

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Libmeldy 2 – 10×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) je obogaćena populacija genetski modificiranih autolognih CD34⁺ stanica, koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (engl. *haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji eksprimira gen ljudske arilsulfataze A (ARSA).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna infuzijska vrećica lijeka Libmeldy specifična za bolesnika sadrži atidarsagen autotemcel u koncentraciji koja ovisi o seriji lijeka obogaćene populacije genetski modificiranih autolognih CD34⁺ stanica.

Lijek se pakira u jednu ili više infuzijskih vrećica koje u cijelosti sadrže disperziju $2-10 \times 10^6$ stanica/ml obogaćene populacije vijabilnih CD34⁺ stanica suspendiranih u otopini za kriokonzervaciju.

Jedna infuzijska vrećica sadrži od 10 do 20 ml lijeka Libmeldy.

Kvantitativni podaci o lijeku, uključujući broj infuzijskih vrećica (vidjeti dio 6) koje je potrebno primijeniti, prikazani su u listu s informacijama o seriji (LIS) smještenom u poklopcu kriospremnika koji se upotrebljava za prijevoz.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija po ml i 55 mg dimetilsulfoksida (DMSO) po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bistra do blago zamućena, bezbojna do žuta ili ružičasta disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Libmeldy je indiciran za liječenje metakromatske leukodistrofije (MLD) koju karakteriziraju bialelične mutacije gena arilsulfataze A (ARSA), što dovodi do smanjenja enzimske aktivnosti ARSA: - u djece s kasnoinfantilnim ili ranojuvenilnim oblicima, bez kliničkih manifestacija bolesti;

- u djece s ranojuvenilnim oblikom, s ranim kliničkim manifestacijama bolesti, koja još uvijek mogu samostalno hodati i prije pojave smanjenja kognitivnih sposobnosti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Libmeldy mora u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi primjenjivati liječnik s iskustvom u transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (engl. *Hematopoetic Stem Cell Transplantation*, HSCT) i osposobljen za primjenu i vođenje liječenja bolesnika koji primaju lijek.

Doziranje

Libmeldy je namijenjen za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4) i smije se primijeniti samo jednom.

Doza lijeka Libmeldy mora se odrediti na temelju tjelesne težine bolesnika u vrijeme infuzije.

Liječenje se sastoji od jedne doze za infuziju koja sadrži disperziju vijabilnih CD34⁺ stanica u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

Minimalna preporučena doza lijeka Libmeldy je 3×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine. U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 30×10^6 CD34⁺ stanica/kg.

Maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji treba primijeniti mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika (vidjeti dio 4.4 i dio 6.6).

Dodatne informacije o dozi potrebno je potražiti u popratnom listu s informacijama o seriji (LIS).

Mobilizacija i afereza periferne krvi

Autologne CD34⁺ stanice izoliraju se iz mobilizirane periferne krvi. Postupak (postupci) afereze bit će proveden(i) nakon mobilizacije periferne krvi.

Za proizvodnju lijeka Libmeldy bolesnik mora biti u mogućnosti donirati najmanje 8×10^6 CD34⁺ stanica/kg, s obzirom da je optimalni raspon između $20\text{--}30 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg. Minimalna količina CD34⁺ stanica može se postići primjenom jednog ili više ciklusa afereze.

Ako se nakon proizvodnje lijeka ne postigne minimalna doza lijeka Libmeldy od 3×10^6 CD34⁺ stanica/kg, bolesnik može biti podvrgnut dodatnom protokolu mobilizacije s jednim ili više ciklusa afereze kako bi se dobilo više stanica za dodatnu proizvodnju (vidjeti *Mobilizacija i afereza* u dijelu 5.1).

Potrebno je i rezervno prikupljanje HSPC-a koje sadrži najmanje 2×10^6 CD34⁺ stanica/kg za upotrebu kao liječenje za hitno ublažavanje simptoma ako je kvaliteta lijeka Libmeldy kompromitirana nakon započinjanja mijeloablativnog kondicioniranja, a prije infuzije lijeka Libmeldy, u slučaju neuspjeha primarnog usadivanja ili produžene aplazije koštane srži nakon liječenja lijekom Libmeldy (vidjeti dio 4.4).

Te se stanice moraju prikupiti od bolesnika i kriokonzervirati prije mijeloablativnog kondicioniranja, u skladu sa standardnim postupcima ustanove. Rezervne stanice mogu se sakupiti putem afereze mobilizirane periferne krvi ili žetve koštane srži.

Mobilizacija periferne krvi

Bolesnici se moraju podvrgnuti mobilizaciji HSPC-a faktorom stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) s pleriksafom ili bez njega, nakon čega slijedi afereza kako bi se dobile matične CD34⁺ stanice za proizvodnju lijeka (vidjeti dio 5.1 za opis režima mobilizacije koji se primjenjuje u kliničkim ispitivanjima).

Kondicioniranje prije terapije

Prije početka mijeloablativnog kondicioniranja liječnik mora provjeriti je li primjena autologne HSPC genske terapije klinički prikladna za bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prije infuzije lijeka Libmeldy potrebno je mijeloablativno kondicioniranje kako bi se potaknulo učinkovito usađivanje genetski modificiranih autolognih CD34⁺ stanica (vidjeti dio 5.1 za opis mijeloablativnog režima koji se primjenjuje u kliničkim ispitivanjima).

Preporučeni lijek za kondicioniranje je busulfan.

Mijeloablativno kondicioniranje ne smije početi sve dok cjelokupni komplet infuzijskih vrećica koje sadrže dozu lijeka Libmeldy nije dostavljen i pohranjen u kvalificiranom centru za liječenje, a dostupnost rezervnih prikupljenih stanica potvrđena.

Istodobno s režimom kondicioniranja, a prije liječenja lijekom Libmeldy, preporučuje se da bolesnici prime profilaksu za venookluzivnu bolest i povezane komplikacije ozljede endotela, odnosno trombotičku mikroangiopatiju povezanu s transplantacijom ili atipični hemolitičko-uremijski sindrom, u skladu s nacionalnim smjernicama.

Ovisno o primijenjenom režimu mijeloablativnog kondicioniranja, također je potrebno razmotriti profilaksu protiv napadaja. Fenitoin se ne preporučuje jer može povećati klirens busulfana.

Potrebno je razmotriti profilaktičku i empirijsku primjenu antiinfektiva (bakterijskih, gljivičnih, virusnih) za prevenciju infekcija i njihovo liječenje, posebno tijekom neutropeničnog razdoblja nakon kondicioniranja. Preporučuje se rutinsko praćenje najčešćih virusa koji su skloni ponovnoj aktivaciji, u skladu s nacionalnim smjernicama. Tijekom hospitalizacije nužno je primijeniti mjere suzbijanja infekcije i postupke izolacije u skladu s nacionalnim standardima.

Premedikacija

Preporučuje se da se premedikacija intravenskim klorfeniraminom (0,25 mg/kg, maksimalna doza od 10 mg) ili ekvivalentnim lijekom daje 15 – 30 minuta prije infuzije lijeka Libmeldy kako bi se smanjila mogućnost reakcije na infuziju.

Posebne populacije

Starije osobe

Libmeldy nije ispitivan u bolesnika u dobi od > 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Libmeldy nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnike je potrebno procijeniti u pogledu oštećenja funkcije bubrega kako bi se sa sigurnošću utvrdilo da je primjena autologne HSPC genske terapije primjerena. Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Libmeldy nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike je potrebno procijeniti u pogledu oštećenja funkcije jetre kako bi se sa sigurnošću utvrdilo da je primjena autologne HSPC genske terapije prikladna. Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Libmeldy nisu još utvrđene u bolesnika s kasnojuvenilnim oblikom bolesti (odnosno, s tipičnom pojavom simptoma nakon dobi od 7 godina). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Libmeldy je namijenjen samo za intravensku infuziju.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske stanice. Zdravstveni radnici trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i zaštite za oči) kako bi se izbjegao potencijalni prijenos zaraznih bolesti pri rukovanju lijekom.

Za upute o pripremi, slučajnom izlaganju i zbrinjavanju lijeka Libmeldy vidjeti dio 6.6.

Priprema za infuziju

Prije primjene mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim informacijama o bolesniku koje su navedene na infuzijskim vrećicama lijeka Libmeldy i priloženoj dokumentaciji. Ukupni broj infuzijskih vrećica koji je potrebno primijeniti također mora biti potvrđen specifičnim informacijama o bolesniku na listu s informacijama o seriji (LIS) (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je uskladiti vrijeme odmrzavanja i infuzije lijeka Libmeldy. Vrijeme početka infuzije potrebno je unaprijed potvrditi i prilagoditi odmrzavanju tako da lijek Libmeldy bude dostupan za infuziju kad bolesnik bude spreman. Kako bi se očuvala vijabilnost lijeka, preporučuje se da se Libmeldy primijeni odmah čim se završi odmrzavanje. Primjena se mora dovršiti u roku od 2 sata od trenutka odmrzavanja.

Primjena

Primijenite lijek kao intravensku infuziju putem središnjeg venskog katetera. Kada je potrebno više vrećica lijeka Libmeldy, smije se infundirati samo jednu vrećicu lijeka na sat. Svaku vrećicu treba infundirati brzinom koja ne premašuje 5 ml/kg/h, u roku od otprilike 30 minuta. Preporučeni komplet za primjenu sastoji se od kompleta za transfuziju krvi opremljenog filtrom od 200 µm (vidjeti dio 6.6).

Detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje je potrebno poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja i zbrinjavanju lijeka Libmeldy vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodno liječenje genskom terapijom hematopoetskim matičnim stanicama.

Moraju se uzeti u obzir kontraindikacije za lijekove za mobilizaciju i mijeloablativne lijekove.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi u pogledu sljedivosti lijekova za naprednu terapiju temeljenu na stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Libmeldy je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i ni pod kojim uvjetima ne smije se davati drugim bolesnicima. Lijek Libmeldy ne smije se primijeniti ako informacije na naljepnici lijeka i listu s informacijama o seriji (LIS) ne odgovaraju identitetu bolesnika.

Brzo progresivna faza bolesti

Liječenje lijekom Libmeldy potrebno je provesti prije nego što bolest uđe u brzo progresivnu fazu. Nužno je da liječnik na početku procijeni ispunjavanje uvjeta za liječenje lijekom Libmeldy na temelju cjelovitog neurološkog pregleda, procjene motoričke funkcije i neurokognitivne procjene, primjereno dobi bolesnika.

Prije početka stanične žetve liječnik treba sa sigurnošću utvrditi da se stanje bolesnika nije klinički pogoršalo. Nakon toga, prije početka kondicioniranja liječnik treba potvrditi da je primjena autologne HSPC genske terapije i dalje klinički prikladna za bolesnika te da je liječenje lijekom Libmeldy i dalje indicirano.

Lijekovi za mobilizaciju i mijeloablativno kondicioniranje

Moraju se uzeti u obzir upozorenja i mjere opreza za lijekove za mobilizaciju i mijeloablativno kondicioniranje.

Komplikacije povezane sa središnjim venskim kateterom (engl. *central venous catheter*, CVC), uključujući infekcije i tromboze

U kliničkim ispitivanjima zabilježene su infekcije povezane s upotrebom CVC-a, a postoji i rizik od tromboze povezane s CVC-om. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih infekcija i događaja povezanih s kateterom.

Prijenos uzročnika infekcije

Iako se lijeku Libmeldy ispituje sterilnost i prisutnost mikoplazmi, postoji rizik od prijenosa uzročnika infekcije. Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju lijek Libmeldy moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i prema potrebi liječiti ih na odgovarajući način.

Interferencija s virološkim testiranjem

Zbog ograničenog broja i kratkih sekvenci identičnih genetskih informacija između lentivirusnog vektora koji se koristi za proizvodnju lijeka Libmeldy i HIV-a, neki testovi za otkrivanje nukleinske kiseline (engl. *nucleic acid test*, NAT) virusa HIV-a mogu dati lažno pozitivan rezultat. Stoga se u bolesnika koji su primili Libmeldy ne bi smio provoditi probir na HIV infekciju s pomoću testa na bazi PCR-a.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici na terapiji lijekom Libmeldy ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju. Te informacije navedene su u kartici s upozorenjima za bolesnika, koja se mora dati bolesniku nakon liječenja.

Preosjetljivost i reakcije povezane s infuzijom

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu, mogu biti uzrokovane dimetilsulfoksidom (DMSO) u lijeku Libmeldy. Bolesnike koji prethodno nisu bili izloženi DMSO-u treba pažljivo promatrati. Vitalne znakove (krvni tlak, srčana frekvencija i zasićenje kisikom) i pojavu bilo kojeg simptoma treba nadzirati prije početka infuzije, otprilike svakih deset minuta tijekom infuzije i svaki sat, tijekom 3 sata nakon infuzije.

Kada je potrebno više vrećica lijeka Libmeldy, prije infuzije treba sa sigurnošću utvrditi da je volumen lijeka za infuziju kompatibilan s preporučenim limitom za DMSO, odnosno ukupni volumen primijenjenog DMSO-a mora ostati < 1 % od procijenjenog volumena plazme bolesnika. Maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji će se primijeniti stoga mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika (vidjeti dio 6.6).

Također, kada je potrebno više vrećica lijeka Libmeldy, smije se infundirati samo jednu vrećicu lijeka na sat.

Neuspjeh usađivanja

U kliničkim ispitivanjima ni u jednog bolesnika nije došlo do neuspjeha usađivanja koštane srži, mjereno brojem neutrofila u perifernoj krvi. Neuspjeh usađivanja neutrofila kratkoročan je, ali potencijalno važan rizik, a definira se kao neuspjeh da se postigne apsolutni broj neutrofila (ABN) > 500 stanica/ μ l, povezan s nedostatkom dokaza o oporavku koštane srži (odnosno, hipocelularne srži) do 60. dana nakon infuzije lijeka Libmeldy. U slučaju neuspjeha usađivanja, netransducirane rezervne matične stanice treba infundirati u skladu s nacionalnim standardima (vidjeti dio 4.2).

Dugotrajna citopenija

Bolesnici mogu pokazivati teške citopenije, uključujući tešku neutropeniju [koja se definira kao apsolutni broj neutrofila (ABN) < 500 stanica / μ l] i dugotrajnu trombocitopeniju nekoliko tjedana nakon mijeloablativnog kondicioniranja i infuzije lijeka Libmeldy. U kliničkim ispitivanjima, hematološki oporavak nakon kondicioniranja busulfanom bio je obično uočen četiri do pet tjedana od dana infuzije lijeka Libmeldy. U kliničkom ispitivanju s kriokonzerviranom (komercijalnom) formulacijom, do usađivanja neutrofila došlo je nakon medijana (minimalno, maksimalno) od 36,5 (31 – 40) dana nakon genske terapije. Stoga u bolesnika treba pratiti eventualne znakove i simptome citopenije tijekom najmanje 6 tjedana nakon infuzije.

Crvene krvne stanice treba nadzirati prema medicinskoj prosudbi dok se ne postigne usađivanje tih stanica i oporavak. Suportivnu transfuziju crvenih krvnih stanica i trombocita treba dati u skladu s medicinskom prosudbom i institucijskom praksom. Kad god se pojave klinički simptomi koji upućuju na anemiju, treba odmah razmotriti određivanje broja krvnih stanica i druga odgovarajuća ispitivanja. Ako citopenija potraje dulje od šest do sedam tjedana unatoč primjeni lijekova koji mobiliziraju granulocite, treba infundirati netransducirane rezervne matične stanice. Ako citopenija potraje unatoč infuziji netransduciranih rezervnih matičnih stanica, treba razmotriti druge načine liječenja.

Odgođeno usađivanje trombocita

Usađivanje trombocita definira se kao prvi od 3 uzastopna dana s vrijednostima trombocita $\geq 20 \times 10^9/l$ dobivenima u različite dane nakon infuzije lijeka Libmeldy, bez primjenjivanja transfuzije trombocita 7 dana neposredno prije i tijekom razdoblja evaluacije (do 60 dana nakon genske terapije). Tijekom kliničkog razvoja, 4/35 bolesnika (11,4 %) prijavilo je odgođeno usađivanje trombocita (medijan: 73,5 dana, raspon 65 – 109 dana), što nije bilo u korelaciji s povećanom učestalošću krvarenja. Kao dio standarda njege/profilakse, svi bolesnici u integriranom sigurnosnom skupu (N = 29) dobili su transfuzijsku potporu trombocitima. Broj trombocita treba nadzirati prema medicinskoj prosudbi dok se ne postigne usađivanje tih stanica i oporavak. Suportivnu transfuziju trombocita treba dati u skladu s medicinskom prosudbom i institucijskom praksom.

Metabolička acidoza

Prije liječenja lijekom Libmeldy treba procijeniti prisutnost bubrežne tubularne acidoze, kao i rizike kondicionirajućeg lijeka te rizike postupka genske terapije, koji mogu pridonijeti razvoju metaboličke acidoze. Acidobazni status treba pratiti tijekom cijelog kondicioniranja i sve dok bolesnik više ne bude pod metaboličkim stresom. Liječnik treba razmotriti nadomjestak natrijeva bikarbonata i bilo koje drugo potrebno liječenje te treba nastojati otkloniti sve istodobne nuspojave koje mogu pridonijeti metaboličkoj acidozi.

Praćenje štitnjače

Tijekom kliničkih ispitivanja u nekih su bolesnika zabilježeni prolazni porasti razine stimulirajućeg hormona štitnjače (engl. *thyroid stimulating hormone*, TSH), slobodnog hormona T4 (FT4; tiroksin) i slobodnog hormona T3 (FT3; trijodtironin). S obzirom na to da bi poremećaji štitnjače mogli biti prikriveni kritičnom bolešću ili izazvani istodobnom primjenom lijekova, prije liječenja lijekom Libmeldy treba procijeniti funkciju i strukturu štitnjače bolesnika. Funkciju i strukturu štitnjače također treba pratiti kratkoročno nakon liječenja, a prema potrebi i nakon toga.

Rizik od insercijske onkogeneze

Postoji teoretski rizik od leukemije ili limfoma nakon liječenja lijekom Libmeldy. Ako se u bilo kojeg bolesnika koji je primio Libmeldy otkrije leukemija ili limfom, treba prikupiti uzorke krvi za analizu mjesta integracije.

Anti-ARSA antitijela

Tijekom kliničkog razvoja zabilježena su anti-ARSA antitijela (engl. *anti-ARSA antibodies*, AAA) u 5 bolesnika. Titri su uglavnom bili niski i nestali su spontano ili nakon liječenja rituksimabom (vidjeti dio 4.8). Nisu primijećeni utjecaji na kliničku djelotvornost ili sigurnosne ishode.

Praćenje AAA preporučuje se prije liječenja, između 1 i 2 mjeseca nakon genske terapije, a zatim 6 mjeseci, 1 godinu, 3 godine, 5 godina, 7 godina, 9 godina, 12 godina, 15 godina nakon liječenja. U slučaju nastupa bolesti ili znatnog napredovanja bolesti, preporučuje se dodatno praćenje AAA.

Serološko ispitivanje

Libmeldy nije ispitivan u bolesnika s virusima HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV, HCV ili infekcijom mikoplazmom.

Sve bolesnike potrebno je testirati na HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mikoplazmu prije mobilizacije kako bi se osiguralo prihvaćanje izvora staničnog materijala za proizvodnju lijeka Libmeldy.

Uporaba antiretrovirusnih lijekova

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove barem mjesec dana prije mobilizacije do barem 7 dana nakon infuzije lijeka Libmeldy (vidjeti dio 4.5). Ako su bolesniku potrebni antiretrovirusni lijekovi nakon izlaganja HIV-u/HTLV-u, početak liječenja lijekom Libmeldy potrebno je odgoditi sve dok se ne provede HIV/HTLV Western Blot test i test količine virusa šest mjeseci nakon izlaganja.

Nakon primjene lijeka Libmeldy

Nakon infuzije potrebno je slijediti standardne postupke za obradu bolesnika nakon HSPC transplantacije.

Imunoglobulin G mora se održavati iznad 5 g/l kako bi se spriječile potencijalne kasne infekcije (koje se javljaju više od 100 dana nakon terapije) povezane s teškom hipogamaglobulinemijom, koja je posljedica afereze i kondicioniranja.

Sve krvne pripravke potrebne u prva 3 mjeseca nakon infuzije lijeka Libmeldy treba ozračiti.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti uključeni u program dugoročnog praćenja kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Libmeldy.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 35 – 560 mg natrija po dozi, što odgovara količini od 2 do 28 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Priroda lijeka Libmeldy takva je da se ne očekuju farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima.

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove barem mjesec dana prije mobilizacije do barem 7 dana nakon infuzije lijeka Libmeldy (vidjeti dio 4.4).

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Libmeldy nije ispitana. Kao mjera opreza, cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se najmanje 6 tjedana prije početka mijeloablativnog kondicioniranja, tijekom liječenja lijekom Libmeldy i do hematološkog oporavka nakon liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Budući da Libmeldy nije namijenjen za primjenu u odraslih, nisu dostupni podaci o primjeni u ljudi tijekom trudnoće ili dojenja ni ispitivanja reprodukcije na životinjama.

U pogledu plodnosti, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za mijeloablativno kondicioniranje.

Valja napomenuti da liječnik treba obavijestiti bolesnikove roditelje / pružatelje skrbi o mogućnostima kriokonzervacije matičnih stanica spermatogonija ili tkiva jajnika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Libmeldy procijenjena je u 35 bolesnika s MLD-om.

Medijan trajanja praćenja u integriranom skupu podataka o sigurnosti, koji je obuhvaćao 29 bolesnika liječenih svježom (ispitivanom) formulacijom, bio je 4,51 godina (raspon: od 0,64 do 8,85 godina). Tri su bolesnika umrla, a ukupno 26 bolesnika ostalo je u fazi praćenja.

Medijan trajanja praćenja u 6 bolesnika liječenih kriokonzerviranom (komercijalnom) formulacijom bio je 0,87 godina (raspon: od 0,0 do 1,47 godina). Svi su oni ostali u fazi praćenja (vidjeti dio 5.1). S obzirom na malobrojnu populaciju bolesnika, nuspojave u tablici u nastavku ne pružaju cjelovitu sliku o prirodi i učestalosti tih događaja.

Liječenju lijekom Libmeldy prethode medicinske intervencije, odnosno prikupljanje hematopoetskih matičnih stanica putem mobilizacije periferne krvi G-CSF-om s pleriksaforom ili bez njega, nakon čega slijedi afereza i mijeloablativno kondicioniranje (po mogućnosti uz upotrebu busulfana), koji nose vlastiti rizik. Pri procjeni sigurnosti liječenja lijekom Libmeldy, uz rizike povezane s genskom terapijom, moraju se uzeti u obzir sigurnosni profil i informacije o lijekovima korištenima za mobilizaciju periferne krvi i mijeloablativno kondicioniranje.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tablica 1. Nuspojave koje se pripisuju lijeku Libmeldy

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji imunološkog sustava	pozitivan test na antitijela (anti-ARSA antitijela)	

Tablica 2. Nuspojave koje se potencijalno pripisuju mijeloablativnom kondicioniranju*

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		citomegalovirusna viremija, upala pluća, stafilokokna infekcija, infekcija mokraćnog sustava, virusna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, neutropenija	anemija, trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	metabolička acidoza	preopterećenje tekućinom
Psihijatrijski poremećaji		nesanica

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		epistaksa, orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis, povraćanje	ascites, proljev, gastrointestinalno krvarenje, mučnina
Poremećaji jetre i žuči	hepatomegalija, venookluzivna bolest jetre	hipertransaminazemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		eksfolijacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oligurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	zatajenje jajnika	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija
Pretrage		povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, pozitivan test na aspergillus

* Na temelju 29 bolesnika koji su bili podvrgnuti mijeloablativnom kondicioniranju busulfanom u integriranom skupu podataka.

Opis odabranih nuspojava

Prisutnost anti-ARSA antitijela

Pet od 35 bolesnika bilo je pozitivno na testu na anti-ARSA antitijela (AAA) u različitim vremenskim točkama nakon liječenja, a istraživač je prijavio događaj „Test na antitijela pozitivan / Prisutnost antitijela na arilsulfatazu A”.

Titri antitijela bili su općenito niski i povukli su se spontano ili nakon kratkog ciklusa liječenja rituksimabom.

Ni u jednog bolesnika s pozitivnim rezultatima AAA testa nisu primijećeni negativni učinci u pogledu ARSA aktivnosti nakon liječenja u staničnim subpopulacijama periferne krvi ili koštane srži ni u pogledu ARSA aktivnosti unutar cerebrospinalne tekućine.

Bolesnike koji se liječe lijekom Libmeldy potrebno je redovito nadzirati u pogledu AAA (vidjeti dio 4.4).

Mobilizacija i afereza periferne krvi

Tijekom kliničkih ispitivanja, prikupljanje hematopoetskih matičnih stanica bilo je provedeno žetvom koštane srži (engl. *bone marrow*, BM) ili mobilizacijom periferne krvi. Sigurnosni profil žetve koštane srži i mobilizacije/afereze bio je u skladu s poznatom sigurnošću i podnošljivošću obaju postupaka te sa sažetkom opisa svojstava lijeka mobilizacijskih lijekova (G-CSF i pleriksafor).

Nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji koji se mogu pripisati žetvi koštane srži u okviru raspona prikupljenih količina koštane srži (medijan volumena bio je 35,5 ml/kg; raspon: 15,1 – 56,4 ml/kg). U integriranom sigurnosnom skupu (n = 29) jedan je bolesnik imao bolove u kostima, što je kvalificirano kao štetan događaj 2. stupnja i smatralo se povezanim s postupkom žetve koštane srži, ali nepovezano s prikupljenim volumenom.

Nije zabilježen nijedan ozbiljan štetan događaj koji bi se mogao pripisati mobilizaciji i aferezi, a nijedan bolesnik koji je bio podvrgnut mobilizaciji nije u fazi prije liječenja doživio nijedan štetni događaj koji bi se mogao pripisati mobilizirajućim lijekovima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci o predoziranju lijekom Libmeldy iz kliničkih ispitivanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali hematološki lijekovi, ATK oznaka: A16AB21.

Mehanizam djelovanja

Libmeldy je *ex vivo* genetički modificirana genska terapija autolognim CD34⁺ hematopoetskim matičnim stanicama i progenitornim stanicama (HSPC). Autologne CD34⁺ HSPC stanice prikupljaju se iz mobilizirane periferne krvi i transduciraju se lentivirusnim vektorom (ARSA LVV), koji umeće jednu ili više kopija komplementarne deoksiribonukleinske kiseline (cDNA) ljudske ARSA u genom stanice, tako da genetski modificirane stanice postaju sposobne za ekspresiju funkcionalnog enzima ARSA. Kada se daju bolesniku nakon primjene mijeloablativnog režima kondicioniranja, genetski modificirane stanice se usađuju i sposobne su za repopulaciju hematopoetskog odjeljka. Subpopulacija infundiranih stanica HSPC i/ili njihovo mijeloično potomstvo može migrirati kroz krvno-moždanu barijeru do mozga i usađivati se kao rezidentne mikroglije središnjeg živčanog sustava i perivaskularni makrofagi središnjeg živčanog sustava te kao endoneuralni makrofagi u perifernom živčanom sustavu. Te genetski modificirane stanice mogu proizvesti i izlučiti funkcionalni enzim ARSA, koji okolne stanice mogu preuzeti, što je proces poznat kao unakrsna korekcija, te upotrijebiti za razgradnju ili sprečavanje nakupljanja štetnih sulfatida.

Nakon uspješnog i stabilnog usađivanja u bolesnika, očekuje se da će učinci lijeka biti trajni.

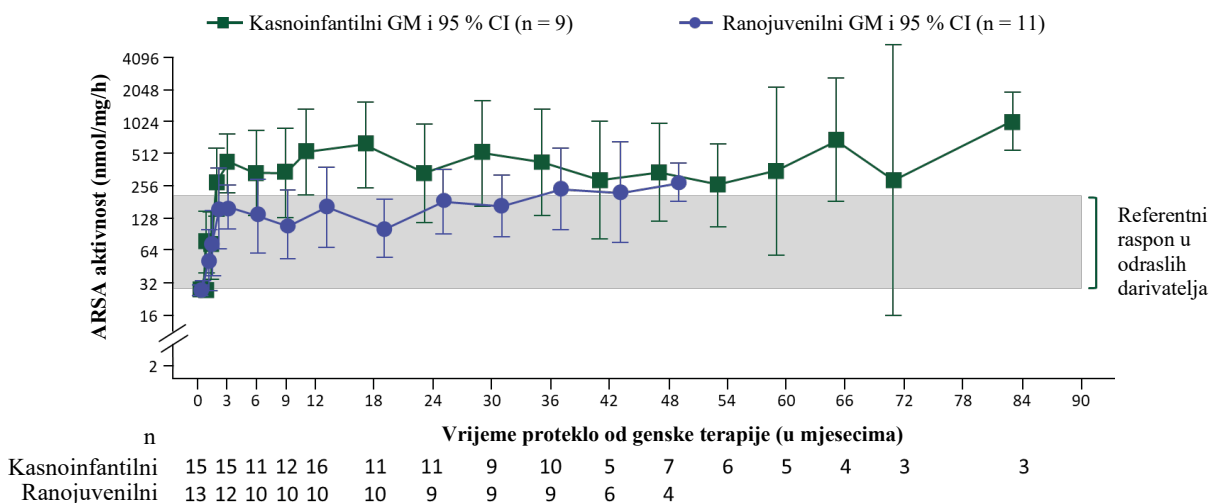
Farmakodinamički učinci

Trajno i stabilno periferno usađivanje genetski modificiranih stanica primijećeno je od jednog mjeseca nakon primjene lijeka Libmeldy u svih bolesnika koje se moglo procijeniti. Stalan broj vektorskih kopija također je primijećen u CD34⁺ stanicama izoliranim iz koštane srži tijekom razdoblja praćenja. Ti biološki nalazi pokazuju održano višelinijnsko usađivanje genetski korigiranih stanica, što je nužno za potporu dugoročnoj proizvodnji enzima ARSA i rezultirajuću dugoročnu kliničku korist.

Jednu godinu nakon liječenja, udio kolonija izvedenih iz koštane srži koje sadrže genom LVV (% LV⁺) u ukupnoj liječenoj populaciji iznosio je 54,8 % (raspon: od 20,0 % do 100%, [n = 23]). Udio kolonija izvedenih iz koštane srži koje sadrže genom LVV (% LV⁺) u 5. godini iznosio je 45,0 % (raspon: od 18,8 % do 90,6 % [n = 6, 4 kasnoinfantilni i 2 ranojuvenilni]), što upućuje na stabilno usađivanje u liječenoj populaciji tijekom vremena.

Rekonstitucija ARSA aktivnosti u hematopoetskom sustavu primijećena je u svih liječenih bolesnika s MLD-om, uz progresivnu rekonstituciju razina enzima ARSA u mononuklearnim stanicama periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cell*, PBMC), koje su dosegle vrijednosti unutar normalnog referentnog raspona do 3 mjeseca nakon liječenja i ostale stabilne unutar normalnog raspona ili iznad njega tijekom cijelog trajanja praćenja (vidjeti sliku 1.).

Slika 1. ARSA aktivnost u PBMC-ima tijekom vremena (geometrijska srednja vrijednost i 95 % CI), prema podvrsti bolesti (integrirani skup djelotvornosti; n = 29)



Napomena: Vrijednosti < LLQ su uračunane u LLQ. LLQ je 25,79 nmol/mg/h. GM i 95 % CI prikazani su tamo gdje postoje najmanje tri bolesnika s podacima koji ne nedostaju. ARSA: arilsulfataza A; CI: interval pouzdanosti; GM: geometrijska srednja vrijednost; LLQ: donja granica kvantifikacije; PBMC: mononuklearne stanice periferne krvi.

ARSA aktivnost također je izmjerena u cerebrospinalnom likvoru (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) kao surogat odjeljak metaboličke korekcije u mozgu. ARSA aktivnost u CSF-u prešla je od one koja se ne može otkriti na početnoj razini do one koja se može otkriti u svih bolesnika u kojih se može procijeniti do 6. mjeseca nakon liječenja i dosegla razine referentnog raspona jednu godinu nakon liječenja. Nakon toga, središnja rekonstitucija ARSA enzimske aktivnosti ostala je stabilna u okviru referentnog raspona.

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost temeljila se na integriranoj analizi rezultata 29 bolesnika s ranim nastupom MLD-a liječenih lijekom Libmeldy pripremljenim u obliku svježe (ne kriokonzervirane) formulacije. Ti su rezultati generirani u dvadeset (20) bolesnika liječenih u registracijskom ispitivanju (ispitivanje 201222 – otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti s jednom skupinom) s medijanom trajanja praćenja nakon liječenja od 4,0 godine (raspon: od 0,6 do 7,5 godina) i u devet (9) bolesnika liječenih u kontekstu triju programa proširenog pristupa s medijanom praćenja od 1,5 godine (raspon: od 0,99 godina do 2,72 godina).

Uz to, u nastavku su sažeti početni rezultati za devet bolesnika liječenih u kasnijem ispitivanju s komercijalnom (kriokonzerviranom) formulacijom lijeka Libmeldy (Ispitivanje 205756).

Spektar bolesti MLD može se pojaviti u raznim kliničkim oblicima, prvenstveno ovisno o dobi u vrijeme nastupa prvih simptoma bolesti. U klinički razvoj lijeka Libmeldy bili su uključeni predsptomatski kasnoinfantilni (engl. *late infantile*, LI) ili ranojuvenilni (engl. *early juvenile*, EJ) bolesnici s MLD-om te ranosptomatski EJ bolesnici s MLD-om s bialeličnim mutacijama u genu ARSA koje dovode do smanjenja ARSA enzimske aktivnosti. „Bialelične mutacije koje dovode do smanjenja ARSA enzimske aktivnosti” odnose se na mutacije koje dovode do djelomičnog ili potpunog poremećaja ARSA enzimske aktivnosti i rezultiraju akumulacijom sulfatida. Te bialelične mutacije isključuju uobičajene neutralne mutacije opisane u vezi s alelima pseudodeficijencije ARSA.

Karakteristike bolesnika i bolesti

Oblici MLD-a (varijante) definirani su na temelju prisutnosti sljedećih kriterija tijekom kliničkog razvoja:

- kasnoinfantilni (LI): dob pri nastupu simptoma u starije braće i sestara ≤ 30 mjeseci i/ili 2 nulta (0) mutirana ARSA alela i/ili periferna neuropatija u ispitivanju elektroneurografije (ENG);
- ranojuvenilni (EJ): dob pri nastupu simptoma (u bolesnika ili u starijeg brata ili sestre) između 30 mjeseci i prije 7 godina, i/ili 1 nulti (0) i 1 rezidualni (R) mutirani ARSA alel i/ili periferna neuropatija u ispitivanju ENG.

U gornjoj definiciji, nulti (0) ili rezidualni (R) aleli odnose se na poznate ili nove mutacije.

Simptomatski status bolesnika definiran je kako slijedi:

- predsimptomatski: u vrijeme uključivanja u klinička ispitivanja, LI ili EJ bolesnici bili su bez neurološkog oštećenja (simptomi povezani s bolešću), sa znakovima ili bez znakova bolesti koji se otkrivaju instrumentalnim evaluacijama, odnosno elektroneurografskim ispitivanjem (ENG) i magnetskom rezonancijom (MR) mozga.

Na temelju analize osnovnih karakteristika predsimptomatskih LI i EJ bolesnika liječenih tijekom programa kliničkog razvoja, definicija predsimptomatskog statusa je dodatno pročišćena kako bi se korist od liječenja uvećala do najveće moguće mjere.

Uzimajući u obzir rezultate te analize, liječenje predsimptomatskog bolesnika lijekom Libmeldy potrebno je razmotriti:

- za bolesnika s LI oblikom bolesti, ako nema kašnjenja u postizanju neovisnog stajanja ili kašnjenja u postizanju samostalnog hodanja, povezanog s abnormalnim znakovima pri neurološkoj evaluaciji;
- za bolesnika s EJ oblikom bolesti, ako nema neuroloških znakova ili simptoma bolesti koji rezultiraju kognitivnim, motoričkim ili funkcionalnim oštećenjem ili regresijom ponašanja (potkrijepljeno neurološkim pregledom, evaluacijom grube motoričke funkcije i/ili neuropsihološkim testovima primjerenima dobi);

- ranosimptomatski: u vrijeme uključivanja u klinička ispitivanja, ranosimptomatski EJ bolesnici ispunjavali su sljedeća dva kriterija: kvocijent inteligencije (IQ) ≥ 70 i sposobnost samostalnog hodanja ≥ 10 koraka.

Na temelju analize klinički relevantnih koristi za motoričke i kognitivne funkcije, djelotvornost je dokazana samo u bolesnika liječenih prije početka kognitivnog pogoršanja u vrijeme kada su još uvijek mogli samostalno hodati.

Uzimajući u obzir te rezultate, potrebno je razmotriti liječenje lijekom Libmeldy u bolesnika s ranosimptomatskim EJ oblikom bolesti:

- ako je taj bolesnik sposoban samostalno hodati, što znači da je GMFC-MLD rezultat bolesnika ≤ 1 ; i
- ako kognitivna funkcija bolesnika nije počela opadati, što znači da je IQ bolesnika ≥ 85 .

U vrijeme uključivanja u klinička ispitivanja, od 29 bolesnika s ranim nastupom MLD-a, 20 ih je bilo predsimptomatskih, a 9 ranosimptomatskih, 16 je imalo dijagnozu LI MLD, a 13 dijagnozu EJ MLD. Svi LI bolesnici u ispitivanju i neki EJ bolesnici identificirani su nakon što su stariji brat ili sestra razvili simptome i dobili dijagnozu MLD-a, što je potaknulo ispitivanje u drugih članova obitelji.

Tablica 3. Sažetak demografskih karakteristika prema simptomatskom statusu u vrijeme genske terapije i prema podvrsti bolesti (integrirani skup djelotvornosti)

	Predsimptomatski bolesnici		Ranosimptomatski bolesnici	
	Kasnoinfantilna podskupina (N = 15)	Ranojuvenilna podskupina (N = 5)	Kasnoinfantilna podskupina (N = 1)	Ranojuvenilna podskupina (N = 8)
Spol, n (%)				
Ženski	5 (33)	2 (40)	1 (100)	5 (63)
Muški	10 (67)	3 (60)	0	3 (38)
Dob u vrijeme genske terapije, u mjesecima				
Medijan	13,1	48,9	23,3	77,9
Min.	7,6	11,4	23,3	38,8
Maks.	17,8	66,8	23,3	139,9

Mobilizacija i afereza

Tijekom kliničkog razvoja, u svih (deset) bolesnika za koje je donesena odluka da se upotrijebi mobilizirana periferna krv kao izvorni materijal - a ne da se provede žetva koštane srži - primijenjen je G-CSF (10 – 12,5 µg/kg/dan) za mobilizaciju CD34⁺ stanica prije postupka afereze. Počevši od 3. dana primjene G-CSF-a, dodatni mobilizacijski lijek, pleriksafor, davao se jednom dnevno (0,24 mg/kg, supkutano) ako je to bilo klinički indicirano ovisno o broju bijelih krvnih stanica i CD34⁺ stanica u perifernoj krvi bolesnika. Afereza je izvedena čim je broj CD34⁺ stanica dosegao odgovarajuću razinu, u skladu sa standardnim postupcima.

Ako ciljni broj prikupljenih CD34⁺ stanica za proizvodnju lijeka Libmeldy i za osiguravanje rezervne transplantacije nije postignut jednom aferezom, izveden je još jedan postupak. Za sve bolesnike prikupljen je minimalni broj CD34⁺ stanica za proizvodnju lijeka Libmeldy (8 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg) u jednom ciklusu mobilizacije te jednom ili dva postupka afereze.

Kondicioniranje prije liječenja

Svi su bolesnici prije liječenja lijekom Libmeldy primali sistemsko kondicioniranje busulfanom.

Trinaest bolesnika (45 %) liječeno je režimom submijeloablativnog kondicioniranja (SMAC), definiranog kao ciljna kumulativna vrijednost za AUC od 67 200 µg*h/l. Šesnaest bolesnika (55 %) liječeno je režimom mijeloablativnog kondicioniranja (MAC), definiranog kao ciljna kumulativna vrijednost AUC od 85 000 µg*h/l.

Za režim kondicioniranja SMAC, bolesnici su primili ukupno 14 doza busulfana (u skladu s tjelesnom težinom bolesnika), u obliku 2-satne i.v. infuzije davane svakih 6 sati od dana -4 do dana -1. Razine busulfana u plazmi praćene su serijskim farmakokinetičkim uzorkovanjem i prilagođavane s pomoću ciljne vrijednosti AUC za dozu od 4800 µg*h/l (raspon: od 4200 do 5600 µg*h/l), što odgovara očekivanoj ukupnoj kumulativnoj vrijednosti AUC od 67 200 µg*h/l (raspon: od 58 800 do 78 400 µg*h/l). Prosječna, kumulativna vrijednost AUC u bolesnika koji su primili SMAC režim bila je viša od očekivanog, ali je ostala u ciljnom rasponu (geometrijska srednja vrijednost od 71 923,53 [95 % CI: (68 751,04; 75 242,41)]).

Za MAC režim kondicioniranja, bolesnici su primali doziranje busulfana na temelju tjelesne površine u skladu s dobi bolesnika (80 mg/m²/doza ako je ≤ 1 godine; 120 mg/m²/doza ako je > 1 godine) za ukupno 4 doze, primijenjene u obliku 3-satne i.v. infuzije svakih 20 do 24 sata od dana -4 do dana -1.

Razine busulfana u plazmi praćene su serijskim farmakokinetičkim uzorkovanjem i prilagođavane s pomoću ciljne ukupne kumulativne vrijednosti AUC od 85 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (raspon: od 76 500 do 93 500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$).

Analize podskupina prema režimu kondicioniranja, odnosno usporedba podskupina bolesnika u kojih je primijenjen režim MAC u odnosu na one u kojih je primijenjen SMAC, nisu pokazale zamjetne razlike u razini usađivanja transduciranih stanica ni u aktivnosti enzima ARSA (u ukupnim PBMC-ima i mononuklearnim stanicama izvedenim iz koštane srži). Štoviše, pokazalo se da su sigurnosni profili obaju režima usporedivi.

Stoga odluku o primjeni režima MAC ili SMAC za kondicioniranje prije lijećenja donosi liječnik po vlastitu nahođenju, uzimajući u obzir kliničke karakteristike bolesnika kao što su, ali ne ograničavajući se na, dob, funkcija jetre, prijevremeno rođenje i trombofilija.

Tijekom kliničkog razvoja, institucijska praksa zahtijevala je profilaksu venookluzivne bolesti i povezanih komplikacija ozljede endotela primjenom ursodeoksikolne kiseline ili defibrotida.

Primjena lijeka Libmeldy

Svim bolesnicima ($N = 29$) primijenjen je lijek sa srednjom vrijednošću (minimalno, maksimalno) doze stanica od $10,81 \times 10^6$ (4,2; 25,9) $\text{CD}34^+$ stanica/kg u obliku intravenske infuzije.

Integrirani rezultati djelotvornosti ($N = 29$)

Koprimarne mjere ishoda djelotvornosti bile su:

- mjerilo grube motoričke funkcije (engl. *gross motor function measure*, GMFM): poboljšanje od $> 10\%$ ukupnog GMFM rezultata u liječenih bolesnika u usporedbi s GMFM rezultatima u dobno usklađenoj, neliječenoj povijesnoj kontrolnoj MLD populaciji (odnosno, ispitivanje TIGET prirodnog tijeka bolesti [NHx]), procijenjeno u 2. godini nakon lijećenja (vidjeti tablicu 4.); i
- ARSA aktivnost: značajan (≥ 2 SD) porast rezidualne ARSA aktivnosti u usporedbi s vrijednostima prije lijećenja, izmjerene u mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) u 2. godini nakon lijećenja (vidjeti: Farmakodinamički učinci, slika 1. i tablica 5.).

Bolesnici s ranim nastupom MLD-a lijećeni prije nastupa očitih simptoma pokazali su normalan motorički razvoj, stabilizaciju ili usporavanje brzine napredovanja motoričke disfunkcije, izmjereno na temelju ukupnog rezultata GMFM-a (%) (vidjeti tablicu 4.).

Primjenom modela ANCOVA prilagođenog dobi za procjenu GMFM-a i lijećenje, srednja vrijednost razlike između liječenih predsimptomatskih LI bolesnika i dobno usklađenih neliječenih LI bolesnika iz ispitivanja NHx iznosila je 71,0 % u 2. godini i 79,8 % u 3. godini. Slično tome, srednja vrijednost razlike između liječenih predsimptomatskih EJ bolesnika i dobno usklađenih neliječenih EJ bolesnika bila je 52,4 % u 2. godini i 74,9 % u 3. godini. Te razlike u lijećenju bile su statistički značajne ($p \leq 0,008$) u korist lijeka Libmeldy.

Iako nije statistički značajna, uočena je i jasna razlika u ukupnom rezultatu GMFM-a između liječenih ranosimptomatskih EJ bolesnika i dobno usklađenih neliječenih EJ bolesnika (28,7 % u 2. godini; $p = 0,350$ i 43,9 % u 3. godini; $p = 0,054$).

Tablica 4. Ukupni rezultat GMFM -a (%) u 2. i 3. godini u predsimpltomatskih i ranosimpltomatskih bolesnika (kasnoinfantilne i ranojuvenilne podskupine) u usporedbi s dobno usklađenim podacima iz ispitivanja o prirodnom tijeku bolesti (integrirani skup djelotvornosti).

	Prilagođena srednja vrijednost ukupnog rezultata GMFM-a		Srednja vrijednost razlike u ukupnom rezultatu GMFM-a između liječenih bolesnika i dobno usklađenih neliječenih bolesnika s prirodnim tijekom	
	Liječeni bolesnici	Neliječeni bolesnici s prirodnim tijekom		
Predsimpltomatski bolesnici	Kasnoinfantilni			
	2. godina*	79,5 % (n = 10)	8,4 % (n = 8)	71,0 % (95 % CI: 60,4 – 81,7); p < 0,001
	3. godina	82,6 % (n = 9)	2,8 % (n = 9)	79,8 % (95 % CI: 66,2 – 93,3); p < 0,001
	Ranojuvenilni			
	2. godina*	96,7 % (n = 4)	44,3 % (n = 8)	52,4 % (95 % CI: 25,1 – 79,6); p = 0,008
	3. godina	93,2 % (n = 4)	18,2 % (n = 9)	74,9 % (95 % CI: 50,8 – 99,1); p < 0,001
Ranosimpltomatski bolesnici	Ranojuvenilni			
	2. godina*	60,7 % (n = 6)	31,9 % (n = 10)	28,7 % (95 % CI: -14,1 – 71,5); p = 0,350
	3. godina	59,8 % (n = 6)	15,9 % (n = 10)	43,9 % (95 % CI: 9,2 – 78,5); p = 0,054

* Mjerilo grube motoričke funkcije dvije godine nakon liječenja bilo je koprimaryna mjera ishoda registracijskog kliničkog ispitivanja. Napomena: prilagodba analize kovarijance za liječenje i dob. P-vrijednosti su iz dvostranog testiranja hipoteze razlike od 5 %, pri čemu razlika od 10 % predstavlja nultu hipotezu. CI: interval pouzdanosti; EJ: ranojuvenilno; GMFM: mjerilo grube motoričke funkcije; LI: kasnoinfantilno; MLD: metakromatska leukodistrofija.

Pogoršanje grube motoričke funkcije procijenjivano je od trenutka nastupa bolesti u EJ bolesnika koji su bili ranosimpltomatski u vrijeme genske terapije. Do četiri godine od nastupa bolesti, procijenjeni udio bolesnika koji su preživjeli te zadržali lokomociju i sposobnost sjedenja bez potpore (GMFC-MLD razina 5 ili viša) iznosio je 62,5 % u liječenoj skupini u usporedbi s 26,3 % u neliječenoj skupini, što predstavlja odgodu napredovanja bolesti nakon liječenja lijekom Libmeldy.

Statistički značajan porast aktivnosti ARSA u PBMC-ima također je primijećen u 2. godini nakon liječenja u usporedbi s početnom vrijednošću prije liječenja u predsimpltomatskih bolesnika (povećanje 20,0 puta; p < 0,001) i u ranosimpltomatskih bolesnika (povećanje 4,2 puta; p = 0,004) (vidjeti tablicu 5.).

Tablica 5. Aktivnost ARSA izmjerena u PBMC-ima (geometrijska sredina) na početku i u 2. godini nakon liječenja u predsimptomatskih i ranosimptomatskih bolesnika (integrirani skup djelotvornosti).

	Geometrijska srednja vrijednost (% CVb) aktivnosti ARSA u PBMC-ima		(Više)struko povećanje od početka do 2. godine*
	Početna vrijednost	2. godina	
Predsimptomatski	26,923 (16,72) (n = 19)	339,736 (270,85) (n = 14)	20,0 (95 % CI: 9,0; 44,0) p < 0,001
Ranosimptomatski	26,025 (2,72) (n = 9)	134,056 (55,94) (n = 6)	4,2 (95 % CI: 1,6; 11,2) p = 0,004

* Omjer prilagođenih srednjih vrijednosti iz mješovitog modela ponovljenih mjerenja podataka na logaritamskoj skali, prilagođavanje za posjet, početno stanje, početno stanje prema interakciji posjeta, podvrsta bolesti i podvrsta bolesti prema interakciji posjeta

Sekundarna mjera ishoda djelotvornosti integrirane analize djelotvornosti bio je rezultat mjerenja kvocijenta inteligencije iznad 55 nakon liječenja lijekom Libmeldy, tj. praga umjerene mentalne retardacije (DSM-IV), s pomoću neuropsiholoških testova. Mjere kvocijenta inteligencije / razvojnog kvocijenta (IQ/DQ), odnosno kognitivne i jezične sposobnosti, dopunjuju rezultate GMFM-a i pružaju dodatne dokaze da se visoka razina usađivanja i enzimske rekonstitucije prenose u relevantne učinke liječenja u ključnim simptomatskim domenama u bolesnika s MLD-om.

U LI podskupini (svi osim jednog predsimptomatski u vrijeme liječenja), 12 od 15 procijenjenih bolesnika imalo je prilično konstantan IQ/DQ, u normalnom rasponu (IQ/DQ rezultat 100 +/- SD od 15) tijekom cijelog razdoblja praćenja. Svi osim dva od tih bolesnika (jedan predsimptomatski, jedan ranosimptomatski) ostali su iznad praga teškog mentalnog invaliditeta (IQ/DQ > 55) u kronološkim dobima u kojima je svih 14 neliječenih NHx bolesnika s neuropsihološkim procjenama pokazivalo znakove ozbiljnih oštećenja kognitivnih sposobnosti (odnosno, IQ/DQ ispod 55 i blizu 0).

Od 10 preživjelih EJ bolesnika, sva 4 predsimptomatska bolesnika te 4 od 6 ranosimptomatskih bolesnika pokazala su normalan IQ/DQ tijekom praćenja. Suprotno tome, 11 od 12 NHx bolesnika s neuropsihološkim procjenama pokazivalo je znakove ozbiljnog kognitivnog oštećenja tijekom cijelog razdoblja praćenja.

U vrijeme integrirane analize podataka, odnosno u medijanu vremena praćenja od 3,035 godina nakon liječenja (raspon od 0,99 do 7,51), nijedan od 16 bolesnika u liječenoj LI podskupini, svi osim jednoga predsimptomatski u vrijeme liječenja, nije umro (ukupno preživljenje 100 %). Četiri predsimptomatska LI bolesnika bila su živa 6 ili više godina nakon liječenja, a dva predsimptomatska LI bolesnika bila su živa 7 ili više godina nakon liječenja. Za usporedbu, 12 od 19 (63,2 %) neliječenih LI bolesnika u NHx ispitivanju umrlo je do vremena analize.

Usporedivo ukupno preživljenje zabilježeno je u liječenim i neliječenim EJ skupinama s medijanom vremena praćenja od 3,49 godina nakon liječenja (raspon od 0,64 do 6,55). Jedan od pet (20 %) EJ bolesnika liječenih u predsimptomatskoj fazi umro je zbog cerebralnog ishemijskog infarkta, koji se ne smatra povezanim s lijekom Libmeldy. Zabilježena su dva smrtna ishoda među osam (25,0 %) EJ bolesnika liječenih u ranosimptomatskoj fazi, oba zbog progresije bolesti, što se također nije smatralo povezanim s liječenjem lijekom Libmeldy. Slično tomu, 3 od 12 (25 %) neliječenih EJ bolesnika u NHx ispitivanju umrlo je do vremena analize.

Analizom osjetljivosti provedenom kako bi se utvrdili klinički čimbenici koji su mogli utjecati na razinu koristi od liječenja lijekom Libmeldy i optimizirati preporučenu primjenu liječenja, utvrđena su četiri neuspjeha u liječenju:

- jedan LI bolesnik imao je nastup simptoma povezanih s bolešću u vremenu između probira i primjene lijeka Libmeldy te je smatran simptomatskim u vrijeme liječenja. Napredak tog bolesnika nakon liječenja bio je usporediv s neliječenim NHx bolesnicima u pogledu kognitivne funkcije i motoričkog razvoja;

- tri ranosimptomatska EJ bolesnika liječena lijekom Libmeldy pokazala su pogoršanje motoričkih i kognitivnih funkcija usporedivo s pogoršanjem opaženim u neliječenih NHx bolesnika, a napredovanje bolesti dovelo je do smrti u dvoje od njih. Dva od ta tri bolesnika imala su IQ < 85 (82 i 58) u vrijeme liječenja. Dva od ta tri bolesnika pokazala su pogoršanje u vremenu između probira i početnih procjena (početak režima kondicioniranja).

Ispitivanje 205756 (kriokonzervirana komercijalna formulacija)

Ispitivanje 205756 je otvoreno ispitivanje s jednom skupinom za procjenu kriokonzervirane (komercijalne) formulacije lijeka Libmeldy u liječenju preasimptomatskih kasnoinfantilnih te preasimptomatskih i ranosimptomatskih ranou juvenilnih bolesnika s MLD-om. Raspon doza stanica korišten u prvih devet bolesnika u ispitivanju 205756 ($10,45 - 30,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) približan je rasponu korištenom u bolesnika liječenih svježom (ispitivanom) formulacijom lijeka ($4,2 - 25,9 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg).

U vrijeme stvaranja skupa podataka, liječeno je šest bolesnika (tri LI, tri EJ), svi preasimptomatski u vrijeme liječenja, s medijanom praćenja nakon liječenja od 0,87 godina (raspon: od 0,0 do 1,47 godina). Preliminarni podaci o djelotvornosti pokazuju razine usađivanja, broj vektorskih kopija, ARSA aktivnost u PBMC-ima i CSF-u u različitim vremenskim točkama nakon genske terapije u rasponu opaženom u integriranoj analizi podataka bolesnika liječenih svježom formulacijom lijeka Libmeldy.

Preliminarni sigurnosni podaci pokazuju da se lijek Libmeldy dobro podnosi. Sigurnosni profil zabilježen u ovom ispitivanju s kriokonzerviranom formulacijom u skladu je s profilom utvrđenim u bolesnika liječenih svježom formulacijom u pogledu prirode, vremena nastupa i učestalosti prijavljenih štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Libmeldy je proučavan u dojenčadi i djece u dobnom rasponu između 7,6 mjeseci i 11,6 godina. Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Libmeldy u kasnojuvenilnoj podskupini pedijatrijske populacije s metakromatskom leukodistrofijom (odnosno u bolesnika s MLD-om u dobi između 7 godina i manje od 17 godina u vrijeme nastupa bolesti) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Libmeldy je lijek za gensku terapiju koji se sastoji od autolognih stanica koje su genetski modificirane *ex vivo*. Priroda lijeka Libmeldy takva je da nisu primjenjiva uobičajena ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, metabolizma i eliminacije. Unatoč tome, proučavana je biodistribucija lijeka Libmeldy te je demonstrirana distribucija u hematopoetska tkiva i ciljne organe bolesti (uključujući mozak).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog prirode lijeka Libmeldy, standardna toksikološka procjena nije bila primjenjiva i nisu provedena konvencionalna ispitivanja mutagenosti, karcinogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Farmakologija, toksikologija i genotoksičnost lijeka Libmeldy procijenjene su *in vitro* i *in vivo*. Analiza mjesta integracije (engl. *integration site analysis*, ISA) mišjih Lin- stanica koštane srži i ljudskih CD34⁺ stanica transduciranih ARSA LVV-om provedena je prije i nakon transplantacije u miševe i nije pokazala obogaćivanje za umetanje u gene povezane s rakom niti blizu njih, niti klonalnu dominaciju. Prototipni lentivirusni vektor povezan s ARSA LVV-om nije inducirao *in vitro* transformaciju ni održani rast transduciranih Lin- stanica koštane srži divljeg tipa miša zbog insercijske transformacije. Lin- stanice koštane srži Cdkn2a^{-/-} miševa, soja sklonog karcinomu izazvanom gama-retrovirusnom insercijskom mutagenozom, transducirane istim prototipom lentivirusnog vektora nisu pokazale genotoksični potencijal kada su transplantirane u divlji tip miševa. Studije toksičnosti i onkogeneze (tumorigenosti) provedene su na mišjem modelu MLD-a. Nisu opaženi dokazi o toksičnosti zbog prekomjerne ekspresije ARSA te nije zabilježen abnormalan ili

zloćudan rast transplantiranih stanica ni hematopoetskih tumora povezanih s integracijom ARSA LVV-a. Prekomjerna ekspresija ARSA u ljudskih HSPC-a i u ARSA Tg miševa nije narušila aktivaciju drugih sulfataza ovisnih o aktivatoru sulfataze SUMF-1, nije utjecala na sposobnosti proliferacije i diferencijacije transduciranih stanica te nije inducirala toksičnost ni funkcionalno oštećenje u ARSA Tg miševa.

Dodatna ispitivanja na ljudskim CD34⁺ stanicama transduciranima s pomoću ARSA LVV-a i primijenjenima na imunodeficijentne, mijeloablirane miševe nisu pokazala toksičnost, mobilizaciju vektora ni transdukciju „bystander” (promatračkih) muških spolnih žlijezda.

Molekularno praćenje nije otkrilo lentivirus sposoban za replikaciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dimetilsulfoksid

Natrijev klorid

Ljudski albumin

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

6 mjeseci

Nakon odmrzavanja: najviše 2 sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Infuzijske vrećice držite u metalnim kazetama.

Libmeldy se mora čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika (< -130 °C), a kako bi se osiguralo da će se bolesniku primijeniti vijabilne stanice, mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Infuzijske vrećice od 50 ml od etilenvinilacetata (EVA) s dva dostupna „spike” priključka, pakirane u EVA omot-vrećicu u metalnoj kazeti.

Libmeldy se iz proizvodnog pogona dostavlja u skladišnu jedinicu centra za liječenje u kriogenom spremniku koji može sadržavati više metalnih kazeta namijenjenih za istog bolesnika. Svaka metalna kazeta sadrži jednu infuzijsku vrećicu lijeka Libmeldy.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

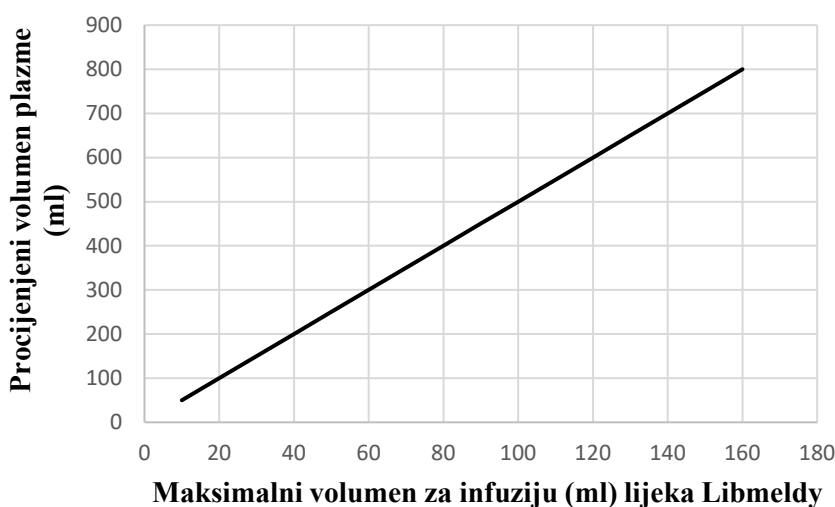
- Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Libmeldy moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi se izbjegao potencijalni prijenos zaraznih bolesti.

- Libmeldy mora uvijek biti na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, sve dok se sadržaj vrećice ne odmrzne za infuziju.

Definicija doze koja se primjenjuje

- Uzimajući u obzir informacije o doziranju iz dijela 4.2, dozu koju je potrebno infundirati i broj infuzijskih vrećica koje je potrebno upotrijebiti treba odrediti na temelju ukupnog broja isporučениh stanica CD34^{+} naznačenih u listu s informacijama o seriji (odnosno „isporučena doza”, izračunana na temelju tjelesne težine bolesnika u vrijeme žetve stanica). Prilikom određivanja doze lijeka Libmeldy koja se primjenjuje treba uzeti u obzir i tjelesnu težinu bolesnika u vrijeme liječenja te činjenicu da svaku korištenu vrećicu treba primijeniti u cijelosti.
- Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika. Kada je doza lijeka Libmeldy za infuziju veća od jedne vrećice, prije infuzije potrebno je sa sigurnošću utvrditi da je volumen lijeka za infuziju kompatibilan s preporučenim ograničenjem za DMSO, odnosno ukupni volumen primijenjenog DMSO-a mora ostati $< 1\%$ procijenjenog volumena plazme bolesnika. Stoga, maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji će se primijeniti mora ostati $< 20\%$ procijenjenog volumena plazme bolesnika.
- Grafikon u nastavku daje se kao referenca kako bi se odredio maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji se bolesniku može infundirati na temelju procijenjenog volumena plazme.

Slika 2. Smjernice o sigurnosnom ograničenju za DMSO: maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji će se primijeniti mora ostati $< 20\%$ procijenjenog volumena plazme bolesnika.



Priprema prije primjene

- Bolesnik može imati više infuzijskih vrećica. Svaka infuzijska vrećica dostavlja se u omot-vrećici koja se nalazi u metalnoj kazeti.
- Infuzijske vrećice u omot-vrećici moraju se držati unutar metalne kazete u plinovitoj fazi tekućeg dušika na $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ dok ne budu spremne za odmrzavanje i primjenu putem infuzije.
- Prebrojte sve infuzijske vrećice i na temelju priloženog Lista s informacijama o seriji potvrdite da je svaka infuzijska vrećica unutar roka valjanosti.
- Sterilna otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml ($0,9\%$) za injekcije mora biti na raspolaganju za punjenje cjevčica prije infuzije i za ispiranje infuzijske vrećice i cjevčica nakon infuzije.

Provjera prije odmrzavanja

- Nemojte vaditi metalnu kazetu iz kriogenog spremnika ni odmrzavati Libmeldy dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Potrebno je uskladiti vrijeme odmrzavanja infuzijskih vrećica koje sadrže Libmeldy i vrijeme infuzije. Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i prilagodite vrijeme početka odmrzavanja kako bi lijek bio dostupan za infuziju kada bolesnik bude spreman.
- Otvorite metalnu kazetu i prije odmrzavanja pregledajte omot-vrećicu i infuzijsku vrećicu kako biste bili sigurni da nema oštećenja. Ako je infuzijska vrećica oštećena, postupite u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla i odmah se obratite kompaniji Orchard Therapeutics.
- Prije odmrzavanja lijeka Libmeldy mora se provjeriti podudara li se identitet bolesnika s jedinstvenim informacijama o bolesniku koje su navedene na naljepnicama pakiranja i u priloženom Listu s informacijama o seriji. Libmeldy je namijenjen isključivo autolognoj upotrebi. Nemojte odmrzavati ni infundirati lijek Libmeldy ako se jedinstvene informacije o bolesniku na naljepnici infuzijske vrećice ne podudaraju s predviđenim bolesnikom.

Odmrzavanje

- Nakon pažljivog vađenja iz metalne kazete odmrznite infuzijsku vrećicu u njezinoj zapečaćenoj omot-vrećici na 37 °C u uređaju za kontrolirano odmrzavanje sve dok u infuzijskoj vrećici više nema vidljivog leda.
- Nakon završetka odmrzavanja vrećicu treba odmah izvaditi iz uređaja za odmrzavanje.
- Omot-vrećicu treba pažljivo otvoriti kako bi se izvadila infuzijska vrećica koju je do infuzije potrebno držati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).
- Lagano masirajte infuzijsku vrećicu kako biste resuspendirali stanice. Sadržaj infuzijske vrećice treba pregledati kako bi se uočili eventualno preostali vidljivi stanični agregati. Male nakupine staničnog materijala treba raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Nemojte tresti vrećicu.
- Infuzijsku vrećicu ne smije se prati, centrifugirati, uzimati uzorke i/ili resuspendirati u novim medijima prije infuzije.
- Libmeldy se ne smije ozračivati jer ozračivanje može dovesti do inaktivacije proizvoda.
- Ako je za dozu liječenja bolesnika predviđeno više infuzijskih vrećica, sljedeću vrećicu smije se odmrznuti tek nakon što je sadržaj prethodne vrećice u potpunosti infundiran.

Primjena

- Libmeldy je potrebno primijeniti u obliku intravenske infuzije putem središnjeg venskog katetera, prema standardnim postupcima za lijekove za staničnu terapiju na tom mjestu primjene.
- Preporučeni komplet za primjenu sastoji se od kompleta za transfuziju krvi opremljenog filtrom od 200 µm.
- Svaku vrećicu potrebno je infundirati putem gravitacije u roku od 2 sata nakon odmrzavanja, uključujući svaki prekid tijekom infuzije, kako bi se očuvala maksimalna vijabilnost lijeka.
- Maksimalna brzina infuzije je 5 ml/kg/h, a sadržaj svake vrećice treba infundirati u roku od otprilike 30 minuta.
- Kada je potrebno više vrećica lijeka Libmeldy, smije se infundirati samo jednu vrećicu lijeka na sat.
- Bolesnike koji prethodno nisu bili izloženi DMSO-u treba pažljivo promatrati. Vitalne znakove (krvni tlak, srčana frekvencija i zasićenje kisikom) i pojavu bilo kojeg simptoma treba nadzirati do 3 sata nakon infuzije.
- Na kraju infuzije isperite sav preostali Libmeldy u infuzijskoj vrećici i sve povezane cjevčice otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije kako biste osigurali da se bolesniku infundira što više stanica. Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotečajnog izlaganja

- U slučaju nehotečajnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Libmeldy moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

- S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Libmeldy (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1493/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Libmeldy u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora s nadležnim državnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik programa edukacije i kontrolirane distribucije.

Cilj je programa edukacije i kontrolirane distribucije pružiti informacije o sigurnoj primjeni lijeka Libmeldy.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da u svakoj državi članici u kojoj se Libmeldy stavlja u promet svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima/njegovateljima za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i/ili primati lijek Libmeldy bude omogućen pristup / da dobiju sljedeći edukacijski paket:

- edukacijski materijal za liječnike
- paket s informacijama za bolesnike.

Edukacijski materijal za liječnike mora sadržavati sljedeće:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- vodič za zdravstvene radnike
- vodič za rukovanje i način primjene.

• Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- upozorenje da postoji teoretska mogućnost da liječenje lijekom Libmeldy može biti povezano s rizikom od insercijske mutageneze, koja potencijalno može dovesti do razvoja maligne bolesti. Sve je bolesnike potrebno pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi onkogene transformacije, leukemije ili limfoma te ih se mora savjetovati o simptomima i znakovima leukemije ili limfoma i upozoriti da zatraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojavi neki od simptoma
- upozorenje o odgođenom usađivanju trombocita i smjernice za njegovo liječenje
- upozorenje o pojavi anti-ARSA antitijela i smjernice za njihovo liječenje
- upozorenje o potencijalnom riziku od neuspjeha usađivanja i potrebi nadziranja bolesnika
- informacije o ispitivanju LongTERM-MLD i što će njime biti obuhvaćeno
- preporuku o važnim pitanjima u vezi s lijekom Libmeldy o kojima treba razgovarati s bolesnicima i/ili njegovateljima, a to su:
 - potencijalni rizici liječenja lijekom Libmeldy
 - znakovi bilo koje maligne bolesti, kao što je leukemija/limfom, te mjere koje treba poduzeti
 - sadržaj vodiča za bolesnika i roditelja/njegovatelja

- potreba da se kartica s upozorenjima za bolesnika nosi sa sobom i da se pokaže svakom zdravstvenom radniku
- važnost redovitog nadziranja i dugoročnog praćenja
- podatke o kontaktima za prijavljivanje svih sumnji na nuspojave i broj pojedinačne serije lijeka koji se može naći na kartici s upozorenjima za bolesnika.

• **Vodič za rukovanje i način primjene za zdravstvene radnike** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- smjernice da se Libmeldy mora davati u kvalificiranom centru za liječenje s iskustvom u transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (HSCT)
- upute o mjerama opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom Libmeldy ili njegove primjene
- upute za primanje i pohranu lijeka Libmeldy
- upute za provjeru lijeka Libmeldy prije primjene
- upute za odmrzavanje lijeka Libmeldy
- podatke o kontaktima za prijavljivanje svih sumnji na nuspojave i broj pojedinačne serije lijeka koji se može naći na kartici s upozorenjima za bolesnika.

Paket s informacijama za bolesnika mora sadržavati sljedeće:

- uputu o lijeku
- vodič za bolesnika i roditelja/njegovatelja
- karticu s upozorenjima za bolesnika.

• **Vodič za bolesnika i roditelja/njegovatelja** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- upozorenje da je bolesnika potrebno nadzirati kako bi se uočili simptomi leukemije ili limfoma i da se u slučaju bilo kakvih simptoma potrebno odmah javiti liječniku specijalistu jer postoji mali rizik da bolesnik razvije leukemiju ili limfom. Liječnik specijalist provjerit će bolesnikovu krv s obzirom na bilo kakve znakove leukemije ili limfoma tijekom rutinskih godišnjih pregleda, koji će se nastaviti i nakon liječenja
- smjernice o potrebi da bolesnici ili njihov roditelj/njegovatelj sa sobom nose karticu s upozorenjima za bolesnika kako bi obavijestili bilo kojeg liječnika da je dijete liječeno lijekom Libmeldy
- smjernice o važnosti redovitog praćenja i potrebi da se svi simptomi ili nedoumice prijave liječniku specijalistu koji liječi dijete
- informacije o ispitivanju LongTERM-MLD i svrsi ispitivanja
- podatke o kontaktima za prijavljivanje bilo kakvih nuspojava ili simptoma bolesnika i objašnjenje što znači lijek pod dodatnim praćenjem (▼).
- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - izjavu da je bolesnik liječen lijekom Libmeldy, s brojem serije lijeka i datumom liječenja kako bi se osigurala sljedivost u skladu sa Smjernicama o praćenju sigurnosti i djelotvornosti te upravljanju rizikom kod lijekova za naprednu terapiju (EMA/149995/2008)
 - podatke za kontakt s nadležnim liječnikom
 - informacije o mogućnosti lažno pozitivnih rezultata određenih komercijalnih HIV testova zbog primjene lijeka Libmeldy
 - izjavu da je bolesnik liječen genskom terapijom i da ne smije donirati krv, organe, tkiva ili stanice
 - pojedinosti o prijavljivanju nuspojava i podatak da je Libmeldy lijek pod dodatnim praćenjem (▼)
 - podatke za kontakt gdje zdravstveni radnik može dobiti dodatne informacije.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurat će da se u svakoj državi članici u kojoj se Libmeldy stavlja u promet primjenjuje sustav za kontrolu njegove distribucije iznad razine kontrole osigurane

rutinskim mjerama minimizacije rizika. Sljedeći zahtjevi moraju biti ispunjeni prije nego što se lijek propiše, proizvede, izda i upotrebljava:

Libmeldy će biti dostupan samo u centrima za liječenje koje je ovlastio nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako bi se osigurala sljedivost stanica bolesnika i proizvedenog lijeka između bolnice u kojoj se liječi i mjesta proizvodnje. Odabir centara za liječenje provest će se u suradnji s nacionalnim tijelima nadležnim za zdravstvo kako je to prikladno. Zdravstveni radnici bit će osposobljeni u pogledu edukacijskog materijala za liječnike kao dio postupka kvalifikacije centra.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
U cilju dodatne karakterizacije dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka Libmeldy u djece s kasnoinfantilnim ili ranojuvenilnim oblicima MLD-a, nositelj odobrenja za stavljanje u promet provest će i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja na temelju podataka iz registra, u skladu s dogovorenim protokolom.	U skladu s RMP-om podnose se privremena izvješća Konačno izvješće o ispitivanju: ožujka 2046.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

METALNA KAZETA

1. NAZIV LIJEKA

Libmeldy 2 – 10×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
atidarsagen autotemcel

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Obogaćena populacija autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (engl. *haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji eksprimira gen ljudske arilsulfataze A (ARSA). Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dimetilsulfoksid, ljudski albumin i natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

10 – 20 ml

Vidjeti List s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i CD34⁺ stanica po vrećici za ovog bolesnika.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

Rok valjanosti nakon odmrzavanja: 2 sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Skladištiti i transportirati zamrznuto (< -130 °C). Infuzijsku vrećicu čuvati u metalnoj kazeti do odmrzavanja i primjene. Omot-vrećicu otvoriti tek nakon odmrzavanja. Jednom odmrznuto ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1493/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vrećice:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

OMOT-VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Libmeldy 2 – 10×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
atidarsagen autotemcel

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Obogaćena populacija autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (engl. *haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji eksprimira gen ljudske arilsulfataze A (ARSA). Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dimetilsulfoksid, ljudski albumin i natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

10 – 20 ml

Vidjeti List s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i CD34⁺ stanica po vrećici za ovog bolesnika.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

Rok valjanosti nakon odmrzavanja: 2 sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Skladištiti i transportirati zamrznuto (< -130 °C). Infuzijsku vrećicu čuvati u metalnoj kazeti do odmrzavanja i primjene. Omot-vrećicu otvoriti tek nakon odmrzavanja. Jednom odmrznuto ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1493/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vrećice:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
INFUZIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Libmeldy 2 – 10×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
atidarsagen autotemcel
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID vrećice:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 – 20 ml disperzije stanica po vrećici.

Vidjeti List s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i $CD34^+$ stanica po vrećici za ovog bolesnika.

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA LISTU S INFORMACIJAMA O SERIJI
PRILOŽENOM SVAKOJ POŠILJCI ZA POJEDINOG BOLESNIKA**

1. NAZIV LIJEKA

Libmeldy 2 – 10×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Obogaćena populacija autolognih CD34⁺ stanica koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (engl. *haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji eksprimira gen ljudske arilsulfataze A (ARSA).

3. SADRŽAJ PREMA TEŽINI, VOLUMENU ILI JEDINICI TE DOZA LIJEKA

INFORMACIJE O ISPORUČENOJ SERIJI (SERIJAMA)

U pošiljku je (su) uključena(e) sljedeća(e) serija(e):

Broj serije	ID vrećice	Volumen disperzije za infuziju (ml)	Jačina (x 10 ⁶ stanica/ml)	Ukupno CD34 ⁺ stanica (x 10 ⁶)	Rok valjanosti (DD-MMM-GGGG)

Ukupan broj vrećica:

Ukupan broj CD34⁺ stanica (x 10⁶):

Isporučena doza (izračunana na temelju tjelesne težine bolesnika u vrijeme žetve stanica) je:
_____ × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg.

Minimalna preporučena doza lijeka Libmeldy za primjenu je 3×10^6 CD34⁺ stanica/kg.
U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 30×10^6 CD34⁺ stanica/kg.

Dozu koja se infundira liječnik treba odrediti na temelju ukupnog broja isporučenih CD34⁺ stanica, tjelesne težine bolesnika u vrijeme liječenja i činjenice da je svaku korištenu vrećicu potrebno u cijelosti primijeniti.

Kada je potrebno više vrećica lijeka Libmeldy, prije infuzije treba sa sigurnošću utvrditi da je volumen lijeka za infuziju kompatibilan s preporučenim **limitom za DMSO**, odnosno ukupni volumen primijenjenog DMSO-a mora ostati < 1 % od procijenjenog volumena plazme bolesnika. Maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji će se primijeniti stoga mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika.

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu lijeku.

5. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

SAČUVAJTE OVAJ DOKUMENT I IMAJTE GA SPREMNOG TIJEKOM PRIPREME ZA PRIMJENU LIJEKA LIBMELDY

Samo za autolognu primjenu.

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

UPUTE ZA ČUVANJE I UPOTREBU

Skladištiti i transportirati zamrznuto (< -130 °C). Infuzijsku vrećicu čuvati u metalnoj kazeti do odmrzavanja i primjene. Omot-vrećicu otvoriti tek nakon odmrzavanja. Jednom odmrznuto ne ponovno zamrzavati.

Rok valjanosti: 6 mjeseci pri < -130 °C. Rok valjanosti nakon odmrzavanja: 2 sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).

7. DATUM ISTEKA ROKA VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE SPECIFIČNE ZA SERIJU

Informacije su prikazane gore u tablici u dijelu 3.

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SEC:

Ime:

Prezime:

Datum rođenja bolesnika:

Težina pri prvom prikupljanju (kg):

DIN:

COI ID:

Informacije koje se odnose na broj serije i ID vrećice prikazane su gore u tablici u dijelu 3.

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,

1043 AP Amsterdam,
Nizozemska

11. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1493/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili njegovatelja

Libmeldy 2 – 10×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju atidarsagen autotemcel

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojave u Vašeg djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri svojeg djeteta.
- Liječnik ili medicinska sestra Vašeg djeteta dat će Vam karticu s upozorenjima za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.
- Uvijek pokažite karticu s upozorenjima za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri prilikom pregleda ili ako Vaše dijete ode u bolnicu
- Ako u svojeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, obavijestite njegova liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Libmeldy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne primati Libmeldy
3. Kako se Libmeldy daje
4. Moguće nuspojave
 - Nuspojave kondicionirajućeg lijeka
 - Nuspojave lijeka Libmeldy
5. Kako čuvati Libmeldy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Libmeldy i za što se koristi

Što je Libmeldy

Libmeldy je vrsta lijeka koja se naziva **genska terapija**. Napravljen je posebno za Vaše dijete od krvnih stanica Vašeg djeteta.

Za što se Libmeldy koristi

Libmeldy se upotrebljava za liječenje ozbiljnog stanja koje se naziva metakromatska leukodistrofija (MLD):

- u djece s „kasnoinfantilnim” ili „ranojuvenilnim” oblicima bolesti u kojih se još nisu razvili nikakvi znakovi ni simptomi;
- u djece s „ranojuvenilnim” oblikom bolesti u kojih su se počeli razvijati simptomi, ali čiji se simptomi još uvijek ne pogoršavaju brzo.

Osobe s MLD-om imaju grešku u genu za stvaranje enzima koji se naziva arilsulfataza A (ARSA). To dovodi do nakupljanja tvari koje se nazivaju *sulfatidi* u mozgu i živčanom sustavu, što uzrokuje oštećenje živčanog sustava i progresivan gubitak tjelesnih vještina, a kasnije i mentalnih sposobnosti, što u konačnici dovodi do smrti.

Kako djeluje Libmeldy?

Stanice koje se nazivaju *matične stanice* prikupljaju se iz krvi Vašeg djeteta. Zatim se modificiraju u laboratoriju kako bi se umetnuo radni gen za stvaranje enzima ARSA. Kad Vaše dijete dobije lijek Libmeldy, koji se sastoji od tih modificiranih stanica, stanice će početi stvarati enzim ARSA za razgradnju sulfatida u živčanim stanicama i drugim stanicama djetetova tijela. Očekuje se da će ovo usporiti napredovanje bolesti i poboljšati kvalitetu života Vašeg djeteta.

Libmeldy se daje ukapavanjem (*infuzijom*) u venu (*intravenski*). Za više informacija o tome što se događa prije i tijekom liječenja pogledajte dio 3. *Kako se Libmeldy pripravlja i daje*.

Ako imate pitanja o tome kako Libmeldy djeluje ili zašto je ovaj lijek propisan Vašem djetetu, obratite se djetetovu liječniku.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne primati Libmeldy

Vašem se djetetu ne smije davati Libmeldy:

- ako je Vaše dijete alergično na bilo koji od sastojaka lijeka (navedeni u dijelu 6.). Ako mislite da je Vaše dijete alergično, zatražite savjet liječnika;
- ako je Vaše dijete prethodno primalo gensku terapiju od svojih matičnih krvnih stanica;
- ako je Vaše dijete alergično na bilo koji sastojak lijekova koje će primiti prije liječenja lijekom Libmeldy ili ako liječnik misli da će dijete od njih dobiti neprihvatljive nuspojave (pogledajte dio 3.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije nego što Vaše dijete primi lijek Libmeldy.

- Informacije o lijekovima temeljenima na stanicama, kao što je Libmeldy, moraju se čuvati 30 godina u bolnici. Informacije koje se čuvaju o Vašem djetetu sadržavat će njegovo ime i serijski broj lijeka Libmeldy koji je primilo.
- Libmeldy je napravljen od matičnih stanica Vašeg djeteta i smije se davati samo Vašem djetetu.

Prije liječenja lijekom Libmeldy

- Evaluacija Vašeg djeteta koju će liječnik provesti kako bi potvrdio da ima MLD te procjena simptoma i učinaka njegove bolesti provest će se prije donošenja odluke o primjeni lijeka Libmeldy. Vaše dijete možda neće pokazivati nikakve fizičke znakove bolesti u vrijeme inicijalne evaluacije.
Ako je MLD Vašeg djeteta napredovao i pogoršao se prije početka liječenja, liječnik može utvrditi da je njegova bolest dosegla „brzo progresivnu fazu”. Ako se to dogodi, Vaše dijete možda neće imati koristi od liječenja, a njegov liječnik može odlučiti da mu se ne daje Libmeldy.
- Vaše dijete može dobiti lijekove poznate kao **mobilizacijski lijek i kondicionirajući lijek** (pogledajte dijelove 3. i 4. za više informacija o tim lijekovima, uključujući moguće nuspojave).
- Središnji venski kateteri su tanke, savitljive cjevčice koje liječnik uvodi u veliku venu radi pristupa krvotoku Vašeg djeteta. Rizik tih cjevčica su infekcije i stvaranje krvnih ugrušaka. Liječnik i medicinske sestre nadgledat će Vaše dijete kako bi uočili eventualne komplikacije u vezi sa središnjim venskim kateterom.
- Libmeldy se ispituje na prisutnost zaraznih mikroba prije nego što se da Vašem djetetu. Postoji mali rizik od infekcije. Liječnici i medicinske sestre nadzirat će Vaše dijete tijekom cijele infuzije kako bi uočili znakove infekcije i po potrebi je liječili.

- Liječnik će pregledati štitnjaču Vašeg djeteta. Štitnjača je žlijezda koja se nalazi u vratu i stvara važne hormone koji pomažu tijelu da normalno funkcionira. Ako to bude potrebno, štitnjaču će nadzirati i nakon liječenja.

Nakon liječenja lijekom Libmeldy

- Nakon liječenja, Vaše dijete će možda biti pozvano da se prijavi za sudjelovanje u **ispitivanju radi praćenja** tijekom najviše 15 godina kako bi se bolje razumjelo dugoročne učinke lijeka Libmeldy.
- Ako je Vašem djetetu potrebna transfuzija krvi u prva 3 mjeseca nakon što je primilo Libmeldy, krvne pripravke potrebno je ozračiti. To znači da je količina bijelih krvnih stanica, limfocita, smanjena kako bi se smanjio rizik od reakcije na transfuziju. Liječnik će nadgledati Vaše dijete kako bi uočio eventualne reakcije na transfuziju krvi.
- Krvne stanice Vašeg djeteta bit će na niskoj razini određeno vrijeme nakon liječenja lijekom Libmeldy. To utječe na krvne stanice koje se bore protiv infekcije, odnosno neutrofile, čija se razina može izmjeriti jednostavnim testom krvi. Ako su neutrofili Vašeg djeteta nakon 60 dana i dalje na niskoj razini, to se može nazvati „neuspjehom usađivanja”. U tom slučaju, liječnik Vašeg djeteta može odlučiti vratiti Vašem djetetu prethodno prikupljene stanice za hitno ublažavanje simptoma (pogledajte dio 3.). Stanicama za hitno ublažavanje simptoma nije dodan radni gen ARSA i one neće proizvoditi enzim ARSA.
- Nakon što primi kondicionirajući lijek, Vaše dijete može imati nizak broj trombocita u krvi. To znači da se njegova krv možda neće moći normalno zgrušavati, a neko vrijeme nakon liječenja ono može biti sklono krvarenju. Liječnik će nadzirati broj trombocita Vašeg djeteta jednostavnim testovima krvi i pružiti mu liječenje ako je potrebno. To može uključivati transfuziju trombocita kako bi se povećao broj trombocita.
- Može doći do metaboličke acidoze. To je stanje pri kojem raste razina kiseline u krvi. Razlozi za to mogu biti razni, a to je stanje češće u bolesnika s MLD-om. Simptomi metaboličke acidoze obuhvaćaju osjećaj nedostatka zraka, ubrzano disanje, mučninu i povraćanje. Liječnik će nadzirati Vaše dijete kako bi uočio eventualne znakove i simptome metaboličke acidoze.
- Umetanje novog gena u matične stanice teoretski bi moglo prouzročiti rak krvi (leukemiju i limfom). Nakon liječenja, liječnik će nadgledati Vaše dijete kako bi uočio bilo kakve znakove leukemije ili limfoma.
- Tijekom kliničkih ispitivanja neki su bolesnici razvili antitijela na enzim ARSA, koja se nazivaju anti-ARSA antitijela (za nuspojave lijeka Libmeldy pogledajte dio 4.). To se riješilo samo od sebe ili nakon liječenja prilagođenim lijekovima. Liječnik Vašeg djeteta pratit će anti-ARSA antitijela u krvi i po potrebi pružiti liječenje.
- Nakon što Vaše dijete primi Libmeldy, njegovo stanje pratit će se redovitim pretragama krvi. To će obuhvaćati mjerenje razine antitijela, poznatih kao imunoglobulini, u krvi. Ako je njihova razina niska, Vašem će djetetu možda trebati nadomjesna terapija imunoglobulinima. Liječnik Vašeg djeteta s Vama će razgovarati o tome ako bude potrebno.
- Libmeldy se priprema s pomoću dijelova virusa humane imunodeficijencije (HIV) koji su izmijenjeni tako da ne mogu izazvati infekciju. Izmijenjeni virus koristi se za umetanje gena ARSA u matične stanice Vašeg djeteta. Iako ovaj lijek Vaše dijete neće zaraziti HIV-om, unošenje lijeka Libmeldy u krv može prouzročiti lažno pozitivan rezultat testa na HIV u nekim komercijalnim testovima (tzv. „testovi na bazi PCR-a”) koji prepoznaju dio HIV-a koji se koristi za stvaranje lijeka Libmeldy. Ako Vaše dijete dobije pozitivan rezultat na HIV nakon liječenja lijekom Libmeldy, obratite se njegovu liječniku ili medicinskoj sestri.

- Nakon liječenja lijekom Libmeldy, Vaše dijete neće moći donirati krv, organe, tkiva ili stanice. To je zato što je Libmeldy lijek za gensku terapiju.

Prije nego što Vaše dijete dobije Libmeldy, liječnik će:

- pregledati djetetova pluća, srce, bubrege, jetru i krvni tlak;
- provjeriti ima li znakova infekcije; svaka će se infekcija izliječiti prije nego što Vaše dijete dobije Libmeldy;
- provjeriti ima li hepatitis B, hepatitis C, ljudski limfotropni virus T-stanica (HTLV), HIV ili infekcije mikoplazmom;
- provjeriti je li Vaše dijete cijepljeno u prethodnih 6 tjedana ili se planira cijepljenje u sljedećih nekoliko mjeseci.

Kada se liječenje lijekom Libmeldy ne može dovršiti

Prije nego što primi Libmeldy, Vaše će dijete dobiti kondicionirajući lijek za uzimanje stanica iz njegove koštane srži.

Ako se Libmeldy ne može dati nakon što je Vaše dijete dobilo kondicionirajući lijek ili ako se modificirane matične stanice ne prime (*usade*) u tijelu Vašeg djeteta, liječnik može odlučiti infuzijom vratiti djetetu prethodno prikupljene stanice za hitno ublažavanje simptoma (pogledajte također dio 3. *Kako se Libmeldy pripravlja i daje*). Stanicama za hitno ublažavanje simptoma nije dodan radni gen ARSA i one neće proizvoditi enzim ARSA. Za više pojedinosti obratite se djetetovu liječniku.

Drugi lijekovi i Libmeldy

Obavijestite liječnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove.

- Vaše dijete ne smije uzimati nikakve **lijekove protiv infekcije HIV-om** najmanje mjesec dana prije nego što mu se daju mobilizacijski lijekovi, do najmanje 7 dana nakon infuzije lijeka Libmeldy (vidjeti također dio 3. *Kako se Libmeldy pripravlja i daje*).
- Vaše dijete ne smije dobiti cjepiva koja se nazivaju **živa cjepiva** 6 tjedana prije nego što dobije kondicionirajući lijek kao pripremu za liječenje lijekom Libmeldy, ni nakon liječenja dok se njegov imunološki sustav (obrambeni sustav tijela) oporavlja.

Libmeldy sadrži natrij i dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži 35 – 560 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj dozi. To odgovara količini od 2 do 28 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ako Vaše dijete prethodno nije došlo u kontakt s DMSO-om (tvari koja se koristi za konzerviranje smrznutih stanica), liječnik ili medicinska sestra moraju tijekom infuzije i svaki sat tijekom 3 sata nakon infuzije pažljivo pratiti Vaše dijete kako bi uočili bilo kakve reakcije.

3. Kako se Libmeldy daje

Budući da se Libmeldy pripravlja od vlastitih matičnih stanica Vašeg djeteta, otprilike dva mjeseca prije liječenja prikupit će se krv Vašeg djeteta za pripremu lijeka.

- Vaše će dijete najprije dobiti mobilizacijski lijek za prebacivanje matičnih krvnih stanica iz koštane srži u krvotok.
- Matične krvne stanice tada se mogu prikupiti strojem koji odvaja krvne sastojke (*aparatus za aferezu*). Možda će biti potrebno više od jednog dana za prikupljanje matičnih stanica krvi dostatnih za proizvodnju lijeka Libmeldy.

Prikupljene matične stanice iz krvi podijelit će se na:

- **uzorak za liječenje**, koji će se poslati za proizvodnju lijeka Libmeldy, umetanjem radne kopije gena ARSA u matične stanice u uzorku.
- **rezervni uzorak**, koji će se zamrznuti i pohraniti, a Vašem će se djetetu dati kao zamjenske matične stanice ako se Libmeldy ne može dati ili ako ne djeluje (pogledajte „*Kada se liječenje lijekom Libmeldy ne može dovršiti*” u dijelu 2.). Treba napomenuti da se rezervne stanice mogu prikupiti i iz koštane srži Vašeg djeteta. U tom slučaju, Vaše će dijete prije zahvata dobiti lijekove za opuštanje i sprječavanje boli ili za gubitak svijesti. Liječnik će uzeti koštanu srž Vašeg djeteta pomoću posebne štrcaljke.

Kako se Vašem djetetu daje Libmeldy

- Libmeldy će se dati Vašem djetetu u kvalificiranom centru za liječenje, a to će učiniti liječnici osposobljeni za primjenu te vrste lijeka.
- Liječnici će provjeriti jesu li sve vrećice za infuziju lijeka Libmeldy proizvedene iz uzorka Vašeg djeteta.
- Libmeldy je jednokratno liječenje. Neće se ponovno davati Vašem djetetu.

Kada	Što se događa	Zašto
Otprilike 2 mjeseca prije infuzije lijeka Libmeldy	Daje se mobilizacijski lijek	Za premještanje matičnih krvnih stanica iz koštane srži u krvotok Vašeg djeteta.
Otprilike 2 mjeseca prije infuzije lijeka Libmeldy	Prikuplja se krv	Kako bi se proizveo Libmeldy i kako bi poslužile kao zamjenske stanice ako bude potrebno.
5 dana prije infuzije lijeka Libmeldy	U bolnici se daje kondicionirajući lijek tijekom 3 – 4 dana	Kako bi se koštana srž Vašeg djeteta pripremila za liječenje uništavanjem stanica u koštanoj srži da bi se one mogle zamijeniti modificiranim stanicama u lijeku Libmeldy.
Od 15 do 30 minuta prije infuzije lijeka Libmeldy	Može se dati lijek koji se naziva antihistaminik	Kako bi se spriječila alergijska reakcija na infuziju.
Početak liječenja lijekom Libmeldy	Libmeldy se daje ukapavanjem (infuzijom) u venu. To će se provesti u bolnici i trajat će otprilike 30 minuta za svaku infuzijsku vrećicu, Broj vrećica razlikovat će se ovisno o bolesniku	Kako bi se u koštanu srž Vašeg djeteta dodale matične stanice koje sadrže gen ARSA.
Nakon liječenja lijekom Libmeldy	Vaše će dijete ostati u bolnici otprilike 4 – 12 tjedana	Kako bi se Vaše dijete oporavilo i bilo pod nadzorom, kako bi se provjerilo djeluje li liječenje i pomoglo ako se pojave bilo kakve nuspojave dok se liječnik ne uvjeri da Vaše dijete može sigurno napustiti bolnicu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke su se nuspojave povezane s kondicionirajućim lijekom koji se upotrebljava za pripremu koštane srži Vašeg djeteta za liječenje lijekom Libmeldy.

Razgovarajte s djetetovim liječnikom o nuspojavama kondicionirajućeg lijeka. Možete pročitati i uputu o lijeku za taj lijek.

Nuspojave kondicionirajućeg lijeka

➔ **Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru** ako Vaše dijete dobije bilo koju od sljedećih nuspojava nakon primanja kondicionirajućeg lijeka. Obično do njih dolazi u razdoblju od prvih nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon primanja kondicionirajućeg lijeka, ali mogu se razviti i mnogo kasnije.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- krvne pretrage u kojima su vidljive niske razine bijelih krvnih stanica bez vrućice ili s njom
- metabolička acidoza, stanje u kojem su povišene razine kiseline u krvi
- upala i rane u ustima i na usnama
- povraćanje
- povećana jetra
- bolovi u desnom gornjem dijelu abdomena (trbuha) ispod rebara, žutilo očiju ili kože, ubrzano povećanje tjelesne težine, oticanje ruku, nogu i trbuha te poteškoće s disanjem. To mogu biti znakovi ozbiljnog stanja jetre koje se naziva *venookluzivna bolest*
- gubitak funkcije ili smanjena funkcija jajnika

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- neuobičajeno krvarenje ili stvaranje modrica – mogu biti prouzročene niskom razinom trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi
- infekcije zbog kojih Vaše dijete može osjećati vrućinu (vrućicu), zimicu ili se znojiti
- infekcija prsnog koša (*upala pluća*)
- infekcija organa povezanih s izlučivanjem urina (kao što su mjehur i mokraćni sustav)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*)
- višak tekućine u tijelu
- nakupljanje tekućine u trbuhu
- poteškoće sa spavanjem
- glavobolja
- krvarenja iz nosa
- bol u ustima i grlu
- proljev
- krvarenje u probavnom traktu
- mučnina
- porast razine jetrenih enzima (transaminaza i aminotransferaza) u krvnim pretragama
- svrbež kože
- bol u leđima
- bol u kostima
- smanjena proizvodnja mokraće
- vrućica
- pozitivan test na aspergilus (plućnu bolest izazvanu gljivicama)

Nuspojave lijeka Libmeldy

Pri primjeni lijeka Libmeldy prijavljene su sljedeće nuspojave.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- Pozitivan nalaz testa na anti-ARSA antitijela. Antitijela su prirodna obrana tijela od svega što tijelo smatra stranim.

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svojeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, obavijestite njegova liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Libmeldy

Sljedeće informacije namijenjene samo liječnicima.

Budući da će se ovaj lijek davati u bolnici, bolnica je odgovorna za pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom njegove upotrebe te za njegovo pravilno zbrinjavanje.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na oznakama na vanjskom spremniku i infuzijskim vrećicama.

Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako primijetite da je infuzijska vrećica oštećena ili curi.

Čuvajte pri temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 6 mjeseci. Nemojte odmrzavati lijek dok ne bude spreman za upotrebu. Nakon odmrzavanja, čuvajte pri sobnoj temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) i upotrijebite u roku od 2 sata. Nemojte ponovno zamrzavati.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Libmeldy sadrži

- Djelatna tvar lijeka Libmeldy sastoji se od matičnih stanica Vašeg djeteta koje sadrže radne kopije gena ARSA. Koncentracija po vrećici je $2 - 10 \times 10^6$ stanica po mililitru.
- Ostali sastojci su otopina koja se upotrebljava za konzerviranje smrznutih stanica i natrijev klorid (pogledajte dio 2. *Libmeldy sadrži natrij*).

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice.

Kako Libmeldy izgleda i sadržaj pakiranja

Libmeldy je bistra do blago zamućena, bezbojna do žuta ili ružičasta disperzija stanica koja se isporučuje u jednoj ili više prozirnih infuzijskih vrećica, a svaka se nalazi u zaštitnoj vrećici u zatvorenom metalnom spremniku.

Na svakoj infuzijskoj vrećici i svakom metalnom spremniku otisnuti su ime i datum rođenja Vašeg djeteta te kodirane informacije kojima se Vaše dijete identificira kao bolesnika.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova je uputa zadnji puta revidirana

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno je da prije primjene lijeka Libmeldy pročitate cjelokupan sadržaj ovog postupka.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

- Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Libmeldy moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi se izbjegao potencijalni prijenos zaraznih bolesti.
- Libmeldy mora uvijek biti na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, sve dok se sadržaj vrećice ne odmrzne za infuziju.

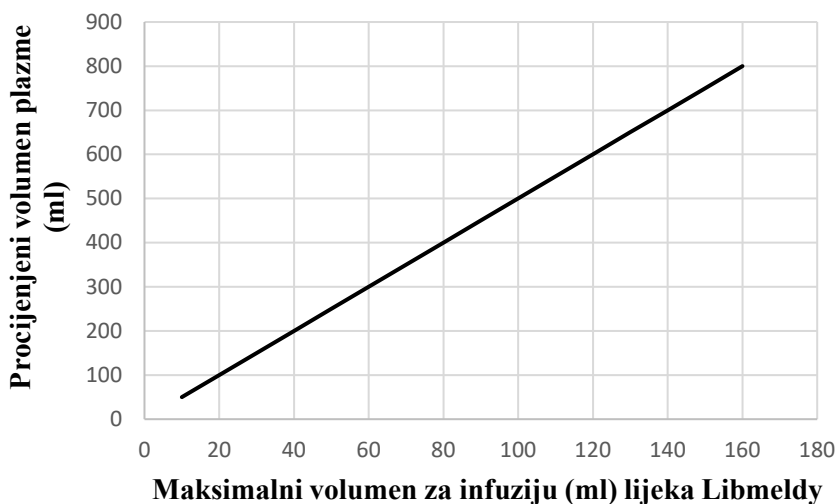
Definiranje doze koja se primjenjuje

- Dozu koja se infundira i potreban broj Libmeldy infuzijskih vrećica treba odrediti na temelju ukupnog broja isporučениh CD34⁺ stanica naznačenih u listu s informacijama o seriji (odnosno „isporučena doza”, izračunana na temelju tjelesne težine bolesnika u vrijeme žetve stanica). Prilikom određivanja doze lijeka Libmeldy koja se primjenjuje treba uzeti u obzir i tjelesnu težinu bolesnika u vrijeme liječenja te činjenicu da svaku korištenu vrećicu treba primijeniti u cijelosti.
- Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika. Kada je doza lijeka Libmeldy za infuziju veća od jedne vrećice, prije infuzije potrebno je sa sigurnošću

utvrditi da je volumen lijeka za infuziju kompatibilan s preporučenim ograničenjem za DMSO, odnosno ukupni volumen primijenjenog DMSO-a mora ostati < 1 % procijenjenog volumena plazme bolesnika. Stoga, maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji će se primijeniti mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika.

- Grafikon u nastavku daje se kao referenca kako bi se odredio maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji se bolesniku može infundirati na temelju procijenjenog volumena plazme.

Smjernice o sigurnosnom ograničenju za DMSO: maksimalni volumen lijeka Libmeldy koji će se primijeniti mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika.



Priprema prije primjene

- Bolesnik može imati više infuzijskih vrećica. Svaka infuzijska vrećica dostavlja se u omot-vrećici koja se nalazi u metalnoj kazeti.
- Infuzijske vrećice u omot-vrećici moraju se držati unutar metalne kazete u plinovitoj fazi tekućeg dušika na < -130 °C dok ne budu spremne za odmrzavanje i primjenu putem infuzije.
- Prebrojte sve infuzijske vrećice i na temelju priloženog Lista s informacijama o seriji potvrdite da je svaka infuzijska vrećica unutar roka valjanosti.
- Sterilna otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije mora biti na raspolaganju za punjenje cjevčica prije infuzije i za ispiranje infuzijske vrećice i cjevčica nakon infuzije.

Provjera prije odmrzavanja

- Nemojte vaditi metalnu kazetu iz kriogenog spremnika i odmrzavati Libmeldy dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Potrebno je uskladiti vrijeme odmrzavanja infuzijskih vrećica koje sadrže Libmeldy i vrijeme infuzije. Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i prilagodite vrijeme početka odmrzavanja kako bi Libmeldy bio dostupan za infuziju kada primatelj bude spreman.
- Otvorite metalnu kazetu i prije odmrzavanja pregledajte omot-vrećicu i infuzijsku vrećicu kako biste bili sigurni da nema oštećenja. Ako je infuzijska vrećica oštećena, postupite u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla i odmah se obratite kompaniji Orchard Therapeutics.
- Prije odmrzavanja lijeka Libmeldy mora se provjeriti podudara li se identitet bolesnika s jedinstvenim informacijama o bolesniku koje su navedene na naljepnicama pakiranja i u priloženom Listu s informacijama o seriji. Libmeldy je namijenjen isključivo autolognoj upotrebi. Nemojte odmrzavati ni infundirati lijek Libmeldy ako se jedinstvene informacije o bolesniku na naljepnici infuzijske vrećice ne podudaraju s predviđenim bolesnikom.

Odmrzavanje

- Nakon pažljivog vađenja iz metalne kazete odmrznite infuzijsku vrećicu u njezinoj zapečaćenoj omot-vrećici na 37 °C u uređaju za kontrolirano odmrzavanje sve dok u infuzijskoj vrećici više nema vidljivog leda.
- Nakon završetka odmrzavanja vrećicu treba odmah izvaditi iz uređaja za odmrzavanje.
- Omot-vrećicu treba pažljivo otvoriti kako bi se izvadila infuzijska vrećica koju je do infuzije potrebno držati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).
- Lagano masirajte infuzijsku vrećicu kako biste resuspendirali stanice. Sadržaj infuzijske vrećice treba pregledati kako bi se uočili eventualno preostali vidljivi stanični agregati. Male nakupine staničnog materijala treba raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Nemojte tresti vrećicu.
- Infuzijsku vrećicu ne smije se prati, centrifugirati, uzimati uzorke i/ili resuspendirati u novim medijima prije infuzije.
- Libmeldy se ne smije ozračivati jer ozračivanje može dovesti do inaktivacije proizvoda.
- Ako je za dozu liječenja bolesnika predviđeno više infuzijskih vrećica, sljedeću vrećicu smije se odmrznuti tek nakon što je sadržaj prethodne vrećice u potpunosti infundiran.

Primjena

- Libmeldy je potrebno primijeniti u obliku intravenske infuzije putem središnjeg venskog katetera, prema standardnim postupcima kvalificiranog centra za liječenje u pogledu lijekova za staničnu terapiju.
- Preporučeni komplet za primjenu sastoji se od kompleta za transfuziju krvi opremljenog filtrom od 200 µm.
- Svaku vrećicu potrebno je infundirati putem gravitacije u roku od 2 sata nakon odmrzavanja, uključujući svaki prekid tijekom infuzije, kako bi se očuvala maksimalna vijabilnost lijeka.
- Maksimalna brzina infuzije je 5 ml/kg/h, a sadržaj svake vrećice treba infundirati u roku od otprilike 30 minuta.
- Kada je potrebno više vrećica lijeka Libmeldy, smije se infundirati samo jednu vrećicu lijeka na sat.
- Bolesnike koji prethodno nisu bili izloženi DMSO-u treba pažljivo promatrati. Vitalne znakove (krvni tlak, srčana frekvencija i zasićenje kisikom) i pojavu bilo kojeg simptoma treba nadzirati do 3 sata nakon infuzije.
- Na kraju infuzije isperite sav preostali Libmeldy u infuzijskoj vrećici i sve povezane cjevčice otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije kako biste osigurali da se bolesniku infundira što više stanica. Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotečajnog izlaganja

- U slučaju nehotečajnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Libmeldy moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

- S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Libmeldy (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.