

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Libmeldy (atidarsagén autotemcel) je geneticky modifikovaná autológna populácia obohatená o $CD34^+$ bunky, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (*haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC), ktoré boli transdukované *ex vivo* prostredníctvom lentivírusového vektora tak, aby došlo k expresii génu ľudskej arylsulfatázy A (ARSA).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý infúzny vak Libmeldy špecifický pre pacienta obsahuje atidarsagén autotemcel s koncentráciou geneticky modifikovanej autológnej populácie buniek obohatenej o $CD34^+$ bunky špecifickej pre šaržu.

Liek je balený v jednom alebo viacerých infúzných vakoch s celkovým obsahom disperzie $2 - 10 \times 10^6$ buniek/ml populácie buniek obohatenej o životaschopné $CD34^+$ bunky suspendovaných v kryokonzervačnom roztoku.

Každý infúzny vak obsahuje 10 až 20 ml lieku Libmeldy.

Kvantitatívne údaje o lieku vrátane počtu infúzných vakov (pozri časť 6.), ktoré sa majú podať, sú uvedené v informačnom liste o šarži (*Lot information sheet*, LIS), ktorý sa nachádza vo vnútri uzáveru kryonádoby použitej na prepravu.

Pomocné látky so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Číra až mierne zakalená bezfarebná až žltá alebo ružová disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- u detí s neskorou presymptomatickou infantilnou (*pre-symptomatic late infantile*, PSLI) alebo včasnou presymptomatickou juvenilnou formou (*pre-symptomatic early juvenile*, PSEJ),

- u detí s včasnou symptomatickou juvenilnou formou (*early symptomatic early juvenile*, ESEJ), ktoré ešte majú schopnosť samostatnej chôdze, a pred nástupom kognitívneho poklesu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Libmeldy musí podávať v špecializovanom centre lekár, ktorý má skúsenosti s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) a je vyškolený na podávanie lieku a liečbu pacientov liečených týmto liekom.

Dávkovanie

Liek Libmeldy pozostáva z jednej dávky a je určený na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Dávka lieku Libmeldy sa musí stanoviť na základe telesnej hmotnosti pacienta v čase infúzie.

Liečba pozostáva z jednej dávky na infúziu s obsahom disperzie životaschopných CD34⁺ buniek v jednom alebo vo viacerých infúziách.

Minimálna odporúčaná dávka lieku Libmeldy je 3×10^6 CD34⁺ buniek /kg telesnej hmotnosti. V klinických štúdiách sa podávali dávky až 30×10^6 buniek CD34⁺/kg.

Ďalšie informácie týkajúce sa dávky nájdete v sprievodnom informačnom liste o šarži (LIS).

Mobilizácia periférnej krvi a aferéza

Autológne bunky CD34⁺ sa izolujú z mobilizovanej periférnej krvi (mPB). Bude po mobilizácii periférnej krvi uskutočnený postup aferézy.

Na prípravu lieku Libmeldy musí byť pacient schopný darovať minimálne 8×10^6 buniek CD34⁺/kg, pričom optimálny rozsah je od 20 do 30×10^6 buniek CD34⁺/kg.

Je možné získať minimálne množstvo buniek CD34⁺ pomocou jedného alebo viacerých dní aferézy.

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

Na použitie na ošetrovanie v núdzovej situácii je potrebný aj záložný odber HSPC obsahujúci najmenej 2×10^6 buniek CD34⁺/kg, ak by po začatí myeloablatívnej kondicionácie a pred infúziou lieku Libmeldy, zlyhaní primárneho uchytenia alebo pre predĺženú apláziu kostnej drene po liečbe liekom Libmeldy bola kvalita lieku Libmeldy znížená (pozri časť 4.4).

Tieto bunky sa musia odobrať pacientovi a pred myeloablatívnou kondicionáciou musia byť kryokonzervované podľa postupov zdravotníckeho zariadenia. Záložné bunky sa môžu získať buď z aferézy mPB alebo z odberu kostnej drene.

Mobilizácia periférnej krvi

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

Pred liečbou (príprava pred liečbou)

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

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

Odporúčaný liek na kondicionáciu je busulfán.

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

Súbežne s režimom kondicionácie a pred liečbou liekom Libmeldy sa odporúča, aby v súlade s miestnymi usmerneniami pacienti dostávali profylaxiu proti venookluzívnej chorobe (*veno-occlusive disease*, VOD) a súvisiacim komplikáciám poranenia endotelu, t. j. trombotickej mikroangiopatii spojenej s transplantátom (*transplant-associated thrombotic microangiopathy*, TA-TMA) alebo atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom (*atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS).

V závislosti od režimu podanej myeloablatívnej kondicionácie sa zväži profylaxia záchvatov. Neodporúča sa fenytoín, pretože môže zvýšiť klírens busulfánu.

Na prevenciu a liečbu infekcií sa musí zväžiť profylaktické a empirické použitie antiinfektív (bakteriálnych, plesňových, vírusových), najmä počas neutropenického obdobia po kondicionácii. Odporúča sa pravidelné sledovanie najbežnejších vírusov, ktoré majú sklon k opätovnej aktivácii, podľa miestnych usmernení. Počas hospitalizácie sa musia dodržiavať opatrenia na kontrolu infekcií a izolačné postupy podľa miestnych štandardov.

Premedikácia

Odporúča sa premedikácia podaním intravenóznym chlórpheniraminom (0,25 mg/kg, maximálna dávka 10 mg) alebo ekvivalentnými liekmi podanými 15 – 30 minút pred infúziou Libmeldy, aby sa znížila možnosť reakcie na infúziu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Liek Libmeldy je určený len na intravenóznú infúziu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

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

Prípravok na infúziu

Pred podaním sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi na infúznom vaku (infúzných vakoch) lieku Libmeldy a v sprievodnej dokumentácii.

Celkový počet infúzných vakov, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v informačnom liste o šarži (LIS) (pozri časť 4.4).

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

Podávanie

Prípravok sa má podávať ako intravenózna infúzia cez centrálny venózy katéter. Ak je potrebných viac vakov s liekom Libmeldy ako jeden, za hodinu sa smie podať iba jeden vak s liekom. Každý vak sa musí podávať infúznou rýchlosťou, ktorá nepresahuje 5 ml/kg/h, približne do 30 minút.

Odporúčaná súprava na podávanie pozostáva z krvnej transfúznej súpravy vybavenej 200 µm filtrom (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny týkajúce sa prípravy, podania, opatrení v prípade náhodného vystavenia sa lieku a likvidácie lieku Libmeldy, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Predchádzajúce liečenie génovou terapiou s hematopoetickými kmeňovými bunkami.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na (do)sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Autológne použitie

Liek Libmeldy je určený iba na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Liek Libmeldy sa nesmie podať, ak informácie na obale lieku a informačnom liste o šarži (LIS) nezodpovedajú identite pacienta.

Rýchlo progresívna fáza ochorenia

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

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

Pred začiatkom odberu buniek a pred začiatkom kondicionácie má ošetrojúci lekár zaručiť, že podanie autológnej gébovej terapie HSPC je pre pacienta klinicky vhodné a liečba liekom Libmeldy je stále indikovaná.

Lieky na mobilizáciu a myeloablatívnu kondicionáciu

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

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

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

Prenos infekčných agensov

Hoci sa liek Libmeldy testuje na sterilitu a mykoplazmy, existuje riziko prenosu infekčných agensov. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú liek Libmeldy, musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytnú prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby začať vhodnú liečbu.

Interferencia s virologickým testovaním

Vzhľadom na obmedzené a krátke úseky rovnakých genetických informácií lentivírusového vektora používaného na výrobu lieku Libmeldy a HIV môžu niektoré testy nukleovej kyseliny HIV (*nucleic acid tests*, NAT) poskytnúť falošne pozitívny výsledok. U pacientov, ktorým bol podaný liek Libmeldy, sa nemá vykonávať skríning zameraný na infekciu HIV PCR testom.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení liekom Libmeldy nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené v pohotovostnej karte pre pacienta, ktorú musí pacient dostať po liečbe.

Precitlivenosť a reakcie súvisiace s infúziou

Závažné reakcie z precitliveneosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené dimetylsulfoxidom (DMSO), ktorý sa nachádza v lieku Libmeldy. Pacienti, ktorí predtým neboli vystavení DMSO, sa musia pozorne sledovať. Pred začiatkom infúzie, počas infúzie a po infúzii každého vaku s liekom Libmeldy je potrebné monitorovať vitálne funkcie (krvný tlak, srdcový pulz a saturáciu kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov podľa usmernení inštitúcie.

Ak je potrebných viac vakov s liekom Libmeldy ako jeden, za hodinu sa smie podať iba jeden vak s liekom a musí sa potvrdiť neprítomnosť akejkoľvek okamžitej reakcie z precitliveneosti pred tým, ako sa začne infúzia následného vaku.

Zlyhanie uchytenia

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

Dlhotrvejajúca cytopénia

U pacientov sa môžu prejavovať závažné cytopénie vrátane závažnej neutropénie [definované ako absolútny počet neutrofilov (ANC) < 500 buniek/ μ l] a dlhotrvajúcej trombocytopénie niekoľko týždňov po myeloablatívnej kondicionácii a infúzii lieku Libmeldy. V klinických štúdiách bol medián počtu dní s absolútnou apláziou 6 (interval 2 až 29 dní, t. j. až 4 týždne) a medián počtu dní od liečby liekom Libmeldy do uchytenia neutrofilov bol 38 (interval 18 až 50 dní, t. j. až 7 týždňov). Pacienti preto musia byť sledovaní najmenej 7 týždňov po infúzii, či sa nevyskytnú prejavy a príznaky cytopénie.

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

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

Oneskorené uchytenie trombocytov

Uchytenie trombocytov je definované ako prvý z 3 po sebe nasledujúcich dní s hodnotami trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$ po infúzii lieku Libmeldy bez podania transfúzie trombocytov počas 7 dní bezprostredne predchádzajúcich a počas hodnotiaceho obdobia (až 60 dní po génovej terapii). V klinických štúdiách bol medián počtu dní od liečby liekom Libmeldy do uchytenia trombocytov 35 (interval 11 až 109 dní). Štyria zo 49 pacientov (8 %) hlásili oneskorené uchytenie trombocytov (medián: 85,5 dňa, interval 67 až 109 dní), čo nekorelovalo so zvýšeným výskytom krvácania. Ako súčasť štandardnej starostlivosti/profylaxie dostali všetci pacienti (N = 49) transfúziu podporu trombocytmi. Počty trombocytov sa monitorujú podľa posúdenia lekára, kým sa nedosiahne uchytenie týchto buniek a zotavenie. Podľa posúdenia lekára a praxe zdravotníckeho zariadenia sa podáva podporná transfúzia trombocytov.

Metabolická acidóza

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

Sledovanie štítnej žľazy

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

Riziko inzerčnej onkogenézy

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

Protilátky anti-ARSA

Všetci pacienti (N = 39) v klinických štúdiách boli testovaní na protilátky anti-ARSA (AAA) a 15 % malo pozitívny výsledok. Podobný podiel pacientov liečených v rámci nominálneho použitia zo súcitu alebo v komerčnej sfére mal hlásené pozitívne výsledky AAA. Titre boli zvyčajne nízke a vo väčšine prípadov ustúpili spontánne alebo po liečbe rituximabom (pozri časť 4.8).

Odporúča sa monitorovanie AAA pred liečbou, 1 až 2 mesiace po génovej terapii a potom 6 mesiacov, 1 rok, 3 roky, 5 rokov, 7 rokov, 9 rokov, 12 rokov, 15 rokov po liečbe.

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

Sérologické vyšetrenie

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

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

Používanie antiretrovirotík

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

Po podaní lieku Libmeldy

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

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

Dlhodobé sledovanie

Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do systému dlhodobého sledovania na lepšie porozumenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Libmeldy.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

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

Antiretrovirotiká

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

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby liekom Libmeldy alebo po nej sa neskúmala. Ako preventívne opatrenie sa neodporúča očkovať živými očkovacími látkami najmenej 6 týždňov pred začiatkom režimov kondicionácie, počas liečby liekom Libmeldy a do hematologického zotavenia po liečbe.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Libmeldy sa hodnotila u 49 pacientov s MLD.

Medián trvania následného sledovania bol 5,6 roka (rozsah: 0,5 až 13,2 roka). Traja pacienti zomreli a celkovo 46 pacientov zostalo vo fáze sledovania.

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

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

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie prisudzované lieku Libmeldy

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

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie potenciálne prisudzované myeloablatívnej kondicionácii*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		cytomegalovírusová infekcia, pneumónia, rinitída, sepsa, stafylokoková infekcia, infekcia močových ciest, vírusová infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia, neutropénia	anémia, leukopénia, trombocytopenia
Poruchy metabolizmu a výživy		metabolická acidóza, hypervolémia
psychické poruchy		nespavosť
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		epistaxia, orofaryngálna bolesť

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída, vracanie	ascites, zápcha, hnačka, dyspepsia, gastrointestinálne krvácanie, nevoľnosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatomegália	hypertransaminazémia, hypoalbuminémia, venookluzívne ochorenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		exfoliácia kože, plienková dermatitída, svrbenie, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, bolesť chrbta, bolesti kostí
Poruchy obličiek a močových ciest		oligúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	poruchy vaječníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, zápal sliznice
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, pozitívny test na <i>Aspergillus</i> , zvýšené hladiny pečenej enzýmov, zvýšené hladiny transamináz

* Na základe 49 pacientov, ktorí podstúpili myeloablatívnu kondicionáciu busulfánom, v integrovanom súbore bezpečnosti.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Prítomnosť protilátok anti-ARSA

Všetci pacienti (N = 39) v klinických štúdiách boli testovaní na protilátky anti-ARSA (AAA) a 15 % malo pozitívny výsledok. Podobný podiel pacientov liečených v rámci nominálneho súcitného použitia alebo komerčného použitia malo hlásený pozitívny výsledok AAA (pozri časť 4.4).

Titre protilátok boli všeobecne nízke a vo väčšine prípadov sa upravili spontánne alebo po liečbe rituximabom.

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

Mobilizácia periférnej krvi a aferéza

Počas klinických štúdií odber hematopoetických kmeňových buniek sa vykonal buď odberom kostnej drene, alebo mobilizáciou periférnej krvi. Bezpečnostný profil odberu a mobilizácie/aferézy kostnej drene bol v súlade so známou bezpečnosťou a znášanlivosťou oboch postupov a súhrnom charakteristických vlastností mobilných látok (G-CSF a plerixafor).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Liek Libmeldy je *ex vivo* geneticky modifikovaná autológna génová terapia hematopoetických kmeňov a progenitorových buniek (HSPC) CD34⁺. Autológne bunky CD34⁺ HSPC sa získavajú z mobilizovanej periférnej krvi (mPB) a transdukujú sa lentivírusovým vektorom (ARSA LVV), ktorý inzertuje jednu alebo viac kópií humánnej ARSA doplnkovej deoxyribonukleovej kyseliny (cDNA) do genómu bunky, takže geneticky modifikované bunky sú schopné expresie funkčného enzýmu ARSA. Ak sa pacientovi podajú po podaní režimu myeloablatívnej kondicionácie, geneticky modifikované bunky sa uchytia a sú schopné znovu osídlieť hematopoetický kompartment. Subpopulácia infúzných HSPC a/alebo ich myeloidného potomstva je schopná migrovať cez hematoencefalickú bariéru do mozgu a uchytiť sa ako mikrogliu a perivaskulárne makrofágy rezidentné v centrálnom nervovom systéme (CNS). HSPC tiež umožňujú vznik endoneurálnych makrofágov v periférnom nervovom systéme (PNS). Tieto geneticky modifikované bunky môžu produkovať a vylučovať funkčný enzým ARSA, ktorý môže byť absorbovaný okolitými bunkami, čo je proces známy ako krížová korekcia, a môže sa použiť na odbúranie alebo zabránenie hromadeniu škodlivých sulfatidov. Po úspešnom a stabilnom uchytení u pacientovi sa očakáva, že účinky prípravku budú pretrvávajúť.

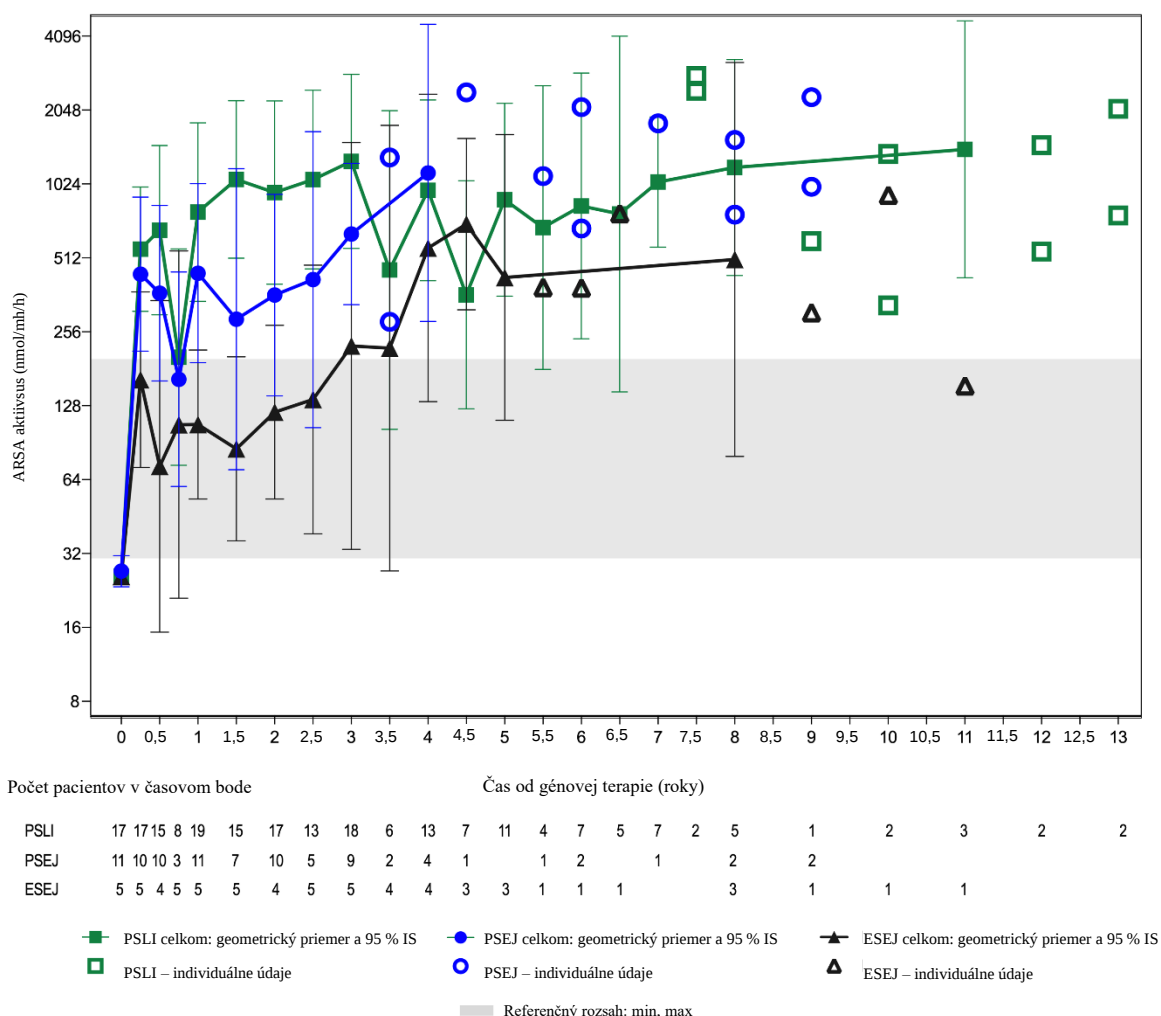
Farmakodynamické účinky

Trvalé a stabilné periférne uchytenie geneticky modifikovaných buniek, t. j. počet vektorových kópií (*vector copy number*, VCN) v celkovom počte mononukleárných buniek v periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) bolo pozorované od 1. mesiaca po podaní lieku Libmeldy a pokračovalo počas celého sledovania. Počet perzistentných VCN sa pozoroval aj v bunkách CD34⁺ izolovaných z kostnej drene počas celého obdobia sledovania. Tieto biologické nálezy demonštrujú trvalé mnohorodé uchytenie buniek s korekciou génov, čo je nevyhnutné na podporu dlhodobej produkcie ARSA a výsledný dlhodobý klinický prínos.

V 1. roku po liečbe bol geometrický priemer podielu kolónií odvodených z kostnej drene, ktoré obsahovali genóm LVV (% LV⁺) u pacientov s PSLI, PSEJ a ESEJ liečených v klinických štúdiách 56,9 % (95 % IS: 47,6 až 68,0 %, [n = 33]). Geometrický priemer podielu kolónií odvodených z kostnej drene, ktoré obsahujú genóm LVV (% LV⁺) v 5. roku, bol 59,8 % (95 % IS: 45,6 % až 78,5 % [n = 15]), čo naznačuje stabilné uchytenie v liečenej populácii v priebehu času.

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

Obrázok 1 Aktivita ARSA v bunkách PBMC v čase u pacientov s PSLI, PSEJ a ESEJ (geometrický priemer a 95 % interval spoľahlivosti) (N = 35)



Poznámka: Hodnoty < LLQ sú prisudzované LLQ. LLQ je 25,79 nmol/mg/h. Geometrické priemery a 95 % intervaly spoľahlivosti sú uvedené, ak existovali najmenej 3 pacienti bez chýbajúcich údajov. ARSA: arylsulfatáza A; CI: interval spoľahlivosti; LLQ: dolná hranica kvantifikácie; PBMC: mononukleárne bunky periférnej krvi; PSLI: presymptomatická neskorá infantilná; PSEJ: presymptomatická včasná juvenilná; ESEJ: včasná symptomatická juvenilná.

Merala sa aj aktivita ARSA v mozgovomiechovom moku (*cerebrospinal fluid*, CSF) ako náhradný kompartment metabolickej korekcie v mozgu. Geometrická priemerná hodnota aktivity ARSA v mozgovomiechovom moku vzrástla z nedetegovateľnej na začiatku liečby na hodnotu v referenčnom rozsahu do 6 mesiacov po liečbe a zostala v blízkosti referenčného rozsahu alebo v ňom počas celého sledovania.

Klinická účinnosť

Klinická účinnosť bola hodnotená v integrovanom súbore účinnosti (N = 45) vrátane pacientov s PSLI, PSEJ, ESEJ MLD liečených liekom Libmeldy. Zahŕňal pacientov liečených v registračnej štúdii (štúdia 201222), pacientov liečených v štúdii s komerčnou (kryokonzervovanou) formuláciou (štúdia 205756), pacientov liečených v rámci 3 programov s rozšíreným prístupom a pacientov zaradených do observačnej štúdie s dlhodobým sledovaním a liečených v nominálnom používaní zo súcitu alebo v komerčnej sfére.

Medián trvania sledovania po liečbe bol 6,1 roka u PSLI pacientov (interval: 2,0 až 13,2 roka), 3,3 roka u PSEJ pacientov (interval: 0,6 až 11,0 rokov) a 9,2 roka u ESEJ pacientov (interval: 0,5 až 10,9 roka).

Spektrum choroby MLD sa môže prejavovať rôznymi klinickými formami predovšetkým v závislosti od veku nástupu prvých príznakov ochorenia. Do PSLI alebo PSEJ a ESEJ MLD boli pacienti s bialelickými mutáciami v géne ARSA vedúcimi k zníženiu enzymatickej aktivity ARSA zaradení do klinických štúdií lieku Libmeldy. Termín „bialelické mutácie vedúce k zníženiu enzymatickej aktivity ARSA“ označuje mutácie vedúce k čiastočnému alebo úplnému narušeniu enzymatickej aktivity ARSA, ktoré vedú k akumulácii sulfatidov. K týmto bialelickým mutáciám nepatria bežné neutrálne mutácie opísané v spojení s alelami ARSA s pseudodeficitom.

Charakteristiky pacientov a choroby

Subtypy MLD boli definované prítomnosťou nasledujúcich kritérií počas klinického vývoja:

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

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

Symptomatický stav pacientov bol definovaný takto:

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

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

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

- U pacienta s LI formou ochorenia spojenou s abnormálnymi prejavmi pri neurologickom vyšetrení, bez oneskorenia dosiahnutia samostatného státia alebo oneskorenia dosiahnutia samostatnej chôdze.
- U pacienta s EJ formou ochorenia, bez neurologických prejavov a príznakov ochorenia, ktoré vedú ku kognitívnemu, motorickému alebo behaviorálnemu funkčnému poškodeniu alebo regresii (dokázanými neurologickým vyšetrením, vyhodnotením celkovej miery motorických funkcií a/alebo neuropsychologickými testami zodpovedajúcimi veku).
- Včasne symptomatickí: v čase zaradenia do klinických štúdií včasne symptomatickí pacienti EJ splnili 2 z týchto kritérií: intelligenčný kvocient (IQ) ≥ 70 a schopnosť samostatnej chôdze ≥ 10 krokov.

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

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

- ak je tento pacient schopný samostatne chodiť, čo znamená, že skóre pacienta podľa GMFC-MLD (Klasifikácia hrubej motorickej funkcie pre metachromatickú leukodystrofiu) je ≤ 1 a
- ak kognitívne funkcie pacienta rýchlo neklesajú a IQ pacienta je ≥ 85 .

Zo 45 pacientov s MLD v integrovanom súbore účinnosti bolo 24 PLSI, 14 PSEJ a 7 ESEJ (pozri tabuľku 3). Všetci presymptomatickí pacienti v štúdií boli identifikovaní po tom, ako sa u staršieho súrodenca vyvinuli príznaky a dostali diagnózu MLD, čo si vyžiadalo testovanie ďalších členov rodiny.

Tabuľka 3 Súhrn demografických charakteristík PLSI, PSEJ a ESEJ pacientov v čase génovej terapie (integrovaný súbor účinnosti [N = 45])

	PSLI (N = 24)	PSEJ (N = 14)	ESEJ (N = 7)
Pohlavie, n (%)			
Žena	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Muž	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Vek počas génovej terapie, v rokoch			
Medián	0,9	3,1	7,8
Min.	0,6	0,8	3,2
Max.	1,5	6,3	11,6

Mobilizácia a aferéza

Počas klinických štúdií bol 17 pacientom s dostupnými údajmi, u ktorých bolo rozhodnuté použiť mPB ako zdrojový materiál a nevykonať odber kostnej drene (*bone marrow*, BM), podaný G-CSF (rozsah 7,9 – 13,6 µg/kg/deň) na mobilizáciu buniek CD34⁺ pred aferézou. Od 3. dňa od podania G-CSF sa podával ďalší mobilizačný prostriedok, plerixafor, jedenkrát denne (rozsah 0,22 – 0,37 mg/kg, subkutánne), ak to bolo klinicky indikované v závislosti od počtu bielych krviniek a počtu buniek CD34⁺ v periférnej krvi pacienta. Aferéza sa uskutočňovala hneď, ako počet buniek CD34⁺ dosiahol primeranú úroveň podľa štandardných postupov.

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

Kondicionácia pred liečbou

Expozícia kondicionácii pred liečbou bola hodnotená v integrovanom súbore bezpečnosti (n = 49).

Všetkých 49 pacientov bolo pred liečbou liekom Libmeldy systémovo kondicionovaných busulfánom. Medián kumulatívnej plochy pod krivkou (AUC) bol v integrovanom súbore bezpečnosti 79 964 µg*h/l (rozsah 63 420 až 88 310 µg*h/l [N = 49]). Medián kumulatívnej AUC bol u PLSI pacientov 79 948 µg*h/l (rozsah 63 420 až 87 741 µg*h/l, [n=24]), 79 995 µg*h/l u PSEJ pacientov (rozsah 72 000 až 84 995 µg*h/l [n = 14]) a 79 299 µg*h/l u ESEJ pacientov (rozsah 70 843 až 85 000 µg*h/l [n = 7]).

U pacientov z integrovaného súboru bezpečnosti, ktorí boli liečení v štúdiách klinického vývoja alebo EAP (n = 39), bolo trinásť pacientov (33,3 %) liečených režimom submyeloablatívnej kondicionácie (*sub-myeloablative conditioning*, SMAC) definovaným cieľovou kumulatívnou hodnotou AUC 67 200 µg*h/l. Dvadsaťšesť pacientov (66,7 %) bolo liečených režimom myeloablatívnej kondicionácie (*myeloablative conditioning*, MAC) definovaným cieľovou kumulatívnou hodnotou AUC 85 000 µg*h/l.

V režime kondicionácie SMAC dostávali pacienti celkovo 14 dávok busulfánu (podľa hmotnosti pacienta) v 2-hodinových intravenózných infúziách podávaných každých 6 hodín odo dňa -4 do dňa -1. Hladiny busulfánu v krvnej plazme sa monitorovali sériovým odberom farmakokinetických vzoriek a upravili sa pomocou cieľovej dávky AUC 4 800 µg*h/l (rozsah: 4 200 až 5 600 µg*h/l), čo zodpovedá očakávanej kumulatívnej AUC 67 200 µg*h/l (rozsah 58 800 až 78 400 µg*h/l). Priemerná

kumulatívna hodnota AUC u pacientov, ktorí dostávali režim SMAC, bola vyššia, ako sa očakávalo, ale zostala v cieľovom rozsahu (medián 70 843 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, rozsah 63 420 až 84 305 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

V režime kondicionácie MAC dostávali pacienti dávkovanie busulfánu na základe plochy povrchu tela podľa veku pacientov (80 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dávka}$, ak ≤ 1 rok; 120 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dávka}$, ak > 1 rok), celkovo 4 dávky v 3-hodinových intravenózných infúziách podávaných každých 20 až 24 hodín od dňa -4 do dňa -1. Hladiny busulfánu v krvnej plazme sa monitorovali sériovým odberom farmakokinetických vzoriek a upravili sa pomocou cieľovej celkovej kumulatívnej AUC 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (rozsah: 76 500 až 93 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). Priemerne zostala kumulatívna AUC u pacientov, ktorí dostali režim MAC v cieľovom rozsahu (medián 80 036 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$, rozsah 78 000 až 88 310 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

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

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

Počas klinického vývoja bola vyžadovaná profylaxia proti venookluzívnej chorobe (VOD) a súvisiacim komplikáciám poškodenia endotelu podľa toho, či sa v praxi zdravotníckeho zariadenia používala kyselina ursodeoxycholová alebo defibrotid. Odporúča sa plne myeloablačný busulfánový režim (pozri časť 4.2).

Podávanie lieku Libmeldy

Všetkým pacientom ($N = 49$) bol liek podávaný intravenóznou infúziou s mediánom (min., max.) bunkovej dávky $14,3 \times 10^6$ (4,2, 37,2) buniek $\text{CD}34^+/\text{kg}$.

Integrované výsledky účinnosti u pacientov s PS LI, PSEJ a ESEJ MLD ($N = 45$)

Aktivita GMFM a ARSA PBMC

V registračnej štúdii lieku Libmeldy (štúdia 201222), boli spoločné primárne ukazovatele účinnosti:

- miera celkovej funkcie motorického systému (*Gross Motor Function Measure*, GMFM): Zlepšenie o viac ako 10 % celkového skóre GMFM u liečených pacientov v porovnaní so skóre GMFM vo vekovo zodpovedajúcej neliečenej kontrolnej populácii s MLD zo záznamov (t. j. štúdia TIGET zo záznamov [NHx]), hodnotenie v 2. roku po liečbe (pozri tabuľku 4) a
- aktivita ARSA: Významné (≥ 2 SD) zvýšenie reziduálnej aktivity ARSA v porovnaní s hodnotami pred liečbou merané v mononukleárných bunkách periférnej krvi (PBMC) v 2. roku po liečbe (pozri Farmakodynamické účinky, obrázok 1 a tabuľka 5).

Údaje sú prezentované pre tieto ukazovatele po 2, 3 a 5 rokoch po liečbe pre integrovanú populáciu účinnosti ($n = 45$) u PS LI, PSEJ a ESEJ pacientov. Pacienti s včasným nástupom MLD liečení pred nástupom zjavných symptómov vykazovali normálny motorický vývoj, stabilizáciu alebo spomalenie v miere progresie motorickej dysfunkcie merané celkovým skóre GMFM (%) (pozri tabuľku 4).

Pri použití modelu ANCOVA upraveného podľa veku pri hodnotení a liečbe GMFM bol priemerný rozdiel medzi liečenými PS LI pacientmi a neliečenými pacientmi LI rovnakého veku zo štúdie NHx 70,5 % v 2. roku, 82,5 % v 3. roku a 81,7 % v 5. roku. Priemerný rozdiel medzi liečenými PSEJ a neliečenými pacientmi EJ rovnakého veku bol 45,4 % v 2. roku a 49,9 % v 3. roku. V 5. roku boli u PSEJ pacientov dostupné obmedzené údaje. Priemerný rozdiel medzi liečenými ESEJ pacientmi

a neliečenými EJ pacientmi rovnakého veku bol 41,3 % v 2. roku a 43,8 % v 3. roku. Všetky tieto rozdiely v liečbe boli štatisticky významné v prospech lieku Libmeldy.

Aj keď to nie je štatisticky významné, zreteľný rozdiel v celkovom skóre GMFM sa zaznamenal aj v 5. roku medzi liečenými ESEJ pacientmi a neliečenými pacientmi EJ rovnakého veku (31,4 %, $p = 0,176$).

Tabuľka 4 Celkové skóre GMFM (%) v 2., 3. a 5. roku po liečbe u PSLI, PSEJ a ESEJ pacientov v porovnaní s vekovo porovnateľnými údajmi zo záznamov a s rovnakým subtypom choroby (integrovaný súbor účinnosti).

Roky po liečbe	Upravené priemerné celkové skóre GMFM		Priemerný rozdiel v liečbe v celkovom skóre GMFM medzi liečenými pacientmi a vekovo porovnateľnými neliečenými pacientmi zo záznamov
	Liečení pacienti	Neliečení pacienti z NHx	
PSLI			
2. rok ^a	80,1 % (n = 17)	9,6 % (n = 12)	70,5 % (95 % interval spoľahlivosti: 62,7 – 78,2); p < 0,001
3. rok	86,4 % (n = 19)	4,0 % (n = 9)	82,5 % (95 % interval spoľahlivosti: 75,1 – 89,8); p < 0,001
5. rok	83,3 % (n = 10)	1,6 % (n = 9)	81,7 % (95 % interval spoľahlivosti: 62,9 – 100,0); p < 0,001
PSEJ			
2. rok ^a	95,2 % (n = 10)	49,9 % (n = 10)	45,4 % (95 % interval spoľahlivosti: 21,9 – 68,8); p = 0,002
3. rok	95,4 % (n = 10)	45,5 % (n = 11)	49,9 % (95 % interval spoľahlivosti: 26,9 – 72,8); p < 0,001
5. rok	NC (n = 1)	NC (n = 1)	NC
ESEJ			
2. rok ^a	75,9 % (n = 5)	34,6 % (n = 11)	41,3 % (95 % interval spoľahlivosti: 2,0 – 80,6); p = 0,041
3. rok	69,6 % (n = 5)	25,8 % (n = 10)	43,8 % (95 % interval spoľahlivosti: 4,1 – 83,5); p = 0,034
5. rok	44,9 % (n = 3)	13,6 % (n = 7)	31,4 % (95% interval spoľahlivosti: -23,6 – 86,3); p = 0,176

^a Miera celkovej funkcie motorického systému dva roky po liečbe bola spoločným primárnym koncovým ukazovateľom registračnej klinickej štúdie. Poznámka: Analýza úpravy kovariancie pre liečbu a vek. P-hodnoty pochádzajú z dvojstranného 5 % testu hypotéz s nulovou hypotézou 10 % rozdielu. IS: interval spoľahlivosti; GMFM: miera celkovej funkcie motorického systému; NC: nevypočítané; NHx: prirodzená história.

Štatisticky významné zvýšenie aktivity ARSA v bunkách PBMC bolo pozorované po liečbe v porovnaní s východiskovou hodnotou pred liečbou u PSLI pacientov v 2. roku (46,2-násobné zvýšenie; $p < 0,001$), 3. roku (54,7-násobné zvýšenie; $p < 0,001$) a 5. roku (43,1-násobné zvýšenie; $p < 0,001$). U PSEJ pacientov bolo pozorované štatisticky významné zvýšenie aktivity ARSA v bunkách PBMC v 2. roku (13,4-násobné zvýšenie; $p < 0,001$) a 3. roku (26,5-násobné zvýšenie; $p < 0,001$). U PSEJ pacientov boli v 5. roku dostupné obmedzené údaje. U ESEJ pacientov bolo pozorované štatisticky významné zvýšenie aktivity ARSA v bunkách PBMC v 2. roku (4,7-násobné zvýšenie; $p = 0,033$), 3. roku (8,7-násobné zvýšenie; $p = 0,004$) a 5. roku (16,6-násobné zvýšenie; $p = 0,002$) (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Aktivita ARSA meraná v bunkách PBMC (nmol/mg/h) na začiatku, v 2., 3. a 5. roku po liečbe u PSLI, PSEJ a ESEJ pacientov (integrovaný súbor účinnosti).

	Upravený priemer aktivity ARSA v bunkách PBMC				Násobok zvýšenia od východiskovej hodnoty do 2. roku ^a	Násobok zvýšenia od východiskovej hodnoty do 3. roku	Násobok zvýšenia od východiskovej hodnoty do 5. roku
	Východisková hodnota	2. rok	3. rok	5. rok			
PSLI	25,9 (95 % IS: 15,1, 44,3) (n = 21)	1 195,7 (95 % IS: 652,9, 2 189,7) (n = 15)	1 416,9 (95 % IS: 782,8, 2 564,3) (n = 17)	1 116,5 (95 % IS: 543,8, 2 292,5) (n = 9)	46,2 (95 % IS: 18,0, 118,5) p < 0,001	54,7 (95 % IS: 26,9, 111,1) p < 0,001	43,1 (95 % IS: 21,4, 86,7) p < 0,001
PSEJ	27,5 (95 % IS: 15,5, 48,9) (n = 11)	368,0 (95 % IS: 200,7, 675,0) (n = 10)	730,6 (95 % IS: 400,4, 1 333,4) (n = 9)	NC (n = 0)	13,4 (95 % IS: 5,8, 30,8) p < 0,001	26,5 (95 % IS: 15,3, 46,1) p < 0,001	NC
ESEJ	26,2 (95 % IS: 10,9, 63,3) (n = 5)	122,1 (95 % IS: 44,1, 338,0) (n = 4)	227,6 (95 % IS: 94,3, 549,5) (n = 5)	435,1 (95 % IS: 129,4, 1 463,3) (n = 3)	4,7 (95 % IS: 1,2, 18,6) p = 0,033	8,7 (95 % IS: 2,4, 31,6) p = 0,004	16,6 (95 % IS: 3,6, 76,6) p = 0,002

^a Pomer upravených priemerov zo zmiešaného modelu opakovaných meraní údajov na logaritmickú škálu, úprava vzhľadom na návštevu, východiskovú hodnotu, východiskovú hodnotu podľa interakcie pri návšteve, subtyp choroby a subtyp choroby podľa interakcie pri návšteve. IS: interval spoľahlivosti; NC: nevypočítané.

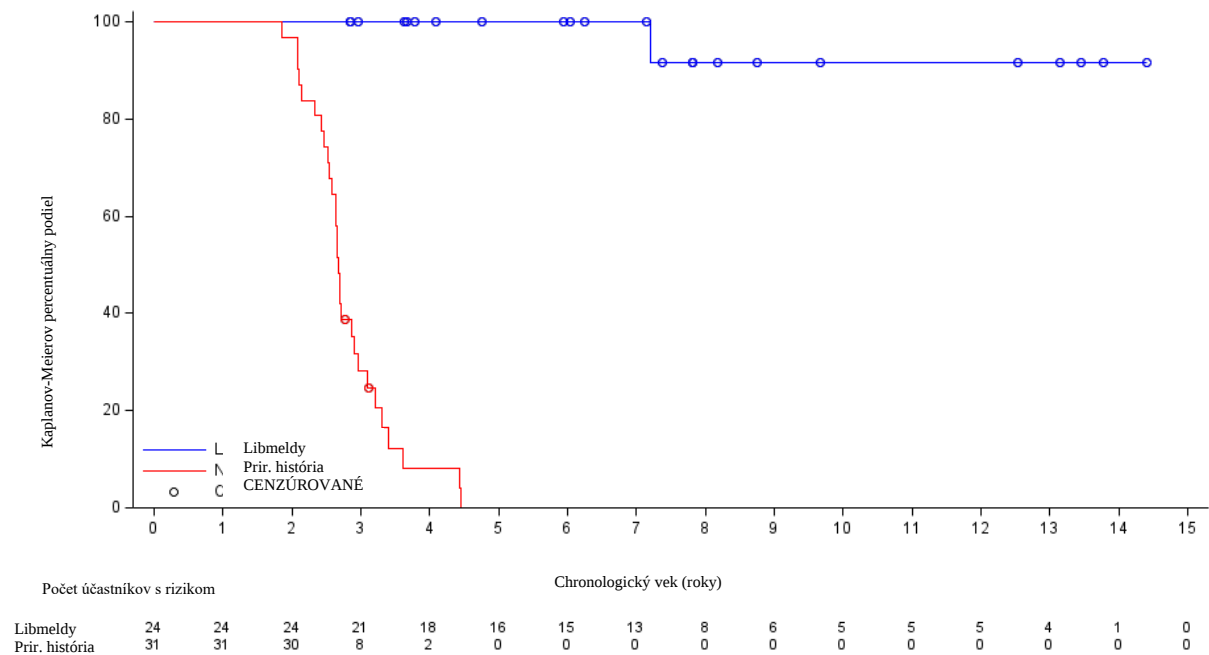
Prežívanie bez závažného zhoršenia motorických funkcií

Bolo tiež hodnotené zhoršenie hrubých motorických funkcií pomocou ukazovateľa prežívania bez závažného zhoršenia motorických funkcií (interval od narodenia do prvého výskytu GMFC-MLD úrovne 5 alebo vyššej či úmrtia, čo nastane skôr) u PSLI, PSEJ a ESEJ pacientov v integrovanom súbore účinnosti (N = 45).

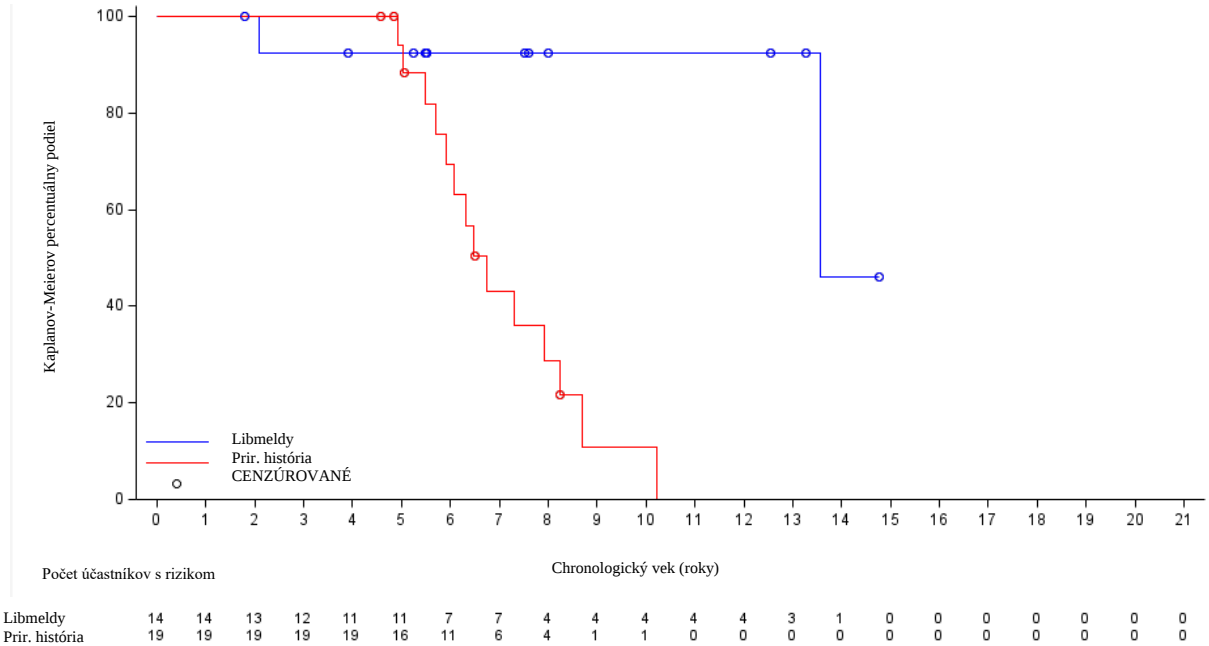
Riziko výskytu závažnej poruchy motorických funkcií (GMFC-MLD úrovne ≥ 5) alebo úmrtia bolo významne znížené u liečených PSLI, PSEJ a ESEJ pacientov oproti NHx pacientom so zhodným subtypom MLD (nestratifikovaný log rank test: p < 0,001 [PSLI], p = 0,001 [PSEJ], p < 0,001 [ESEJ]) (pozri obrázok 2).

Obrázok 2: Kaplanov-Meierov graf prežívania bez závažného zhoršenia motorických funkcií na základe liečby u liečených PSLI, PSEJ a ESEJ pacientov

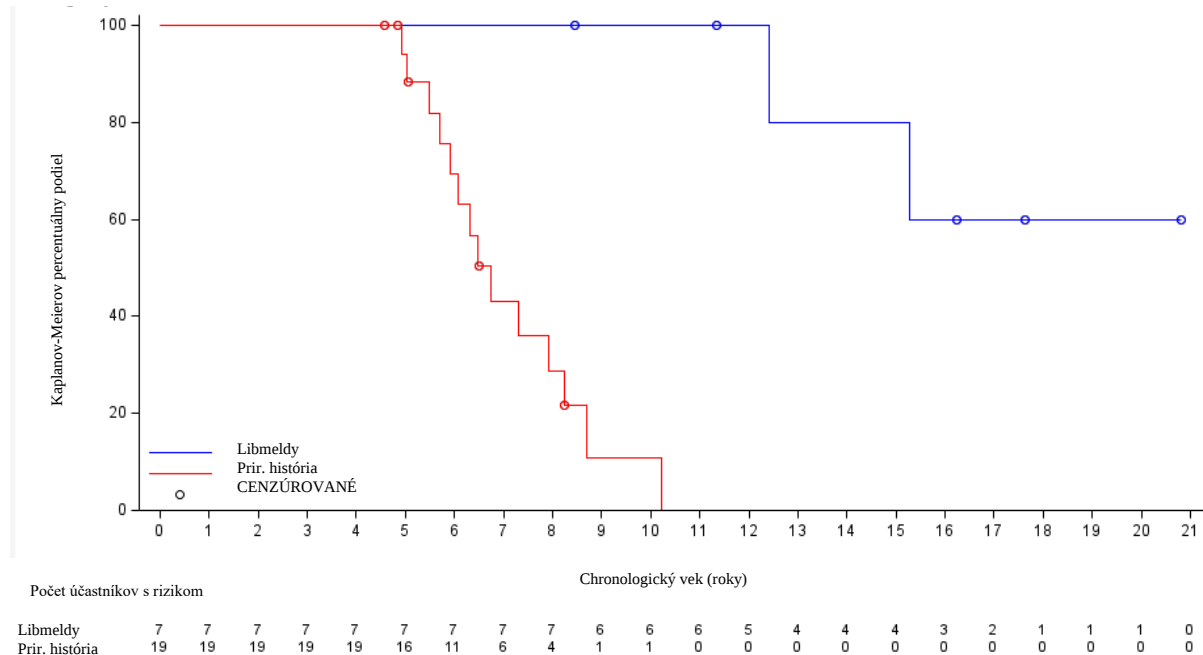
PSLI



PSEJ



ESEJ



Prežívanie bez závažného zhoršenia motorických funkcií je definované ako interval od narodenia do straty pohyblivosti a sedenia bez podpory (GMFC-MLD úrovne 5 alebo vyššej) alebo úmrtia s akoukoľvek príčinou, čo nastane skôr, inak je pacient cenzúrovaný k poslednému dátumu hodnotenia GMFC-MLD.

Kognícia

Kognícia bola hodnotená v integrovanom súbore účinnosti (N = 45) u PSLI, PSEJ a ESEJ pacientov.

Kognitívna funkcia bola definovaná takto: normálna kognitívna funkcia, IQ skóre ≥ 85 ; mierna porucha kognitívnej funkcie, IQ skóre ≥ 70 a < 85 ; stredná porucha kognitívnej funkcie, IQ skóre > 55 a < 70 ; závažná porucha kognitívnej funkcie, IQ skóre ≤ 55 . Kognitívna funkcia bola hodnotená pravidelne podľa výkonnostného IQ (PIQ) aj verbálneho IQ (VIQ).

Pre skupinu PSLI boli dostupné údaje od 24 pacientov počas mediánu obdobia 4,3 roka (rozsah 0,9 až 13,2 roka) po liečbe. Pri poslednom dostupnom sledovaní PIQ malo celkom 17/24 pacientov skóre ≥ 85 , 5/24 pacientov malo skóre ≥ 70 a < 85 , 1/24 mal skóre > 55 a < 70 a 1/24 mal skóre ≤ 55 . Pri poslednom dostupnom sledovaní VIQ malo 14/24 skóre ≥ 85 , 7/24 skóre ≥ 70 a < 85 a 3/24 skóre > 55 a < 70 , čo naznačuje, že väčšina liečených PSLI pacientov malo normálnu alebo mierne narušenú kognitívnu funkciu. Neliečení LI pacienti vykazovali závažnú poruchu kognitívnych funkcií, pričom mala väčšina pacientov najnižšie úrovne kognitívnych funkcií.

Pre skupinu PSEJ boli dostupné údaje od 10 pacientov počas mediánu obdobia 3,5 roka (rozsah 1,9 až 9,2 roka) po liečbe. Pri poslednom dostupnom sledovaní PIQ malo všetkých 10 pacientov skóre ≥ 85 . Pri poslednom dostupnom sledovaní VIQ malo 9/10 skóre ≥ 85 a 1/10 mal skóre ≥ 70 a < 85 , čo naznačuje, že väčšina liečených PSEJ pacientov mala normálnu alebo mierne narušenú kognitívnu funkciu. Pre skupinu ESEJ boli dostupné údaje od 5 pacientov počas mediánu obdobia 3,5 roka (rozsah 1,9 až 9,2 roka) po liečbe. Pri poslednom dostupnom sledovaní PIQ mali 2/5 pacientov skóre ≥ 85 , 3/5 malo skóre ≥ 70 a < 85 . Pri poslednom dostupnom sledovaní VIQ mal 1/5 skóre ≥ 85 , 2/5 malo skóre ≥ 70 a < 85 a 2/5 malo skóre > 55 a < 70 , čo naznačuje, že väčšina liečených ESEJ pacientov mala normálnu alebo mierne narušenú kognitívnu funkciu. Neliečení EJ pacienti vykazovali závažnú poruchu kognitívnych funkcií, pričom mala väčšina pacientov najnižšie úrovne kognitívnych funkcií.

Celkové prežívanie

Riziko úmrtia bolo u PSLI pacientov oproti NHx LI pacientom výrazne znížené (nestratifikovaný log rank test: $p < 0,001$). Žiadni liečení PSLI pacienti nezomreli a 6 z 24 pacientov dosiahlo vek 10 rokov. Na porovnanie, 20 z 31 NHx LI pacientov (65 %) zomrelo a medián reálneho veku pri úmrtí pre NHx LI pacientov bol 5,9 roka (rozsah 3,5 až 13,4 roka).

Riziko úmrtia pre liečených EJ pacientov (PSEJ a ESEJ) bolo podobné riziku u NHx EJ pacientov (nestratifikovaný log rank test: $p = 0,976$ [PSEJ], $p = 0,153$ [ESEJ]). Všetci neliečení NHx EJ pacienti progredovali do štádia závažného oslabenia (pozri obrázok 2), pričom EJ pacienti liečení liekom Libmeldy mali zachované motorické aj kognitívne schopnosti.

Jeden zo 14 (7 %) PSEJ pacientov zomrel kvôli cerebrálnemu ischemickému infarktu, čo sa nepovažuje za súvisiace s liekom Libmeldy.

Za zmienku stoja 2 iné úmrtia kvôli progresii ochorenia u EJ pacientov z registračnej štúdie (štúdia 201222), ktorí vstúpili do fázy rýchlo progredujúceho ochorenia v čase liečby (pozri nasledujúcu časť). Obe úmrtia sa nepovažovali za súvisiace s liekom Libmeldy.

Pacienti s pokročilými príznakmi liečení liekom Libmeldy počas klinického vývoja (n = 4)

Jeden LI pacient a 3 EJ pacienti liečení ako súčasť klinických štúdií neboli zahrnutí v integrovanej populácii účinnosti, keďže ich ochorenie bolo príliš pokročilé v čase liečby.

- U LI pacienta sa objavil výskyt symptómov súvisiacich s ochorením medzi skrúingom a podávaním lieku Libmeldy a bol považovaný za symptomatický v čase liečby. Progresia tohto pacienta po liečbe bola porovnateľná s kognitívnymi a motorickými funkciami neliečených NHx pacientov.
- Traja symptomatickí EJ pacienti, ktorí prekonalí skoré symptomatické štádium a vstúpili do fázy rýchlo progredujúceho ochorenia v čase liečby liekom Libmeldy vykazovali zhoršenie motorických aj kognitívnych funkcií porovnateľné so zhoršením pozorovaným u neliečených NHx pacientov a progresia ochorenia viedla k smrti u dvoch z nich. Dvaja z troch pacientov mali v čase liečby $IQ < 85$ (82 a 58). U dvoch z troch pacientov došlo k zhoršeniu medzi skrúingom a východiskovým hodnotením (začiatok režimu kondicionácie) a mali $IQ < 85$ (82 a 58) pri stanovení východiskových hodnôt. Tretí pacient mal progresívne narušenie motorickej funkcie, narušenú reč a viaceré neurologické abnormality v čase liečby.

Pediatrická populácia

Liek Libmeldy bol skúšaný u dojčiat a detí vo vekovom rozmedzí od 0,6 do 11,6 roka v čase liečby. Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Libmeldy v neskoro juvenilnej podskupine pediatrickej populácie s metachromatickou leukodystrofiou (t. j. pacienti s MLD vo veku od 7 do menej ako 17 rokov v čase nástupu choroby) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na povahu lieku Libmeldy nebolo možné použiť štandardné toxikologické hodnotenie a konvenčné štúdie mutagenity, karcinogenity a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili. Farmakológia, toxikológia a genotoxicita lieku Libmeldy sa hodnotili *in vitro* a *in vivo*. Analýza

miesta integrácie (*Integration site analysis*, ISA) myších buniek Lin- kostnej drene a ľudských buniek CD34⁺ transdukovaných vírusom ARSA LVV sa uskutočňovala pred a po transplantácii myšiam a vloženie do génov súvisiacich s rakovinou alebo do ich blízkosti nevykazovalo žiadnu úpravu alebo klonálnu dominanciu. Prototyp lentivírusového vektora súvisiaceho s ARSA LVV neindukoval *in vitro* transformáciu a trvalý rast transdukovaných myších buniek Lin- kostnej drene divokého typu v dôsledku inzerčnej transformácie. Bunky Lin- kostnej drene z Cdkn2a^{-/-} myši, kmeňa náchylného na rakovinu vyvolanú gama-retrovírusovou inzerčnou mutagenézou, transdukované rovnakým prototypom lentivírusového vektora nepreukázali genotoxický potenciál pri transplantácii do myši divokého typu.

Štúdie toxicity a onkogenézy (tumorigenicity) sa uskutočnili na myšom modeli MLD. Neboli pozorované žiadne dôkazy toxicity v dôsledku nadmernej expresie ARSA a žiadny abnormálny alebo malígny rast transplantovaných buniek alebo hematopoetických nádorov v súvislosti s integráciou ARSA LVV. Nadmerná expresia ARSA v ľudských bunkách HSPC a u myši s ARSA Tg nezhoršila aktiváciu ďalších sulfatáz závislých od sulfatázového aktivátora SUMF-1, neovplyvnila proliferáciu a diferenciáciu schopnosti transdukovaných buniek a neindukovala toxicitu ani funkčné poškodenie u myši s ARSA Tg.

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

Molekulárnym monitorovaním sa nezistil replikačne kompetentný lentivírus (RCL).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dimetylsulfoxid
chlorid sodný
ľudský albumín

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

6 mesiacov.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Infúzne vaky uchovávajúte v kovovej kazete.

Liek Libmeldy sa musí uchovávať v plynnej fáze tekutého dusíka (< – 130 °C) a musí zostať zmrazený, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby boli na podanie pacientovi k dispozícii životaschopné bunky. Rozmrazený liek sa nesmie znovu zmraziť.

Podmienkach na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

- Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Libmeldy, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.
- Liek Libmeldy musí vždy zostať pri teplote $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým sa obsah vaku nerozmrazí na infúziu.

Definícia dávky, ktorá sa má podať

- Vzhľadom na informácie o dávkovaní uvedené v časti 4.2 dávka, ktorá sa má podať infúziou, a počet infúzných vakov, ktoré sa majú použiť, sa definujú na základe celkového počtu dodaných buniek CD34^{+} uvedených v hárku s informáciami o šarži (t. j. „dodaná dávka“ vypočítaná na základe hmotnosti pacienta v čase odberu buniek). V dávke lieku Libmeldy, ktorá sa má podať, sa musí brať do úvahy aj hmotnosť pacienta v čase liečby a skutočnosť, že každý použitý vak sa má podávať celý.

Príprava pred podávaním

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

Kontrola pred rozmrazením

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

Rozmrazovanie

- Po opatrnom vybratí z kovovej kazety rozmrazte infúzny vak v uzavretom vonkajšom vaku pri teplote $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v zariadení na kontrolované rozmrazovanie, kým v infúznom vaku nebude viditeľný žiaden ľad.

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

Podávanie

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

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

- V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Libmeldy, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidácii lieku

- S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Libmeldy (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO)

EU/1/20/1493/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. novembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

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

vnútroštatným orgánom.

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

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

- vzdelávací materiál pre lekárov
- informačný balíček pre pacienta

Vzdelávací materiál pre lekárov má obsahovať:

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

• **Sprievodca pre zdravotníckych pracovníkov** má obsahovať tieto kľúčové prvky:

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

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

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

pacienta.

Informačný balíček pre pacienta má obsahovať:

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

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

- Varovanie, že je potrebné sledovať príznaky leukémie alebo lymfómu u pacienta a v prípade akýchkoľvek príznakov okamžite kontaktovať lekára-špecialistu, pretože existuje malé riziko, že sa u pacienta rozvinie leukémia alebo lymfóm. Lekár-špecialista bude pri rutinných ročných prehliadkach, ktoré budú pokračovať po liečbe, kontrolovať, či v krvi pacienta nie sú prejavy leukémie alebo lymfómu.
- Poučenie o tom, že je potrebné, aby mal pacient alebo jeho rodič/opatrovateľ pri sebe pohotovostnú kartičku pacienta, aby informoval ošetrojúceho zdravotníckeho pracovníka o tom, že dieťa bolo liečené liekom Libmeldy.
- Poučenie o dôležitosti pravidelného monitorovania a hlásení akýchkoľvek príznakov alebo obáv odbornému lekárovi, ktorý dieťa ošetrí.
- Informácie o štúdiu LongTERM-MLD a účele štúdie.
- Poskytnutie kontaktných údajov na účely hlásenia akýchkoľvek vedľajších účinkov alebo symptómov pacienta a informácie o tom, čo predstavuje liek, ktorý je predmetom ďalšieho monitorovania (▼).

- **Pohotovostná kartička pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Vyhlásenie, že pacient bol liečený liekom Libmeldy, číslo šarže lieku a dátum liečby, aby sa zabezpečila sledovateľnosť podľa Usmernenia o sledovaní bezpečnosti, účinnosti a riadení rizika liekov na inovatívnu liečbu. (EMA/149995/2008).
- Kontaktné údaje ošetrojúceho lekára.
- Informácie o možnosti falošnej pozitivity určitých komerčných testov na HIV kvôli lieku Libmeldy.
- Vyhlásenie, že pacient bol liečený génovou terapiou a nesmie darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky.
- Podrobné informácie o hlásení nežiaducich reakcií a o tom, že liek Libmeldy podlieha ďalšiemu monitorovaniu ▼.
- Kontaktné údaje, kde môže zdravotnícky pracovník získať ďalšie informácie.

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

- **Povinnosť vykonať opatrenia po registrácii**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú účinnosť a bezpečnosť lieku Libmeldy u detí s neskorou infantilnou alebo včasnou juvenilnou formou MLD držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky	Predbežné správy, ktoré sa

prospektívnej štúdie na základe údajov z registra podľa schváleného protokolu.	predkladajú podľa plánu riadenia rizík Záverečná správa o štúdií: marec 2046
---	--

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A MEDZIOBALE
KOVOVÁ KAZETA A VONKAJŠÍ VAK

1. NÁZOV LIEKU

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
atidarsagén autotemcel (CD34⁺ bunky)

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj dimetylsulfoxid, ľudský albumín a chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

10 – 20 ml na infúzny vak

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP.

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Meno:
Priezvisko:
DOB pacienta:
DIN:
COI ID:
Č. šarže:
ID vaku:

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

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Libmeldy 2 – 10 x 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia
atidarsagén autotemcel (CD34⁺bunky)
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Meno:
Priezvisko:
DOB pacienta:
DIN:
COI ID:
Č. šarže:
ID vaku:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 – 20 ml bunkovej disperzie vo vaku.

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

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA INFORMAČNOM LISTE O ŠARŽI (LIS)
PRILOŽENOM KU KAŽDÉMU BALENIU PRE JEDNÉHO PACIENTA**

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO

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

**3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
A DÁVKA LIEKU**

INFORMÁCIE O DODANEJ ŠARŽI (ŠARŽIACH)

Dodávka obsahuje tieto šarže:

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

Celkový počet vakov:

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

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

_____ $\times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg.

Minimálna odporúčaná dávka lieku Libmeldy, ktorá sa podáva, je 3×10^6 buniek CD34⁺/kg.

V klinických štúdiách sa podávali dávky až 30×10^6 buniek CD34⁺/kg.

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

4. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

USCHOVAJTE TENTO DOKUMENT A MAJTE HO K DISPOZÍCII PRI PRÍPRAVE NA PODANIE LIEKU LIBMELDY.

Iba na autológne použitie.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

POKYNY NA UCHOVÁVANIE A POUŽÍVANIE

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

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

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A ĎALŠIE ŠPECIFICKÉ INFORMÁCIE TÝKAJÚCE SA ŠARŽE

Informácie sú uvedené v tabuľke vo vyššie uvedenej časti 3.

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

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

SEC:

Meno:

Priezvisko:

DOB pacienta:

Hmotnosť pri prvom odbere (kg):

DIN:

COI ID:

Informácie týkajúce sa čísla šarže a ID vaku sú uvedené v tabuľke vo vyššie uvedenej časti 3.

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1493/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacienta alebo opatrovateľa

Libmeldy 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia atidarsagén autotemcel (CD34⁺ bunky)

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

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa.
- Lekár vášho dieťaťa vám dá pohotovostnú kartu pre pacienta. Kartu si pozorne prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Pohotovostnú kartu pre pacienta vždy ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď ich so svojím dieťaťom navštívite alebo ak s ním pôjdete do nemocnice.
- Ak sa u Vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru svojho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je liek Libmeldy a na čo sa používa

Čo je liek Libmeldy

Libmeldy (atidarsagén autotemcel) je typ lieku nazývaného **génová terapia**. Je vyrobený špeciálne pre Vaše dieťa z krvných buniek Vášho dieťaťa.

Na čo sa liek Libmeldy používa

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

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

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

Akým spôsobom liek Libmeldy účinkuje?

Bunky nazývané *kmeňové bunky* sa odoberajú z krvných buniek Vášho dieťaťa. Potom sa v laboratóriu

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

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

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

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

Vášmu dieťaťu nesmie byť podaný liek Libmeldy

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vášmu dieťaťu bude podaný liek Libmeldy, obráťte sa na svojho lekára.

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

Pred liečbou liekom Libmeldy

- Pred rozhodnutím o použití lieku Libmeldy sa uskutoční vyhodnotenie Vášho dieťaťa lekárom, aby sa potvrdilo, že má MLD, a posúdia sa príznaky a účinky jeho ochorenia. Vaše dieťa nemusí v čase prvého vyhodnotenia vykazovať žiadne fyzické prejavy choroby. Ak ochorenie MLD Vášho dieťaťa pred začatím liečby pokročilo a zhoršilo sa, jeho lekár môže zistiť, že choroba dosiahla „rýchlo progresívnu fázu“. Ak sa tak stane, Vaše dieťa nemusí mať prínos z tejto liečby a lekár Vášho dieťaťa sa môže rozhodnúť, že liek Libmeldy sa nebude podávať.
- Centrálny venózný katéter je tenká, ohybná hadička, ktorú zavádza lekár do veľkej žily, aby sa dostal do krvného obehu dieťaťa. Rizikom týchto vedení sú infekcie a tvorba krvných zrazenín. Lekár a zdravotné sestry budú sledovať, či Vaše dieťa nemá komplikácie spojené s centrálnym venóznym katétrom.
- Pred podaním dieťaťu sa liek Libmeldy testuje, či neobsahuje infekčné mikróby. Existuje malé riziko infekcie. Lekári a zdravotné sestry Vášho dieťaťa budú počas celej infúzie sledovať prejavy infekcie u dieťaťa a v prípade potreby mu poskytnú liečbu.
- Lekár vyšetří štítnu žľazu Vášho dieťaťa. Štítna žľaza sa nachádza v krku a vytvára hormóny, ktoré sú dôležité pre normálne fungovanie tela. V prípade potreby sa bude sledovať aj po liečbe.

Po liečbe liekom Libmeldy

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

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

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

Ak sa liečba liekom Libmeldy nedá dokončiť

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

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

Iné lieky a liek Libmeldy

Ak Vaše dieťa teraz užíva alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

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

Liek Libmeldy obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO)

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

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

3. Ako sa liek Libmeldy podáva

Liek Libmeldy Vašmu dieťaťu vždy podá lekár v kvalifikovanom liečebnom centre a podá sa len jedenkrát.

Kedy	Čo sa deje	Prečo
Približne 2 mesiace pred infúziou lieku Libmeldy	bude podaný liek na mobilizáciu.	Na presun krvných kmeňových buniek z kostnej drene vášho dieťaťa do krvného obehu.
Približne 2 mesiace pred infúziou lieku Libmeldy	Odoberá sa krv.	Na prípravu lieku Libmeldy a v prípade potreby ako náhradné bunky.
5 dní pred infúziou lieku Libmeldy	V nemocnici sa 3 – 4 dni podáva liek na kondicionáciu.	Na prípravu kostnej drene vášho dieťaťa na liečbu tak, že sa zničia bunky v kostnej dreni, aby ich bolo možné nahradiť

Kedy	Čo sa deje	Prečo
		upravenými bunkami v lieku Libmeldy.
15 až 30 minút pred infúziou lieku Libmeldy	Môže sa podať liek nazývaný antihistamín	Na podporu prevencie alergickej reakcie na infúziu.
Začiatok liečby liekom Libmeldy	Liek Libmeldy sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily. Bude to v nemocnici a podávanie každého infúzneho vaku bude trvať asi 30 minút. Počet vakov sa mení podľa pacienta.	Na pridanie kmeňových buniek obsahujúcich gén ARSA do kostnej drene vášho dieťaťa.
Po liečbe liekom Libmeldy	Vaše dieťa zostane v nemocnici asi 4 – 12 týždňov.	Aby sa zotavilo a bolo monitorované a kontrolovalo sa, či liečba vášho dieťaťa zaberá, a poskytla sa pomoc v prípade akýchkoľvek vedľajších účinkov, kým lekár nie je presvedčený, že je pre Vaše dieťa bezpečné opustiť nemocnicu.

Ďalšie lieky, ktoré budú Vášmu dieťaťu podané pred tým, ako dostane liek Libmeldy

Vášmu dieťaťu môžu byť podávané lieky známe ako **mobilizačný liek** a **liek na kondicionáciu** (ďalšie informácie o možných vedľajších účinkoch pozri časť 4).

Keďže sa liek Libmeldy pripravuje z vlastných kmeňových buniek Vášho dieťaťa, približne 2 mesiace pred liečbou sa preto Vášmu dieťaťu zo žily odoberie krv na prípravu lieku.

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

Odobraté kmeňové bunky z krvi sa rozdelia na:

- **liečebnú vzorku**, ktorá sa odošle na prípravu lieku Libmeldy vložení pracovnej kópie génu ARSA do kmeňových buniek vo vzorke.
- **záložnú vzorku**, ktorá bude zmrazená a uskladnená a podá sa Vášmu dieťaťu ako náhradné kmeňové bunky, ak liek Libmeldy nebude možné podať alebo nebude fungovať (pozri časť 2, „Ak sa liečba liekom Libmeldy nedá dokončiť“). Je dôležité poznamenať, že záložné bunky sa môžu prípadne odobrať z kostnej drene Vášho dieťaťa. V takom prípade Vášmu dieťaťu pred zákrokom podajú lieky na uvoľnenie sa a proti bolesti alebo na anestézu. Lekár špeciálnou injekčnou striekačkou odoberie Vášmu dieťaťu časť kostnej drene.

Ako sa vášmu dieťaťu liek Libmeldy podáva

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

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo

zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

Vedľajšie účinky lieku na kondicionáciu

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

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

- krvné testy poukazujúce na nízku hladinu bielych krviniek bez horúčky alebo s horúčkou,
- rany a zápal v ústach a na perách,
- nevoľnosť (*vracanie*),
- zväčšená pečeň,
- strata funkcie vaječníkov alebo zníženie ich funkcie.

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

- vírusové a bakteriálne ochorenia,
- infekcia hrudníka (*pneumónia*),
- tečenie z nosa,
- extrémna odpoveď na infekciu,
- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo bielych krviniek,
- neobvyklé krvácanie alebo podliatiny – môžu byť spôsobené nízkym počtom trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi,
- metabolická acidóza, stav, pri ktorom sú zvýšené hladiny kyselín v krvi,
- prebytočná tekutina v tele,
- problémy so spánkom,
- bolesť hlavy,
- infekcia orgánov podieľajúcich sa na vylučovaní moču (napríklad močového mechúra a močových ciest),
- krvácanie z nosa,
- bolesť v ústach a hrdle,
- hromadenie tekutiny v bruchu,
- hnačka,
- krvácanie v tráviacom trakte,
- pocit nevoľnosti (*nauzea*),
- zápcha,
- problémy s trávením,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (transamináz a aminotransferáz) na základe krvných testov,
- pokles hladiny pečeňového enzýmu (albumín) na základe krvných testov,
- bolesť v pravom hornom abdomene (bruchu) pod rebrami, žltnutie očí alebo kože, rýchle

priberanie hmotnosti, opuchy rúk, nôh a brucha a ťažkosti s dýchaním, môžu to byť prejavy vážneho stavu pečene nazývaného *venookluzívna choroba*,

- odlupovanie pokožky,
- plienková vyrážka,
- svrbenie pokožky,
- zápal kože,
- bolesť chrbta,
- bolesť kostí,
- bolesť kĺbov,
- znížená produkcia moču,
- horúčka,
- zápal tráviaceho traktu,
- pozitívny test na *Aspergillus* (pleseň, ktorá môže spôsobiť ochorenie pľúc).

Vedľajšie účinky lieku Libmeldy:

Pri používaní lieku Libmeldy boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať liek Libmeldy

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov.

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

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že infúzny vak je poškodený alebo presakuje.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Libmeldy obsahuje

- Liečivo pozostáva z vlastných kmeňových buniek Vášho dieťaťa, ktoré obsahujú pracovné kópie génu ARSA. Koncentrácia vo vaku je $2 - 10 \times 10^6$ buniek na mililiter.
- Ďalšie zložky je roztok používaný na konzerváciu zmrazených buniek a chlorid sodný (pozri časť 2, *Liek Libmeldy obsahuje sodík*).

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky.

Ako vyzerá liek Libmeldy a obsah balenia

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

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

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

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

- Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Libmeldy, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné

- oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.
- Liek Libmeldy musí vždy zostať pri teplote $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým sa obsah vaku nerozmrazí na infúziu.

Definícia dávky, ktorá sa má podať

- Dávka, ktorá sa má podať infúziou, a počet použitých infúzných vakov, ktoré sa majú použiť, sa definujú na základe celkového počtu dodaných buniek CD34^{+} uvedených v hárku s informáciami o šarži (t. j. „dodaná dávka“ vypočítaná na základe na hmotnosti pacienta v čase odberu buniek). V dávke lieku Libmeldy, ktorá sa má podať, sa musí brať do úvahy aj hmotnosť pacienta v čase liečby a skutočnosť, že každý použitý vak sa má podávať celý.

Príprava pred podávaním

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

Kontrola pred rozmrazením

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

Rozmrazovanie

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

Podávanie

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

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

- V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Libmeldy, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

- S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Libmeldy (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.