
- Ladarba jitlesta t-tahlil, il-borża għandha titneħħa immedjatament mill-apparat tat-tahlil.
- Il-borża miksiya għandha tinfetaħ bil-galbu biex titneħħa l-borża tal-infużjoni li għandha tinżamm f'temperatura ambjentali (20 °C-25 °C) sal-infużjoni.
- Immassaġġja bil-mod il-borża tal-infużjoni biex tissospendi mill-ġdid iċ-ċelluli. Il-kontenut tal-borża tal-infużjoni għandu jiġi spezzjonat għal xi aggregati ċellulari viżibbli li jkun fadal. Kuċċarini żgħar tal-materjal ċellulari għandhom jinfirxu b'taħlit manwali bil-mod. Thawwadx il-borża.
- Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tinħasel, tiġi separata, kampjunata u/jew imħallta mill-ġdid f'mezz ġdid qabel l-infużjoni.
- Libmelly m'għandux jiġi irradjat peress li l-irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.
- Jekk tiġi pprovduta aktar minn borża waħda għall-infużjoni għad-doża tat-trattament tal-pazjent, il-borża li jkun imiss għandha tinħall biss wara li l-kontenut tal-borża ta' qabel ikun ġie infuż għalkollox.

Għoti

- Libmelly għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini permezz ta' kateter venuż ċentrali, skont il-proċeduri standard taċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għall-prodotti ta' terapija taċ-ċelluli.
- Is-sett ta' għoti rakkomandat jikkonsisti minn sett ta' trasfużjoni tad-demmi mgħammar b'filtru ta' 200 µm.
- Kull borża għandha tiġi infuża bil-gravità fi żmien sagħtejn minn meta tinħall, inkluż kwalunkwe interruzzjoni waqt l-infużjoni, biex tinżamm il-vijabbiltà massima tal-prodott.
- Ir-rata massima tal-infużjoni hija ta' 5 mL/kg/h, u l-kontenut ta' kull borża għandu jiġi infuż f'madwar 30 minuta.
- Meta jkun hemm bżonn ta' aktar minn borża waħda ta' Libmelly, għandha tiġi infuża borża waħda biss ta' prodott kull siegħa.
- Pazjenti li ma kinux esposti qabel għal DMSO għandhom jiġu osservati mill-qrib. Sinjali vitali (il-pressurejoni tad-demmi, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossigenu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tal-infużjoni, waqt l-infużjoni u wara l-infużjoni ta' kull borża ta' Libmelly skont il-linji gwida tal-istituzzjoni.
- Fi tmiem l-infużjoni, laħlaħ Libmelly kollu li jifdal fil-borża tal-infużjoni u kwalunkwe tubu assoċjat b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura li jiġi infuż kemm jista' jkun ċelluli fil-pazjent. Għandha tingħata kunsiderazzjoni bir-reqqa għall-volum tal-infużjoni fir-rigward tal-età u l-piż tal-pazjent.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

- F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kontatt ma' Libmelly għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

- Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kontatt ma' Libmelly (skart solidu u likwidu) irid jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.