

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celule/ml dispersie pentru perfuzie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) este o populație de celule CD34⁺ autologă, modificate genetic, care conține celule stem hematopoietice și progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* folosind ovector lentiviral care exprimă umană arilsulfataza A (ARSA) gena.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzie specific pacientului de Libmeldy conține atidarsagen autotemcel la o concentrație în funcție de lot dintr-o populație celulară, bogată în celule CD34⁺ autologe, modificate genetic.

Medicamentul este ambalat într-una sau mai multe pungi de perfuzie care conțin în general o dispersie de 2-10 x10⁶ celule/ml celule, predominant CD34⁺ viabile, suspendată într-o soluție crioconservantă.

Fiecare pungă de perfuzie conține 10 până la 20 ml Libmeldy.

Informațiile cantitative referitoare la medicament, inclusiv numărul de pungi de perfuzie (vezi pct. 6) care trebuie administrat, sunt prezentate în Fișa de informații a lotului (FIL) localizat în interiorul capacului criorecipientului utilizat pentru transport.

Excipienți cu efect cunoscut

Medicamentul conține 3,5 mg sodiu/ml și 55 mg dimetilsulfoxid (DMSO)/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie limpede până la ușor tulbure, de la incoloră până la culoare galbenă sau roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Libmeldy este indicat pentru tratamentul leucodistrofiei metacromatice (LDM) caracterizate prin mutații bialelice ale genei arilsulfataza A (ARSA), care duc la reducerea activității enzimatice a ARSA:

- la copii cu formă infantilă târzie pre-simptomatică (ITPS) sau juvenilă timpurie pre-simptomatică (JTPS), fără manifestări clinice ale bolii,

- la copii cu formă juvenilă timpurie simptomatică timpuriu (JTST), care încă mai pot merge singuri și înainte de debutul declinului cognitiv (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Libmeldy trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, de către un medic cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează acest medicament.

Doze

Libmeldy este destinat utilizării autologe (vezi pct. 4.4) și trebuie administrat o singură dată.

Doza de Libmeldy trebuie determinată în funcție de greutatea pacientului la momentul administrării perfuziei.

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie care conține o dispersie de celule CD34⁺ viabile în una sau mai multe pungi de perfuzie.

Doza minimă recomandată de Libmeldy este 3×10^6 celule CD34⁺/kg de greutate corporală. În studiile clinice, au fost administrate doze de până la 30×10^6 CD34⁺ celule/kg.

Pentru informații suplimentare referitoare la doză, consultați Fișa de informații a lotului (FIL).

Mobilizarea sângelui periferic și afereza

Celulele CD34⁺ autologe se izolează din sângele periferic mobilizat (SPm). Acest lucru se realizează prin procedura de afereză după mobilizarea sângelui periferic.

Pentru fabricarea Libmeldy, pacientul trebuie să poată dona minimum 8×10^6 CD34⁺ celule/kg, luând în considerare faptul că intervalul optim se situează între $20\text{--}30 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg.

Cantitatea minimă de celule CD34⁺ poate fi obținută utilizând unul sau mai multe zile de afereză.

În cazul în care, după fabricarea medicamentului, nu se obține doza minimă de Libmeldy de 3×10^6 CD34⁺ celule/kg, pacientul poate fi supus unui protocol suplimentar de mobilizare cu unul sau mai multe cicluri de afereză, pentru a obține mai multe celule pentru fabricare suplimentară (vezi *Mobilizare și afereză* la pct. 5.1).

De asemenea, este necesară o probă de rezervă de CSHP ce conține cel puțin 2×10^6 CD34⁺ celule/kg pentru utilizare ca tratament de urgență, în cazul în care calitatea Libmeldy este compromisă după inițierea condiționării mieloablative și înainte de perfuzia cu Libmeldy, în cazul eșecului grefării primare sau al aplaziei prelungite a măduvei osoase după tratamentul cu Libmeldy (vezi pct. 4.4). Aceste celule trebuie recoltate de la pacient și crioconservate conform procedurilor instituționale înainte de condiționarea mieloablativă. Pot fi recoltate celule de rezervă fie prin afereza SPm, fie prin recoltarea de măduvă osoasă.

Mobilizarea sângelui periferic

Este necesar ca pacienții să fie supuși mobilizării CSHP cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), cu sau fără plerixafor, urmată de afereză, pentru a obține celule stem CD34⁺ pentru fabricarea medicamentului (vezi pct. 5.1 pentru descrierea schemei de mobilizare utilizată în studiile clinice).

Pretratament (condiționare)

Înainte de începerea condiționării mieloablative, medicul curant trebuie să confirme că administrarea terapiei genice cu CSHP autologe este adecvată clinic pentru pacient (vezi pct. 4.4).

Condiționarea mieloablativă este necesară înainte de perfuzia cu Libmeldy pentru a favoriza grefarea eficace a celulelor CD34⁺ autologe modificate genetic (vezi pct. 5.1 pentru o descriere a schemei mieloablative utilizate în studii clinice).

Medicamentul recomandat pentru condiționare este Busulfan.

Condiționarea mieloablativă nu trebuie să înceapă înainte de primirea setului complet de pungă/pungi de perfuzie care constituie doza de Libmeldy și de depozitarea acestuia la centrul de tratament calificat și de confirmarea disponibilității probei de rezervă.

Concomitent cu schema de condiționare și înainte de tratamentul cu Libmeldy, se recomandă ca pacienților să li se administreze profilaxie pentru boala veno-ocluzivă (BVO) și pentru complicațiile lezării endoteliale asociate, adică microangiopatie trombotică asociată transplantului (MAT-AT) sau sindrom hemolitic-uremic atipic (SHUa), în conformitate cu recomandările locale.

În funcție de schema de condiționare mieloablativă administrată, trebuie avută în vedere și profilaxia convulsiilor. Nu se recomandă utilizarea fenitoiniei, deoarece poate crește clearance-ul busulfanului.

Utilizarea profilactică și empirică a medicamentelor anti-infecțioase (bacteriene, fungice, virale) trebuie luată în considerare pentru prevenția și gestionarea infecțiilor, în special în timpul perioadei neutropenice ulterioare condiționării. Se recomandă monitorizarea de rutină a celor mai frecvente virusuri supuse reactivării, conform recomandărilor locale. În timpul spitalizării trebuie aplicate măsurile de control al infecțiilor și procedurile de izolare, conform standardelor locale.

Premedicație

Se recomandă administrarea premedicației cu clorfeniramină intravenoasă (0,25 mg/kg, doză max. 10 mg) sau a unor medicamente echivalente, cu 15-30 minute înainte de perfuzia cu Libmeldy, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani.

Insuficiență renală

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență renală, pentru a asigura administrarea adecvată a terapiei genice cu CSHP autologe. Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții trebuie evaluați pentru insuficiență hepatică, pentru a asigura administrarea adecvată a terapiei genice cu CSHP autologe. Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Libmeldy nu au fost încă stabilite la pacienții cu forma juvenilă târzie a bolii (adică cu debut tipic după vârsta de 7 ani). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Libmeldy este destinat exclusiv administrării prin perfuzie intravenoasă.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule umane modificate genetic. Prin urmare, profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase în timpul manipulării medicamentului.

Preparat perfuzabil

Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice esențiale despre pacient de pe eticheta pungii/pungilor de perfuzie Libmeldy și documentele însoțitoare. Numărul total de punge de perfuzie care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea confirmat cu informațiile specifice pacientului din Fișa de informații a lotului (FIL) (vezi pct. 4.4).

Decongelarea și perfuzarea Libmeldy trebuie coordonate. Ora de începere a perfuziei trebuie confirmată în prealabil și ajustată în funcție de decongelare, astfel încât Libmeldy să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit. Pentru a menține viabilitatea medicamentului, se recomandă ca Libmeldy să fie administrat imediat după decongelare. Administrarea trebuie încheiată într-un interval de 2 ore de la momentul decongelării.

Administrare

Medicamentul trebuie să fie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă prin intermediul unui cateter venos central. Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de Libmeldy pe oră. Fiecare pungă trebuie perfuzată la o viteză de perfuzare care să nu depășească 5 ml/kg/oră, într-un interval de aproximativ 30 de minute. Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 μm (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Libmeldy, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratament anterior cu terapie genică cu celule stem hematopoietice.

Trebuie să se ia în considerare contraindicațiile legate de procedurile de mobilizare și de medicamentele care fac parte din regimurile de condiționare mieloablative.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

Utilizare autologă

Libmeldy este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în nici un caz, altor pacienți. Libmeldy este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentelor și din Fișa de informații a lotului (FIL) nu corespund identității pacientului.

Faza rapid progresivă a bolii

Tratamentul cu Libmeldy trebuie efectuat înainte ca boala să intre în faza rapid progresivă. Eligibilitatea pentru tratamentul cu Libmeldy trebuie evaluată inițial de medicul curant printr-un examen neurologic complet, evaluarea funcției motorii și evaluarea neurocognitivă, adecvate conform vârstei pacientului.

Înainte de începerea recoltării celulare, și înainte de începerea condiționării, medicul curant trebuie să se asigure că administrarea terapiei genice cu CSHP autologe este în continuare adecvată clinic pentru pacient și că tratamentul cu Libmeldy este indicat în continuare.

Medicamente pentru mobilizare și condiționare mieloablativă

Trebuie să se ia în considerare avertizările și precauțiile privind medicamentele pentru mobilizare și condiționare mieloablative.

Complicații asociate cateterului venos central (CVC), inclusiv infecții și tromboze

În cadrul studiilor clinice, au fost raportate infecții asociate utilizării CVC și există un risc de tromboză asociat cu CVC. Pacienții trebuie monitorizați atent în legătură cu infecțiile potențiale și evenimentele asociate cateterului.

Transmiterea unui agent infecțios

Deși Libmeldy este testat pentru sterilitate și micoplasma, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Libmeldy trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semnele și simptomele de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Interferența cu testarea virologică

Din cauza intervalelor limitate și scurte ale informațiilor genetice identice dintre vectorul lentiviral utilizat pentru a produce Libmeldy și HIV, unele teste pentru acidul nucleic ali HIV (NAT) pot da un rezultat fals pozitiv.

Pacienții cărora li s-a administrat Libmeldy nu trebuie testați pentru depistarea prezenței infecției cu HIV utilizând o testare pe bază de PCR.

Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Libmeldy nu pot să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate prin intermediul cardului de atenționare al pacientului, care trebuie înmănat pacientului după tratament.

Reacții de hipersensibilitate și reacții asociate perfuziei

Reacțiile de hipersensibilitate grave, incluzând anafilaxia, pot fi determinate de dimetilsulfoxidul (DMSO) din compoziția Libmeldy. Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie urmăriți cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate înainte de a începe perfuzia, în timpul perfuziei și după perfuzarea fiecărei pungi de Libmeldy, conform recomandărilor instituției.

Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de Libmeldy pe oră, iar absența oricărei reacții imediate de hipersensibilitate trebuie să fie confirmată înainte de începerea perfuzării punții următoare.

Eșecul grefării

În studiile clinice, grefa de măduvă osoasă nu a eșuat la niciun pacient, conform numărului de neutrofile în sângele periferic. Eșecul grefării neutrofilelor reprezintă un risc de scurtă durată, însă potențial important, definit ca neatingerea unui număr absolut de neutrofile (ANC) > 500 celule/μl asociat cu lipsa dovezilor de refacere a măduvei osoase (adică măduvă osoasă hipocelulară) până în ziua 60 de la perfuzia cu Libmeldy. În cazul eșecului grefării, celulele stem de rezervă netransduse trebuie perfuzate conform standardelor locale (vezi pct. 4.2).

Citopenie prelungită

Pacienții pot prezenta citopenii severe, inclusiv neutropenie severă [definită ca numărul absolut de neutrofile (ANC) < 500 celule /μl] și trombocitopenie prelungită, timp de câteva săptămâni de la condiționarea mieloablativă și perfuzia cu Libmeldy. În studiile clinice, numărul median de zile cu aplazie absolută a fost de 6 (intervalul 2 până la 29 de zile, adică până la 4 săptămâni), iar numărul median de zile de la tratamentul cu Libmeldy până la grefarea neutrofilelor a fost de 38 (intervalul 18 până la 50 de zile, adică până la 7 săptămâni). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru observarea semnelor și simptomelor de citopenie timp de cel puțin 7 săptămâni de la perfuzie. Numărul de eritrocite trebuie monitorizat conform opiniei medicale, până ce se încheie grefarea acestor celule și refacerea. Transfuzia de susținere cu eritrocite și trombocite trebuie efectuată conform

opinieii medicale și practicii instituționale. Determinarea numărului de celule și alte teste adecvate trebuie luate în considerare cu promptitudine ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează anemia.

Dacă citopenia persistă mai mult de 7 – 8 săptămâni, în ciuda utilizării medicamentelor mobilizatoare de granulocite, trebuie să se perfuzeze celulele stem de rezervă netransduse. Dacă citopenia persistă în pofida perfuziei cu celulele stem de rezervă netransduse, trebuie luate în considerare tratamente alternative.

Grefarea întârziată a trombocitelor

Grefarea trombocitelor este definită ca fiind primele 3 zile consecutive cu valori ale trombocitelor $\geq 20 \times 10^9/l$ după perfuzia cu Libmeldy, fără transfuzie de trombocite în perioada de 7 zile ce precedă perioada de evaluare și în timpul perioadei de evaluare (până la 60 de zile de la terapia genică).

În studiile clinice, numărul median de zile de la tratamentul cu Libmeldy până la grefarea trombocitelor a fost de 35 (intervalul 11 până la 109 zile). Patru din 49 pacienți (8 %) au raportat grefarea întârziată a trombocitelor (mediană: 85,5 zile, intervalul 67 până la 109 zile), care nu a fost corelată cu o incidență crescută a sângerării. În cadrul standardului de îngrijire/profilaxie, tuturor pacienților (N = 49) li s-a administrat transfuzie de susținere cu trombocite. Numărul de trombocite trebuie monitorizat conform opiniei medicale, până ce se realizează grefarea acestor celule și refacerea. Transfuzia de susținere cu trombocite trebuie efectuată conform opiniei medicale și practicii instituționale.

Acidoză metabolică

Înainte de tratamentul cu Libmeldy, prezența acidozei tubulare renale trebuie evaluată împreună cu riscurile condiționării medicamentului și riscurile procedurii terapiei genice, care pot contribui la dezvoltarea acidozei metabolice. Statutul acido-bazic trebuie monitorizat pe întreaga durată a condiționării și până ce pacientul nu mai prezintă stres metabolic. Medicul curant trebuie să ia în considerare substituția cu bicarbonat de sodiu, împreună cu orice alt tratament necesar, și să aibă în vedere să corecteze orice reacție(i) adversă(e) care ar putea contribui la acidoza metabolică.

Monitorizarea tiroidei

Creșteri tranzitorii ale nivelurilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), T4 liber (FT4, tiroxină) și T3 liber (FT3; triiodotironină) au fost observate la unii pacienți în timpul studiilor clinice. Luând în considerare faptul că afecțiunile tiroidiene ar putea fi mascate de boala critică sau induse de medicația concomitentă, pacienții trebuie evaluați pentru determinarea funcției și structurii tiroidiene înainte de tratamentul cu Libmeldy. De asemenea, funcția și structura tiroidiană trebuie monitorizate la scurt timp după tratament și ulterior, după caz.

Risc de oncogeneză inserțională

Există un risc teoretic de leucemie sau limfom în urma tratamentului cu Libmeldy. În cazul detectării leucemiei sau limfomului la un pacient căruia i s-a administrat Libmeldy, trebuie recoltate probe de sânge pentru analiza locului de integrare.

Anticorpi anti-ARSA

Toți pacienții (N = 39) din studiile clinice au fost testați pentru anticorpi anti-ARSA (AAA), iar 15% au obținut un rezultat pozitiv. Un procent similar de pacienți tratați fie în contextul utilizării compasionale nominale, fie în cadru comercial, a avut rezultate AAA pozitive raportate. Titrele au fost în general mici și, în majoritatea cazurilor, au dispărut spontan sau după tratamentul cu rituximab (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea AAA este recomandată înainte de tratament, între 1 și 2 luni după terapia genică și apoi la 6 luni, 1 an, 3 ani, 5 ani, 7 ani, 9 ani, 12 ani și 15 ani de la tratament.

În cazul debutului bolii sau evoluției semnificative a bolii, se recomandă monitorizarea suplimentară a AAA.

Teste serologice

Libmeldy nu a fost studiat la pacienți cu HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, VHB, VHC sau infecție cu micoplasmă.

Toți pacienții trebuie testați pentru depistarea HIV-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC și micoplasmă înainte de mobilizare, pentru a asigura acceptabilitatea materialului sursă celular pentru fabricarea Libmeldy.

Utilizarea de antiretrovirale

Pacienții nu trebuie să ia medicamente antiretrovirale începând cu cel puțin o lună înainte de mobilizare până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Libmeldy (vezi pct. 4.5). Dacă un pacient necesită tratamentul cu antiretrovirale după expunerea la HIV/HTLV, inițierea tratamentului cu Libmeldy trebuie întârziată până la efectuarea unui test western blot și de viremie pentru HIV/HTLV, la 6 luni de la expunere.

După administrarea Libmeldy

După perfuzie, trebuie urmate procedurile standard pentru abordarea terapeutică a pacientului în urma transplantului CSHP.

Nivelul imunoglobulinei G trebuie menținut peste 5 g/l, pentru a preveni eventualele infecții tardii (care apar după 100 de zile de la tratament) asociate cu hipogamaglobulinemie severă, provocată de afereză și condiționare.

Produsele derivate din sânge necesare în primele 3 luni de la perfuzia cu Libmeldy trebuie iradiate.

Urmărire pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-o schemă de urmărire pe termen lung pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea Libmeldy pe termen lung.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 35 – 560 mg pe doză, echivalent cu 2 până la 28 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Prin natura sa, nu se așteaptă interacțiuni farmacocinetice ale Libmeldy cu alte medicamente.

Medicamente antiretrovirale

Pacienții nu trebuie să ia medicamente antiretrovirale cu cel puțin o lună înainte de mobilizare până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Libmeldy (vezi pct. 4.4).

Vaccinuri cu virusuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Libmeldy sau ulterior tratamentului cu Libmeldy nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri care conțin virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea regimurilor de condiționare, în timpul tratamentului Libmeldy și până la refacerea hematologică după tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Deoarece Libmeldy nu este destinat utilizării la adulți, nu sunt disponibile date obținute la om cu privire la utilizarea în timpul sarcinii sau alăptării și studii privind reproducerea efectuate la animale.

În ceea ce privește fertilitatea, trebuie să se consulte RCP al medicamentului pentru condiționare mieloablativă. Trebuie reținut că medicul curant trebuie să informeze părinții/îngrijitorii pacientului cu privire la opțiunile de crioconservare a celulelor stem spermatogonice sau a țesutului ovarian.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Libmeldy a fost evaluată la 49 de pacienți cu LDM. Durata mediană a monitorizării a fost de 5,6 ani (interval: 0,5 – 13,2 ani). Trei pacienți au decedat, iar în faza de urmărire a rămas un număr total de 46 de pacienți.

Luând în considerare populația redusă ca număr de pacienți, reacțiile adverse din tabelul de mai jos nu oferă o perspectivă completă asupra naturii și frecvenței acestor evenimente.

Tratamentul cu Libmeldy este precedat de intervenții medicale, și anume recoltarea de celule stem hematopoietice prin recoltarea de mobilizarea sângelui periferic cu G-CSF, cu sau fără plerixafor, urmată de afereză, și condiționarea mieloablativă (de preferință cu busulfan), care au propriile riscuri. Atunci când se evaluează siguranța unui tratament cu Libmeldy, trebuie luate în considerare profilul de siguranță și informațiile despre produs ale medicamentelor utilizate pentru mobilizarea sângelui periferic și condiționarea mieloablativă, suplimentar față de riscurile asociate terapiei genice.

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelul 1 Reacții adverse atribuite Libmeldy

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Test de detecție a anticorpilor pozitiv (anticorpi anti-ARSA)	

Tabel 2 Reacții adverse care pot fi atribuite condiționării mieloablative*

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări		Infecție cu citomegalovirus, pneumonie, rinită, sepsis, infecție cu stafilococ, infecția căilor urinare, infecție virală
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă, neutropenie	Anemie, leucopenie, trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Acidoză metabolică, hipervolemie
Tulburări psihice		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis, dureri orofaringiene

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită, vărsături	Ascită, constipație, diaree, dispepsie, hemoragie gastrointestinală, greață
Tulburări hepatobiliare	Hepatomegalie	Hipertransaminazemie, hipoalbuminemie, boală hepatică veno-ocluzivă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Exfolierea pielii, dermatită de scutec, prurit, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie, dureri de spate, dureri de oase
Tulburări renale și ale căilor urinare		Oligurie
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Insuficiență ovariană	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, inflamație la nivelul mucoaselor
Investigații diagnostice		Creșterea valorii serice a alaninaminotransferazei, creșterea valorii serice a aspartataminotransferazei, test pozitiv pentru Aspergillus, valori crescute ale enzimelor hepatice, valori crescute ale transaminazelor

* Bazate pe 49 de pacienți care au fost supuși condiționării mieloablative cu busulfan în setul de siguranță integrat.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Prezența anticorpilor anti-ARSA

Toți pacienții (N = 39) din studiile clinice au fost testați pentru anticorpi anti-ARSA (AAA) și 15% au avut un rezultat pozitiv. Un procent similar de pacienți tratați fie în contextul utilizării compasionale nominale, fie în context comercial, au avut un rezultat pozitiv raportat pentru AAA (vezi pct. 4.4). Titrele de anticorpi au fost în general scăzute și, în majoritatea cazurilor, au dispărut fie spontan, fie după tratament cu rituximab.

Pacienții tratați cu Libmeldy trebuie monitorizați cu regularitate pentru a depista AAA (vezi pct. 4.4).

Mobilizarea de sânge periferic și afereza

În timpul studiilor clinice, s-a efectuat colectarea de celule stem hematopoietice fie prin recoltarea de măduvă osoasă sau mobilizarea de sânge periferic. Profilul de siguranță al recoltării măduvei osoase și cel al mobilizării/aferezei au corespuns cu siguranța și tolerabilitatea cunoscute ale ambelor proceduri și cu RCP al agenților de mobilizare (G-CSF și plerixafor).

Niciun eveniment advers grav nu a fost raportat ca fiind potențial atribuibil mobilizării și aferezei și niciunul dintre pacienții care au fost supuși mobilizării nu a prezentat vreun eveniment advers în faza de pre-tratament care ar fi putut fi atribuit agenților de mobilizare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice cu privire la supradozajul cu Libmeldy.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alți agenți hematologici, codul ATC: A16AB21.

Mecanism de acțiune

Libmeldy este o terapie genică pe bază de celule CD34⁺ autologe modificate, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) *ex vivo*. CSHP CD34⁺ autologe sunt colectate prin din sângele periferic mobilizat (SPm) și transduse cu un vector lentiviral (ARSA LVV), care introduce una sau mai multe copii a acidului dezoxiribonucleic complementar (ADCC) ARSA uman în genomul celulelor, astfel încât celulele modificate genetic devin capabile de a exprima enzima ARSA funcțională. Atunci când se administrează pacientului conform unei scheme de condiționare mieloablative, celulele modificate genetic grefează și sunt capabile să repopuleze compartimentul hematopoietic. Subpopulația formată din CSHP și/sau celulele lor progenitoare mieloide este capabilă să migreze prin bariera hemato-encefalică în creier și să grefeze ca microglii rezidente în sistemul nervos central (SNC) și macrofage perivascularale ale SNC; CSHP au dat, de asemenea, naștere și macrofagelor endoneurale în sistemul nervos periferic (SNP). Aceste celule modificate genetic pot produce și secreta enzima ARSA funcțională, care poate fi preluată de celulele înconjurătoare, un proces denumit corecție încrucișată, și utilizate pentru descompunerea sau prevenirea acumulării de sulfatide periculoase.

În urma grefării reușite și stabile la pacient, se așteaptă ca efectele medicamentului să fie persistente.

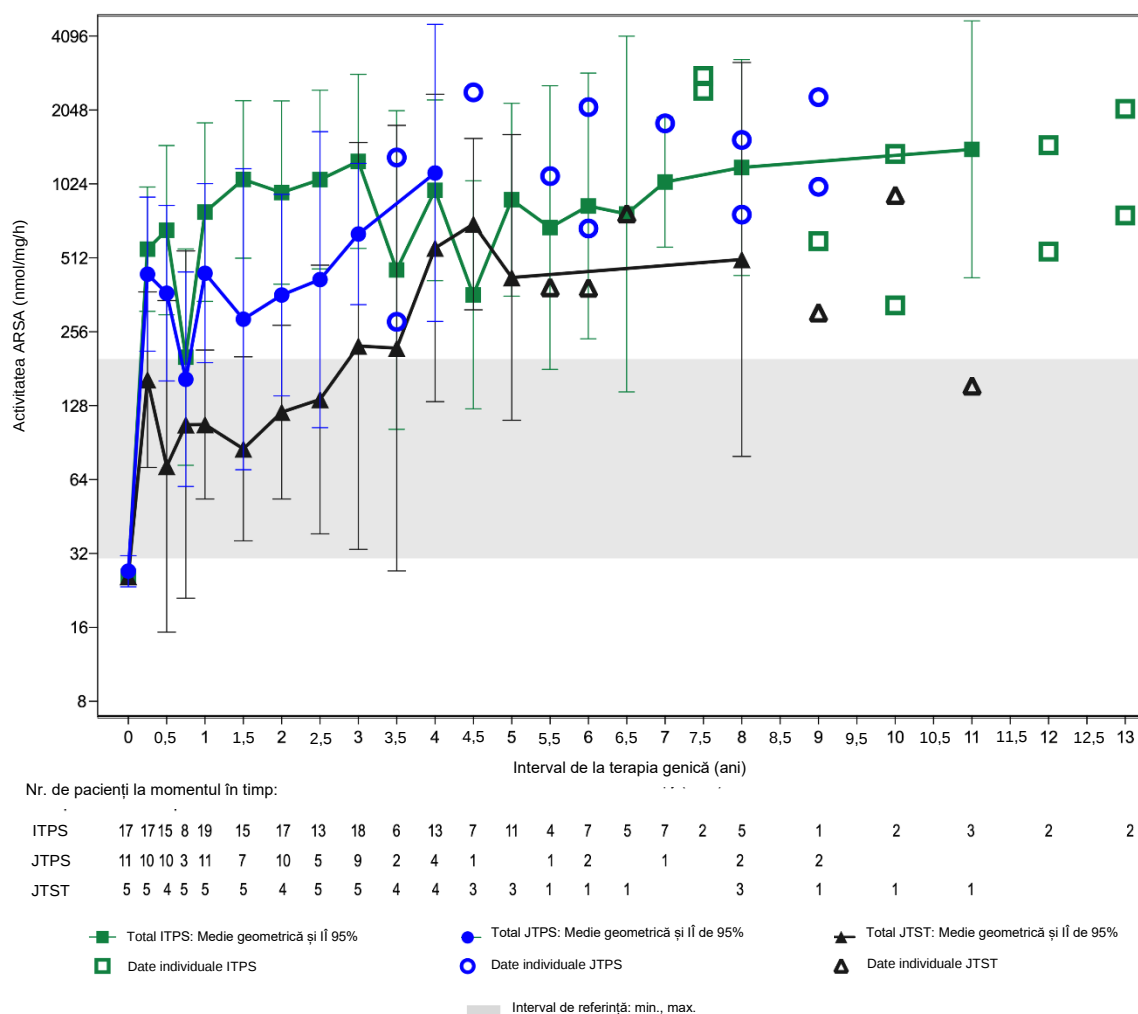
Efecte farmacodinamice

Grefarea periferică durabilă și stabilă a celulelor modificate genetic, și anume, numărul de copii ale vectorului (VCN) în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC), a fost observată după 1 lună de la administrarea Libmeldy și a continuat pe tot parcursul perioadei de monitorizare. De asemenea, un VCN persistent a fost observat în celulele CD34⁺ izolate din măduva osoasă pe tot parcursul perioadei de monitorizare. Constatările biologice au demonstrat o grefare multiliniară susținută a celulelor corectate genetic, ceea ce este esențial pentru susținerea producerii ARSA pe termen lung și au ca rezultat un beneficiu clinic de lungă durată.

În anul 1 post-tratament, proporția mediei geometrice a coloniilor derivate din MO care conțin genomul LVV (% LV⁺) la pacienții ITPS, JTPS și JTST tratați în cadrul studiilor clinice a fost de 56,9 % (ÎI 95%: 47,6 % - 68,0 %, [n = 33]). Procentul mediei geometrice a coloniilor derivate din MO care conțin genomul LVV (% LV⁺) în anul 5 a fost de 59,8 % (ÎI 95%: 45,6 % - 78,5 % [n = 15]), indicând grefarea stabilă în timp la populația tratată.

Reconstituirea activității ARSA în sistemul hematopoietic a fost observată la toți pacienții cu LDM ITPS, JTPS și JTST tratați în cadrul studiilor clinice, cu reconstituirea progresivă a nivelurilor ARSA în PBMC care au atins valori ale mediei geometrice în intervalul de referință normal în 3 luni de la tratament, rămânând stabile în intervalul sau peste intervalul normal pe toată durata monitorizării (vezi Figura 1).

Figura 1 Activitatea ARSA în PBMC în timp (media geometrică și IÎ de 95 %) la pacienți ITPS, JTPS și JTST (N = 35)



Notă: Valorile < LLQ sunt imputate la LLQ. LLQ este 25,79 nmol/mg/h. Mediile geometrice și IÎ de 95 % sunt prezentate acolo unde există cel puțin 3 pacienți fără date lipsă.

ARSA: arilsulfataza A; IÎ: interval de încredere; LLQ: limita inferioară de cuantificare (lower limit of quantification); PBMC: celule mononucleare din sângele periferic (peripheral blood mononuclear cells); ITPS: formă infantilă târzie pre-simptomatică (pre-symptomatic late infantile); JTPS: formă juvenilă timpurie pre-simptomatică (pre-symptomatic early juvenile); JTST: formă juvenilă timpurie simptomatică timpuriu (early symptomatic early juvenile).

De asemenea, activitatea ARSA a fost măsurată în lichidul cefalorahidian (LCR) drept compartiment surrogat al corecției metabolice la nivelul creierului. Valoarea mediei geometrice pentru activitatea ARSA în LCR a crescut de la nedetectabilă la momentul inițial la încadrată în intervalul de referință la 6 luni de la tratament și a rămas stabilă în intervalul de referință sau aproape de acesta pe tot parcursul perioadei de monitorizare.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea clinică a fost evaluată în cadrul setului de eficacitate integrat (N = 45), incluzând pacienți cu LDM cu ITPS, JTPS, JTST tratați cu Libmeldy. Au fost incluși pacienți tratați în studiul de înregistrare (Studiul 201222), pacienți tratați în cadrul unui studiu cu formularea comercială (crioconservată) (Studiul 205756), pacienți tratați în contextul a 3 programe de acces extins și pacienți înscriși într-un studiu observațional de monitorizare pe termen lung și tratați fie în contextul utilizării compasionale nominale, fie în context comercial.

Durata monitorizării mediane post-tratament a fost de 6,1 ani la pacienții ITPS (Interval: 2,0 – 13,2 ani), 3,3 ani la pacienții JTPS (interval: 0,6 – 11,0 ani) și 9,2 ani la pacienții JTST (interval: 0,5 – 10,9 ani).

Spectrul bolii LDM se poate prezenta într-o varietate de forme clinice, bazată în primul rând pe vârsta la debutul primelor simptome ale bolii. În studiile clinice cu Libmeldy au fost incluși pacienți presimptomatici cu LDM ITPS, JTPS și JTST, cu mutații bialelice în gena ARSA care au dus la o reducere a activității enzimactice a ARSA. „Mutații bialelice în gena ARSA care au dus la o reducere a activității enzimactice a ARSA” se referă la mutații care duc la perturbarea parțială sau totală a activității ARSA și determină acumularea sulfatidelor. Aceste mutații bialelice exclud mutațiile neutre frecvente descrise în asociere cu alelele pseudo-deficienței ARSA.

Pacienți și caracteristicile bolii

Subtipurile LDM au fost definite de prezența următoarelor criterii în timpul dezvoltării clinice:

- Forma infantilă târzie (IT): vârsta la debutul simptomelor la fratele sau sora mai mare ≤ 30 de luni și/sau 2 alele ARSA mutante nule (0) și/sau neuropatie periferică la studiul electroneurografic (ENG).
- Forma juvenilă timpurie (JT): vârsta la debutul simptomelor (la pacient sau la fratele sau sora mai mare) de la 30 de luni până la 7 ani și/sau 1 alelă ARSA mutantă nulă (0) și 1 alelă ARSA mutantă reziduală (R) și/sau neuropatie periferică la studiul ENG.

În definiția de mai sus, alelele nule (0) sau reziduale (R) se referă fie la mutații cunoscute, fie la mutații noi.

Statutul simptomatic al pacienților a fost definit după cum urmează:

- Presimptomatic: la momentul includerii în studiile clinice, pacienții cu forma IT sau JT nu au prezentat tulburări neurologice (simptome asociate bolii), cu sau fără semne ale bolii relevate prin intermediul evaluărilor instrumentale, adică studiul electroneurografic (ENG) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală.w

Pe baza analizei caracteristicilor inițiale ale pacienților cu forma IT și JT presimptomatici tratați în timpul programului de dezvoltare clinică, definiția statutului presimptomatic a fost rafinată suplimentar pentru a maximiza beneficiul tratamentului.

Luând în considerare rezultatele analizei, tratamentul cu Libmeldy al unui pacient presimptomatic trebuie să fie luat în considerare:

- Pentru un pacient cu forma IT a bolii, în absența întârzierii obținerii ortostatismului independent sau a întârzierii obținerii mersului independent, asociată cu semne anormale la evaluarea neurologică.
- Pentru un pacient cu forma JT a bolii, în absența semnelor sau simptomelor neurologice ale bolii care determină insuficiență sau regresie funcțională cognitivă, motorie sau comportamentală (fundamentată prin examinarea neurologică, evaluarea funcției motorii grosiere și/sau testele neuropsihologice adecvate bolii).

- Simptomatici timpurii: la momentul includerii în studiile clinice, pacienții cu forma JT simptomatici timpurii au îndeplinit următoarele 2 criterii: coeficientul de inteligență (IQ) ≥ 70 și capacitatea de a merge singur ≥ 10 pași.

Pe baza analizei beneficiilor relevante clinic asupra funcției motorii și cognitive, eficacitatea a fost demonstrată numai la pacienții tratați înainte de debutul deteriorării cognitive, la un moment când aveau capacitatea de a merge singur.

Luând în considerare aceste rezultate, tratamentul cu Libmeldy al unui pacient simptomatic timpuriu cu forma JT a bolii trebuie să fie luat în considerare:

- Dacă pacientul este capabil să meargă singur, ceea ce înseamnă că scorul GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification for Metachromatic Leukodystrophy) al pacientului este ≤ 1 și
- Dacă funcția cognitivă a pacientului nu scade rapid, iar IQ-ul pacientului este ≥ 85 .

Din cei 45 de pacienți din setul de eficacitate integrat, 24 au fost PLSI, 14 au fost JTPS și 7 au fost JTST (vezi Tabelul 3). Toți pacienții presimptomatici au fost identificați după ce fratele sau sora mai mare a dezvoltat simptome și a fost diagnosticat(ă) cu LDM, ceea ce a determinat testarea altor membri ai familiei.

Tabelul 3 Rezumatul caracteristicilor demografice ale pacienților ITPS, JTPS și JTST la momentul terapiei genice și în funcție de subtipul bolii (setul de eficacitate integrat [N = 45])

	PLSI (n = 24)	JTPS (n = 14)	JTST (n = 7)
Sex, n (%)			
Feminin	9 (38)	3 (21)	3 (43)
Masculin	15 (63)	11 (79)	4 (57)
Vârsta la TG, în ani			
Mediană	0,9	3,1	7,8
Min.	0,6	0,8	3,2
Max.	1,5	6,3	11,6

Mobilizare și afereză

În timpul studiilor clinice, 17 pacienți cu date disponibile, pentru care a fost luată decizia de a utiliza SPm ca material sursă – și de a nu se efectua recoltarea de măduvă osoasă – li s-a administrat G-CSF (interval 7,9 – 13,6 mcg/kg/zi) pentru mobilizarea celulelor CD34⁺ înainte de procedura de afereză. Începând din ziua 3 de administrare a G-CSF, s-a administrat un agent de mobilizare suplimentar, plerixafor, o dată pe zi (interval 0,22 – 0,37 mg/kg, subcutanat), dacă era indicat din punct de vedere clinic, în funcție de numărul de leucocite și celule CD34⁺ din sângele periferic al pacientului. Afereza a fost efectuată imediat ce numărul de celule CD34⁺ a atins un nivel adecvat, conform procedurilor standard.

Dacă numărul țintă de celule CD34⁺ recoltate pentru fabricarea Libmeldy și pentru furnizarea probei de rezervă pentru transplant nu a fost atins cu o singură afereză, s-a efectuat o a doua procedură. Pentru toți pacienții, numărul minim de celule CD34⁺ pentru fabricarea Libmeldy (8×10^6 CD34⁺ celule/kg) a fost recoltat cu 1 ciclu de mobilizare și 1 sau 2 zile de afereză.

Condiționarea înainte de tratament

Expunerea la condiționare înainte de tratament a fost evaluată în cadrul setului de siguranță integrat (n = 49).

Înainte de tratamentul cu Libmeldy, tuturor celor 49 de pacienți li s-a administrat un tratament de condiționare sistemică cu busulfan. Aria de sub curbă (ASC) mediană a fost de 79 964 mcg*h/l în setul de siguranță integrat (interval: 63 420 – 88 310 mcg*h/l [N = 49]). ASC mediană cumulativă a fost de 79 948 mcg*h/l la pacienții PLSI (interval 63 420 – 87 741 mcg*h/l [n = 24]), de 79 995 la pacienții JTPS (interval: 72 000 – 84 995 mcg*h/l [n = 14]) și de 79 299 mcg*h/l la pacienții JTST (interval: 70 843 – 85 000 mcg*h/l [n=7])

La pacienții din setul de siguranță integrat care au fost tratați în cadrul studiilor de dezvoltare clinică sau EAP (n = 39), treisprezece pacienți (33,33%) au fost tratați cu o schemă de condiționare sub-mieloablative (CSMA), definită ca ASC țintă cumulativă de 67 200 mcg*h/l. Douăzeci și șase de pacienți (66,7 %) au fost tratați cu o schemă de condiționare mieloablative (CMA), definită ca ASC țintă cumulativă de 85 000 mcg*oră/l.

Pentru schema de condiționare CSMA, pacienților li s-a administrat un total de 14 doze de busulfan (conform greutatei corporale a pacientului), sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore, o dată la 6 ore, din ziua -4 până în ziua -1. Nivelurile plasmatice ale busulfanului au fost monitorizate prin recoltări farmacocinetice succesive și ajustate utilizând o ASC a dozei țintă de 4 800 mcg*oră/l (interval: 4 200 – 5 600 mcg*oră/l), care corespunde unei ASC cumulative totale estimate de

67 200 mcg*oră/l (interval 58 800 – 78 400 mcg*oră/l). ASC cumulativă medie la pacienții cărora li s-a administrat o schemă CSMA a fost mai ridicată decât nivelul estimat, însă a rămas în intervalul țintă (mediana: 70 843 mcg*h/l; interval: 63 420 – 84 305 mcg*h/l).

Pentru schema de condiționare CMA, pacienților li s-a administrat o doză de busulfan bazată pe aria suprafeței corporale conform vârstei pacientului) (80 mg/m²/doză pentru vârsta ≤ 1 an; 120 mg/m²/doză pentru vârsta > 1 an), în număr total de 4 doze, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore, o dată la 20 – 24 de ore, din ziua -4 până în ziua -1. Nivelurile plasmatiche ale busulfanului au fost monitorizate prin recoltări farmacocinetice succesive și ajustate utilizând o ASC țintă cumulativă totală de 85 000 mcg*oră/l (interval: 76 500 – 93 500 mcg*oră/l). ASC cumulativă medie la pacienții cărora li s-a administrat o schemă CMA a rămas în intervalul țintă (mediana: 80 036 mcg*h/l; interval: 78 000 – 88 310 mcg*h/l).

Decizia de a utiliza schema CMA sau CSMA pentru o condiționare pre-tratament este la discreția medicului curant, luând în considerare caracteristicile clinice ale pacientului, precum, neexhaustiv, vârsta, funcția hepatică, prematuritatea și trombofilia. Se recomandă o schemă mieloablative completă cu busulfan (vezi pct. 4.2).

În timpul dezvoltării clinice, a fost necesară profilaxia pentru boala veno-ocluzivă (BVO) și a complicațiilor de leziuni endoteliale asociate cu acid ursodeoxicolic sau defibrotid, conform practicii instituționale.

Administrarea Libmeldy

Tuturor pacienților (N = 49) li s-a administrat medicamentul cu o doză mediană (min., max.) de 14,3 x 10⁶ (4,2; 37,2) CD34⁺ celule/kg, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Rezultate de eficacitate integrate la pacienții cu LDM cu formă ITPS, JTPS și JTST (N = 45)

MFMG și activitatea ARSA în celulele mononucleare sanguine periferice

În studiul de înregistrare cu Libmeldy (Studiul 201222), criteriile co-primare de evaluare a eficacității au fost:

- Măsurarea funcției motorii grosiere (MFMG): O ameliorare > 10 % din scorul total MFMG la pacienții tratați, prin comparație cu scorurile MFMG la populația LDM istorică de control netratată, de vârstă corespunzătoare (adică studiul de istorie naturală TIGET [NHx]), evaluată în anul 2 după tratament (vezi Tabelul 4) și
- Activitatea ARSA: O creștere semnificativă (≥2 abaterea standard) a activității ARSA reziduale, comparativ cu valorile pre-tratament, măsurată în celulele mononucleare sanguine periferice în anul 2 de la tratament (vezi Efecte farmacodinamice, Figura 1 și Tabelul 5).

Datele sunt prezentate pentru aceste criterii de evaluare la 2, și 5 ani post-tratament pentru populația setului de eficacitate integrat (n = 45) pentru pacienții ITPS, JTPS și JTST. Pacienții cu LDM cu debut timpuriu tratați înaintea debutului simptomelor manifeste au prezentat dezvoltare motorie normală, stabilizare sau încetinirea ratei de evoluție a disfuncției motorii măsurate prin intermediul scorului MFMG total (%) (vezi Tabelul 4).

Utilizând modelul ANCOVA ajustat pentru vârsta la evaluarea MFMG și tratament, diferența medie dintre pacienții cu forma ITPS tratați și pacienții cu forma IT netrați, de vârstă corespunzătoare, din studiul NHx, a fost de 70,5 % în anul 2, 82,5% în anul 3 și 81,7% în anul 5. Diferența medie dintre pacienții cu forma JTPS tratați și pacienții cu forma JT netrați, de vârstă corespunzătoare, din studiul NHx, a fost de 45,4% în anul 2 și de 49,9% în anul 3. În anul 5, datele disponibile pentru pacienții JTPS au fost limitate. Diferența medie între pacienții JTST tratați și pacienții cu forma JT netrați, de vârstă corespunzătoare, a fost de 41,3% în anul 2 și 43,8% în anul 3. Aceste diferențe în ceea ce privește tratamentul au fost, toate, semnificative statistic în favoarea Libmeldy.

Deși nu este semnificativă statistic, în anul 5 a fost observată, de asemenea, o diferență clară în ceea ce privește scorul MFMG total între pacienții cu forma JTST tratați și pacienții cu forma JT netratați de vârstă corespunzătoare (31,4%; $p = 0,176$).

Tabelul 4 Scorul total MFMG (%) în anul 2, anul 3 și anul 5 după tratament la pacienții ITPS, JTPS și JTST, prin comparație cu datele din istoria naturală pentru vârsta și subtipul bolii corespunzătoare (set de eficacitate integrat).

Ani după tratament	Scorul total MFMG mediu ajustat		Diferența medie a scorului total în ceea ce privește tratamentul dintre pacienții tratați și pacienții din istoria naturală netratați de vârstă corespunzătoare
	Pacienți tratați	Pacienți NHx	
ITPS			
Anul 2 ^a	80,1 % (n = 17)	9,6 % (n = 12)	70,5 % (ÎÎ 95 %: 62,7 – 78,2); p < 0,001
Anul 3	86,4 % (n = 19)	4,0 % (n = 9)	82,5 % (ÎÎ 95 %: 75,1 – 89,8); p < 0,001
Anul 5	83,3% (n = 10)	1,6% (n = 9)	81,7 % (ÎÎ 95%: 62,9 – 100,0); p < 0,001
JTPS			
Anul 2 ^a	95,2 % (n = 10)	49,9 % (n = 10)	45,4 % (ÎÎ 95 %: (21,9 – 68,8); p = 0,002
Anul 3	95,4 % (n = 10)	45,5 % (n = 11)	49,9 % (ÎÎ 95 %: 26,9 – 72,8); p < 0,001
Anul 5	NC (n = 1)	NC (n = 1)	NC
JTST			
Anul 2 ^a	75,9 % (n = 5)	34,6 % (n = 11)	41,3 % (ÎÎ 95 %: -2,0 – 80,6); p = 0,041
Anul 3	69,6 % (n = 5)	25,8 % (n = 10)	43,8 % (ÎÎ 95 %: 4,1 – 83,5); p = 0,034
Anul 5	44,9 % (n = 3)	13,6 % (n = 7)	31,4 % (ÎÎ 95 %: -23,6 – 86,3); p = 0,176

^a Măsurarea funcției motorii grosiere la doi ani de la tratament a reprezentat criteriul de evaluare co-primar al studiului clinic de înregistrare. Notă: Analiza covarianței cu ajustarea pentru tratament și vârstă. Valorile P provin dintr-un test al ipotezei de 5 % bilateral, cu ipoteza nulă a diferenței de 10 %.
ÎÎ: interval de încredere; MFMG: măsurarea funcției motorii grosiere; NC: necalculat; NHx: Natural History.

O creștere semnificativă statistic a activității ARSA în PBMC a fost observată, de asemenea, în anul 2 post-tratament, comparativ cu nivelurile inițiale pre-tratament în anul 2 (creștere de 46,2 ori; $p < 0,001$) anul 3 (creștere de 54,7 ori; $p < 0,001$) și anul 5 (creștere de 43,1 ori; $p < 0,001$) la pacienții ITPS. La pacienții JTPS, o creștere semnificativă statistic a activității ARSA în PMBC a fost observată în anul 2 (creștere de 13,4 ori; $p < 0,001$) și anul 3 (creștere de 26,5 ori; $p < 0,001$). La pacienții JTPS, datele disponibile în anul 5 au fost limitate. La pacienții JTST, o creștere semnificativă statistic a activității ARSA în PBMC a fost observată în anul 2 (creștere de 4,7 ori; $p = 0,033$), anul 3 (creștere de 8,7 ori; $p = 0,004$) și anul 5 (creștere de 16,6 ori; $p = 0,002$) (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5 Activitatea ARSA măsurată în PBMC (nmol/mg/h) la momentul inițial și în anul 2, anul 3 și anul 5 după tratament la pacienții ITPS, JTPS și JTST (setul de eficacitate integrat).

	Activitatea ARSA medie ajustată în PBMC				Creșterea față de valoarea inițială în anul 2 ^a	Creșterea față de valoarea inițială în anul 3	Creșterea față de valoarea inițială în anul 5
	Valoare inițială	Anul 2	Anul 3	Anul 5			
ITPS	25,9 (ÎÎ 95%: 15,1 ; 44,3) (n = 21)	1 195,7 (ÎÎ 95%: 652,9 ; 2 189,7) (n = 15)	1 416,9 (ÎÎ 95%: 782,8; 2 564,3) (n = 17)	1 116,5 (ÎÎ 95%: 543,8; 2 292,5) (n = 9)	46,2 (ÎÎ 95%: 18,0; 118,5) p < 0,001	54,7 (ÎÎ 95%: 26,9; 111,1) p < 0,001	43,1 (ÎÎ 95%: 21,4; 86,7) p < 0,001
JTPS	27,5 (ÎÎ 95%: 15,5; 48,9) (n = 11)	368,0 (ÎÎ 95%: 200,7; 675,0) (n = 10)	730,6 (ÎÎ 95%: 400,4; 1 333,4) (n = 9)	NC (n = 0)	13,4 (ÎÎ 95%: 5,8; 30,8) p < 0,001	26,5 (ÎÎ 95%: 15,3; 46,1) p < 0,001	NC
JTST	26,2 (ÎÎ 95%: 10,9 63,3) (n = 5)	122,1 (ÎÎ 95%: 44,1; 338,0) (n = 4)	227,6 (ÎÎ 95%: 94,3 ; 549,5) (n = 5)	435,1 (ÎÎ 95%: 129,4; 1 463,3) (n = 3)	4,7 (ÎÎ 95%: 1,2 ; 18,6) p = 0,033	8,7 (ÎÎ 95%: 2,4; 31,6) p = 0,004	16,6 (ÎÎ 95%: 3,6 ; 76,6) p = 0,002

^a Procentajul ca medie ajustată pe baza modelelor mixte de măsurători repetate ale datelor pe scala logaritmică, efectuând ajustarea în funcție de vizită, momentul inițial, interacțiunea moment inițial-vizită, subtipul bolii și interacțiunea subtip al bolii-vizită. ÎÎ: Interval de încredere; NC: necalculat.

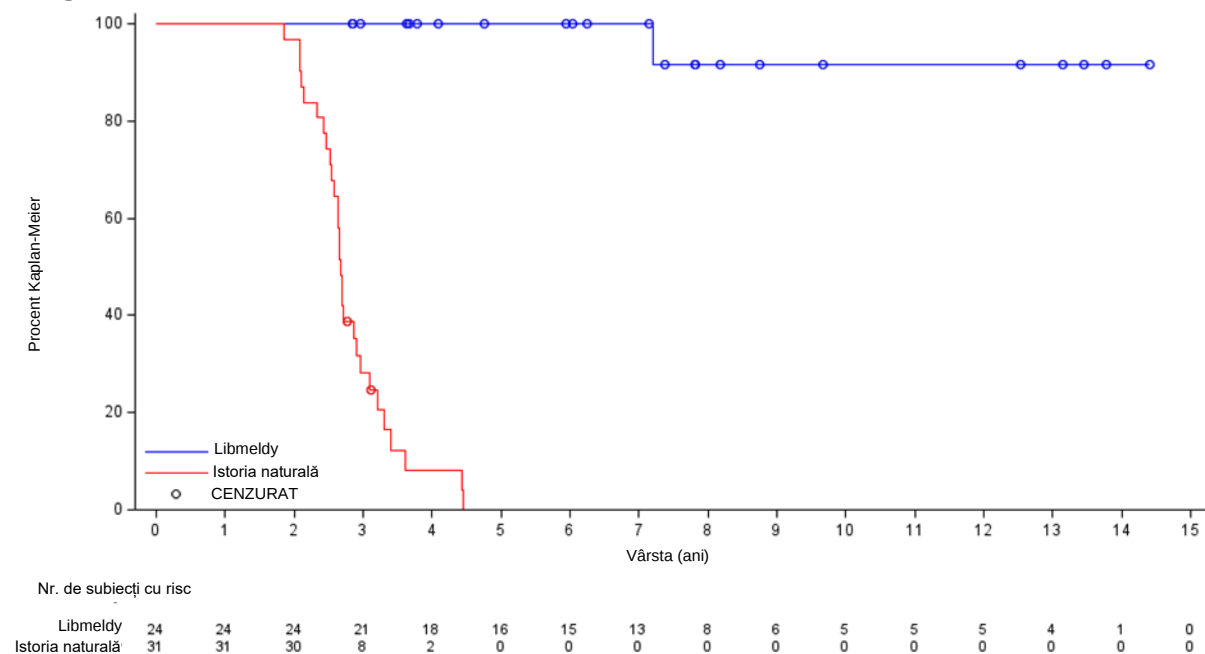
Supraviețuirea fără deficiențe motorii severe

Deteriorarea funcției motorii grosiere a fost, de asemenea, evaluată folosind criteriul de evaluare supraviețuire fără deficiențe motorii severe (intervalul de la naștere la cea mai timpurie dintre primele apariții ale GMFC-MLD de nivel 5 sau mai mare sau deces) la pacienții ITPS, JTPS și JTST din setul de eficacitate integrat (N = 45).

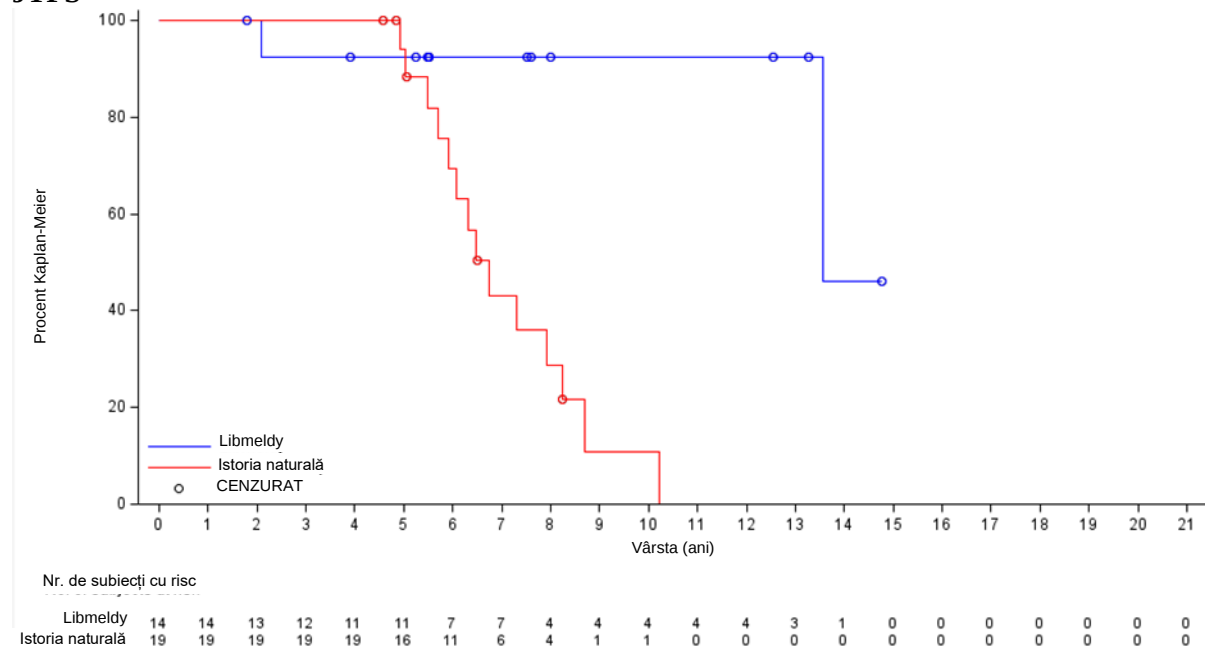
Riscul de a manifesta deficiențe motorii severe (GMFC-MLD de nivel ≥ 5) sau de deces a fost redus semnificativ la pacienții ITPS, JTPS și JTST tratați față de pacienții din NHx cu LDM de subtipul corespunzător (test log rank nestratificat p < 0,001 [ITPS], p = 0,001 [JTPS], p < 0,001 [JTST] (vezi Figura 2).

Figura 2: Curba Kaplan-Meier de supraviețuire fără deficiențe motorii severe, în funcție de tratament, la pacienții ITPS, JTPS și JTST tratați

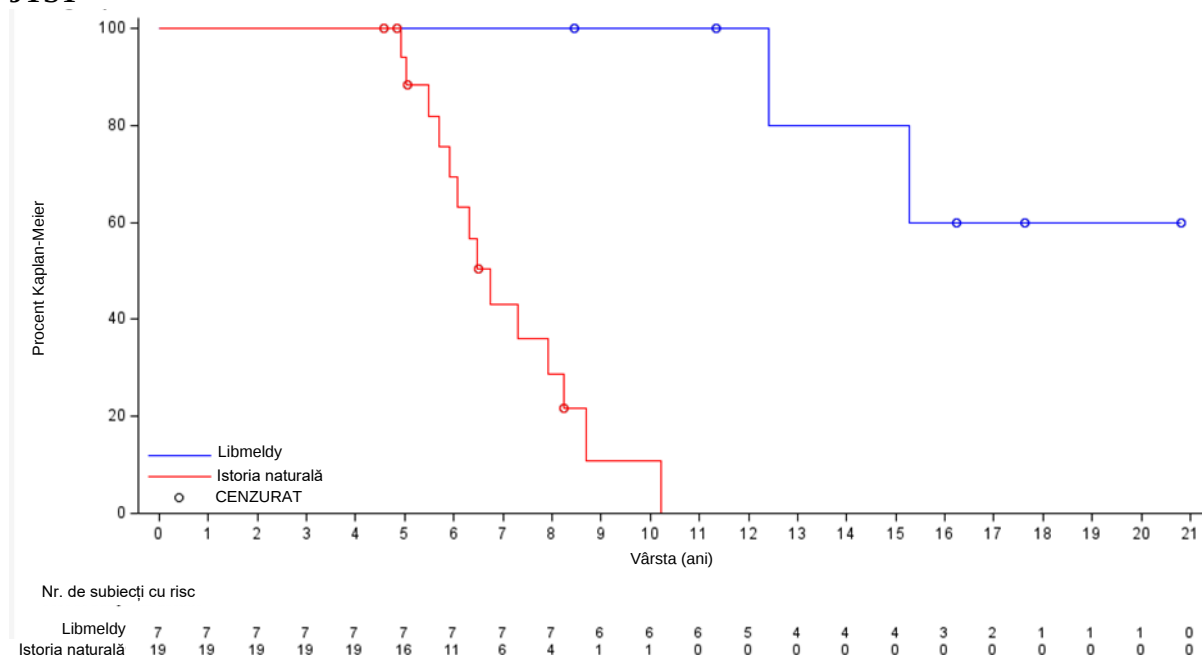
ITPS



JTPS



JTST



Supraviețuirea fără deficiențe motorii severe este definită ca fiind intervalul de la naștere la cea mai timpurie pierdere a capacității locomotorii și a statului în sezut fără susținere (GMFC-MLD de nivel 5 sau mai mare) sau decesul din orice cauză; în caz contrar, pacientul este cenzurat la ultima dată a evaluării GMFC-MLD.

Capacitatea cognitivă

Capacitatea cognitivă a fost evaluată în cadrul setului de eficacitate integrat (N = 45) la pacienții ITPS, JTPS și JTST. Funcția cognitivă a fost definită ca fiind după cum urmează: funcție cognitivă normală, scor IQ ≥ 85 ; deficit cognitiv ușor, scor IQ ≥ 70 și < 85 ; deficit cognitiv moderat, scor IQ > 55 și < 70 ; deficit cognitiv sever, scor IQ ≤ 55 . Funcția cognitivă a fost evaluată regulat, pe baza scorului IQ de performanță (PIQ) și a scorului IQ verbal (VIQ).

Pentru grupul ITPS, datele de la 24 de pacienți sunt disponibile pentru o perioadă mediană de 4,3 ani (interval: 0,9 – 13,2 ani) post-tratament. La ultima monitorizare disponibilă pentru PIQ, 17/24 de pacienți în total au avut un scor ≥ 85 , 5/24 pacienți au avut un scor ≥ 70 și < 85 , 1/24 a avut un scor > 55 și < 70 și 1/24 a avut un scor ≤ 55 . La ultima monitorizare disponibilă, pentru VIQ, 14/24 au avut un scor ≥ 85 ; 7/24 au avut un scor ≥ 70 și < 85 și 3/24 au avut un scor > 55 și < 70 , ceea ce indică faptul că majoritatea pacienților ITPS tratați au avut o funcție cognitivă normală sau cu un deficit ușor. Pacienții IT netratați au prezentat un deficit cognitiv sever, cei mai mulți pacienți aflându-se la cel mai scăzut nivel cognitiv.

Pentru grupul JTPS, sunt disponibile date de la 10 pacienți, pentru o perioadă mediană de 3,5 ani (interval: 1,9 – 9,2 ani) post-tratament. La ultima monitorizare disponibilă pentru PIQ, toți cei 10 pacienți au avut un scor ≥ 85 . La ultima monitorizare disponibilă pentru VIQ, 9/10 au avut un scor ≥ 85 , și 1/10 a avut un scor ≥ 70 și < 85 , ceea ce indică faptul că majoritatea pacienților JTPS tratați au avut o funcție cognitivă normală sau cu un deficit ușor. Pentru grupul JTST, sunt disponibile date de la 5 pacienți, pe o perioadă de 3,5 ani (interval: 1,9 – 9,2 ani) post-tratament. La ultima monitorizare disponibilă pentru PIQ, 2/5 au avut un scor ≥ 85 , 3/5 au avut un scor ≥ 70 și < 85 . La ultima monitorizare disponibilă pentru VIQ, 1/5 au avut un scor ≥ 85 , 2/5 au avut un scor ≥ 70 și < 85 și 2/5 au avut un scor > 55 și < 70 , ceea ce indică faptul că majoritatea pacienților cu JTST tratați au avut o funcție cognitivă normală sau cu un deficit ușor. Pacienții JT netratați au prezentat un deficit cognitiv sever, cei mai mulți pacienți aflându-se la cel mai scăzut nivel cognitiv.

Supraviețuirea globală

Riscul de deces a fost redus semnificativ la pacienții ITPS comparativ cu pacienții IT din NHx (test log rank nestratificat $p < 0,001$). Niciunul dintre pacienții ITPS nu a decedat, iar 6 din 24 pacienți au atins vârsta de 10 ani. Prin comparație, 20 din 31 de pacienți IT din NHx (65%) au decedat, iar vârsta reală mediană la deces pentru pacienții IT NHx a fost de 5,9 ani (Interval: 3,5 – 13,4 ani).

Riscul de deces pentru pacienții JT (JTPS și JTST) a fost similar cu riscul pentru pacienții JT din NHx (test log rank nestratificat $p = 0,976$ [JTPS], $p = 0,153$ [JTST]). Toți pacienții JT din NHx netratați au evoluat la o stare de dizabilitate severă (vezi Figura 2), în timp ce pacienții JT tratați cu Libmeldy și-au menținut capacitățile motorii și cognitive.

Unul din 14 (7 %) pacienți JTPS a decedat din cauza infarctului ischemic cerebral, neconsiderat a fi asociat cu Libmeldy.

De reținut că au existat 2 alte decese din cauza evoluției bolii în rândul pacienților JT din studiul de înregistrare (Studiul 201222), care intraseră într-o fază rapid progresivă a bolii la momentul tratamentului (Vezi secțiunea următoare). Ambele decese au fost, de asemenea, neconsiderate a fi asociate tratamentului cu Libmeldy.

Pacienți cu simptome avansate tratați cu Libmeldy în tipul dezvoltării clinice (n = 4)

Un pacient IT și 3 pacienți JT tratați în cadrul studiilor clinice nu au fost incluși în populația setului de eficacitate integrat, deoarece boala lor era prea avansată la momentul tratamentului.

- Pacientul cu forma IT a prezentat debutul simptomelor asociate bolii între selecție și administrarea Libmeldy și a fost considerat simptomatic la momentul tratamentului. Evoluția acestui pacient după tratament a fost comparabilă cu a pacienților NHx netratați, atât în ceea ce privește funcția cognitivă, cât și în ceea ce privește funcțiile motorii.
- Trei pacienți cu forma JT care depășiseră faza simptomatică timpurie și intraseră în faza rapid progresivă a bolii la momentul tratamentului cu Libmeldy, au prezentat deteriorarea funcției motorii și a funcției cognitive, comparabilă cu cea observată la pacienții NHx netratați, iar evoluția bolii a dus la decesul a doi dintre aceștia. Doi din cei trei pacienți au prezentat deteriorarea între evaluările de la selecție și momentul inițial (la debutul schemei de condiționare) și a avut un IQ < 85 (82 și 58) la momentul inițial. Al treilea pacient a prezentat deficiențe motorii progresive, deficiențe de vorbire și numeroase anomalii neurologice la momentul tratamentului.

Copii și adolescenți

Libmeldy a fost studiat la sugari și copii într-un interval de vârstă între 0,6 și 11,6 ani la momentul tratamentului.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Libmeldy în grupul de copii și adolescenți cu leucodistrofie metacromatică în forma juvenilă târzie (adică pacienți cu LDM cu vârsta între 7 și sub 17 ani la momentul debutului bolii) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Libmeldy este un medicament pentru terapie genică ce conține celule autologe care au fost modificate genetic *ex vivo*. Libmeldy este de așa natură încât studiile convenționale privind farmacocinetica, absorbția, metabolizarea și eliminarea nu sunt aplicabile. Cu toate acestea, biodistribuția Libmeldy și a celulelor progenitoare a fost studiată și au fost observate dovezi ale biodistribuției în țesuturile hematopoietice și organele țintă ale bolii (inclusiv creierul).

5.3 Date preclinice de siguranță

Din cauza naturii Libmeldy, nu este aplicabilă o evaluare toxicologică standard și nu s-au efectuat studii convenționale privind mutagenicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Farmacologia, toxicologia și genotoxicitatea Libmeldy au fost evaluate *in vitro* și *in vivo*. Analiza locului de integrare (ALI) privind celulele de măduvă osoasă Lin- de șoarece și celulele CD34⁺ umane transduse cu ARSA LVV a fost efectuată pre- și post-transplant la șoareci și nu a indicat nicio dezvoltare pentru inserția în sau în apropierea genelor asociate cancerului sau dominanță clonală. Un prototip de vector lentiviral înrudit cu ARSA LVV nu a indus transformarea și creșterea susținută *in vitro* a celulelor de măduvă osoasă Lin- de șoarece de tip sălbatic transduse din cauza transformării inserționale. Celulele de măduvă osoasă Lin- de la șoarece Cdkn2a-/-, o tulpină cu predispoziție pentru cancerul declanșat de mutageneza inserțională gama-retrovirală, transduse cu același prototip de factor lentiviral, nu au prezentat potențial genotoxic atunci când au fost transplantate la șoareci de tip sălbatic.

S-au efectuat studii privind toxicitatea și oncogeneza (tumorigenitatea) la modelul LDM de șoarece. Nu s-a observat nicio dovadă a toxicității din cauza supraexpresiei ARSA și nicio dezvoltare anormală sau malignă a celulelor transplantate sau tumorilor hematopoietice care să fie asociată integrării ARSA LVV. Supraexpresia ARSA în CSHP umane și la șoarecii cu Tg ARSA nu a afectat activarea altor sulfataze dependente de activatorul sulfatazei SUMF-1, nu a afectat capacitățile de proliferare și diferențiere ale celulelor transduse și nu a indus toxicitatea sau tulburarea funcțională la șoarecii cu Tg ARSA.

Studiile suplimentare cu celule CD34⁺ umane transduse cu ARSA LVV administrate la șoarece cu imunodeficiență și mieloablație nu au demonstrat nicio toxicitate, nicio mobilizare a vectorului și nicio transducție bystander a gonadelor masculine.

Monitorizarea moleculară nu a detectat un lentivirus competent pentru replicare (RCL).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dimetilsulfoxid
Clorură de sodiu
Albumină umană

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

6 luni.

După decongelare: maximum 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalică(e).

Libmeldy trebuie păstrat în faza de vapori a azotului lichid (< -130 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor viabile pentru administrarea la pacient. Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă(i) de perfuzie din etilen-acetat de vinil (EVA) de 50 ml cu două orificii pentru perforare disponibile, ambalate într-o pungă de ambalaj grupat introdusă într-o casetă metalică.

Libmeldy este expedit de la unitatea de producție către unitatea de depozitare a centrului de tratament într-un recipient cu azot lichid care poate conține mai multe casete metalice, destinat unui singur pacient. Fiecare casetă metalică conține o pungă de perfuzie cu Libmeldy.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Acest medicament conține celule umane din sanguine. Profesioniștii în domeniul sănătății care manipulează Libmeldy trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte îmbrăcăminte protectoare, mănuși, protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.
- Libmeldy trebuie să rămână tot timpul la $< -130^{\circ}\text{C}$, până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzie.

Determinarea dozei de administrat

- Luând în considerare informațiile privind dozele furnizate la pct. 4.2, doza care va fi perfuzată și numărul de pungi de perfuzie care vor fi utilizate trebuie definite pe baza numărului total de celule CD34^{+} furnizat, indicat pe fișa de informații a fiecărui lot (adică „doza furnizată”, calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului la momentul recoltării celulelor). De asemenea, doza de Libmeldy care va fi administrată trebuie să țină cont de greutatea corporală a pacientului la momentul tratamentului și de faptul că orice pungă utilizată trebuie administrată integral.

Pregătirea înainte de administrare

- Un pacient poate avea mai multe pungi de perfuzie. Fiecare pungă de perfuzie este furnizată într-o pungă de ambalaj grupat, care este introdusă într-o casetă metalică.
- Pungile de ambalaj grupat trebuie păstrate în caseta metalică în mediu cu vapori de azot lichid la $< -130^{\circ}\text{C}$ până ce sunt gata pentru decongelare și perfuzare.
- Țineți evidența tuturor pungilor de perfuzie și confirmați faptul că fiecare pungă de perfuzie este în termenul de valabilitate, utilizând fișa de informații care însoțește fiecare lot.
- Pentru amorsarea tubului înainte de perfuzie și pentru clătirea pungii de perfuzie și a tubului înainte de perfuzie, trebuie să fie disponibilă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) injectabilă sterilă.

Verificarea înainte de decongelare

- Nu scoateți caseta metalică din recipientul cu azot lichid și nu decongelați Libmeldy înainte ca pacientul să fie pregătit pentru perfuzie. Momentul decongelării pungii/lor de perfuzie care conțin(e) Libmeldy trebuie coordonat cu momentul perfuziei. Confirmați în prealabil ora perfuziei și ajustați ora de începere pentru decongelare astfel încât tratamentul să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.
- Deschideți caseta metalică și inspectați punga de ambalaj grupat și punga de perfuzie pentru a depista orice defect înainte de decongelare. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați recomandările locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de origine umană și contactați imediat Orchard Therapeutics.

- Înainte de a decongela Libmeldy, se verifică dacă identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice esențiale despre pacient indicate pe etichetele ambalajelor și în fișa de informații care însoțește fiecare lot. Libmeldy este destinat exclusiv utilizării autologe. Nu decongelați și nu perfuzați Libmeldy dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului de pe punga de perfuzie nu corespund cu pacientul vizat.

Decongelare

- După ce o scoateți cu atenție din caseta metalică, decongelați punga de perfuzie în punga sa de ambalaj grupat sigilată la 37 °C, într-un dispozitiv de decongelare controlat, până ce nu mai există gheață vizibilă în punga de perfuzie.
- După decongelarea completă, punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare.
- Punga de ambalaj grupat trebuie deschisă cu atenție, pentru a scoate punga de perfuzie care trebuie păstrată la temperatura camerei (20 °C-25 °C) până la perfuzare.
- Masați ușor punga de perfuzie pentru a resuspenda celulele. Trebuie verificat conținutul pungii de perfuzie pentru a depista orice agregate celulare vizibile rămase. Micile aglomerări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară. A nu se agita punga.
- Punga de perfuzie nu trebuie spălată în prealabil, agitată în vortex, nu trebuie să se extragă probe și/sau să se resuspende conținutul în alte medii înainte de perfuzie.
- Libmeldy nu trebuie iradiat, deoarece iradierea poate duce la inactivarea medicamentului.
- Dacă pentru doza de tratament a pacientului se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, următoarea pungă trebuie decongelată numai după ce este perfuzată complet punga precedentă.

Administrare

- Libmeldy trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central, conform procedurilor standard privind locul de administrare pentru produsele de terapie celulară.
- Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 µm.
- Fiecare pungă trebuie perfuzată prin gravitație într-un interval de 2 ore de la decongelare, inclusiv întreruperile din timpul perfuziei, pentru a păstra viabilitatea maximă a medicamentului.
- Viteza maximă de administrare în perfuzie este de 5 ml/kg/oră, iar conținutul fiecărei pungi trebuie perfuzat într-un interval de aproximativ 30 de minute.
- Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de medicament pe oră.
- Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie observați cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate înainte de a începe perfuzia, în timpul perfuziei și după perfuzarea fiecărei pungi de Libmeldy, conform recomandărilor instituției.
- La încheierea perfuziei, clătiți complet Libmeldy rămas în punga de perfuzie și tuburile asociate cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a vă asigura că pacientului i se administrează cât mai multe celule posibil. Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

- În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Libmeldy trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

- Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Libmeldy (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Țările de Jos

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1493/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 decembrie 2020
Data primei reînnoiri: 21 noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Libmeldy în fiecare stat membru, DAPP va cădea de acord asupra conținutului și formatului programului de distribuire educațional și controlat cu autoritatea națională competentă. Programul de distribuire educațional și controlat are rolul de a furniza informații cu privire la utilizarea în siguranță a Libmeldy.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care Libmeldy este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății și toți pacienții/îngrijitorii care urmează să prescrie, să distribuie și/sau să utilizeze Libmeldy au acces la/primesc următorul pachet educațional:

- pachetul educațional pentru medici;
- pachetul cu informații pentru pacienți.

Pachetul educațional pentru medici trebuie să conțină:

- rezumatul caracteristicilor produsului;
- ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
- ghidul privind manipularea și modul de administrare.

- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să cuprindă următoarele elemente-cheie:

- Atenționare cu privire la faptul că există posibilitatea teoretică ca tratamentul cu Libmeldy să fie asociat cu riscul de oncogeneză inserțională, care poate duce la dezvoltarea de afecțiuni maligne; Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de transformare oncogenă, leucemie sau limfom. De asemenea, trebuie consiliați cu privire la simptomele și semnele de leucemie sau limfom și să solicite asistență medicală imediată dacă dezvoltă oricare dintre simptome;
- Atenționare cu privire la grefarea întârziată de trombocite și recomandări privind gestionarea acesteia;
- Atenționare cu privire la apariția anticorpilor anti-ARSA și recomandări privind gestionarea lor;
- Atenționare cu privire la riscul potențial al eșecului grefării și necesitatea de monitorizare a pacienților;
- Informații cu privire la faptul că tratamentul cu Libmeldy trebuie efectuat înainte ca boala să intre în faza rapid progresivă;
- Informații despre studiul LongTERM-MLD și implicațiile acestuia;
- Recomandare privind considerentele importante pentru discutarea cu pacienții și/sau îngrijitorii pacientului cu privire la Libmeldy:
 - riscurile potențiale ale unui tratament cu Libmeldy;
 - semnele oricărei afecțiuni maligne, precum leucemie/limfom și ce măsuri trebuie luate;
 - conținutul ghidului pacientului și al părintelui/îngrijitorului;
 - necesitatea de a purta asupra sa cardul de atenționare pentru pacient și de a-l arăta profesioniștilor din domeniul sănătății;
 - importanța monitorizării regulate și a urmăririi pe termen lung.
- Furnizarea datelor de contact pentru raportarea tuturor reacțiilor adverse suspectate și pentru a include numărul de lot individual al medicamentului care poate fi găsit pe cardul de atenționare pentru pacient.

- **Ghidul privind manipularea și metoda de administrare pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să cuprindă următoarele elemente-cheie:

- Recomandări cu privire la faptul că Libmeldy trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT);
- Instrucțiuni privind precauțiile care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea Libmeldy;
- Instrucțiuni privind recepționarea și păstrarea Libmeldy;
- Instrucțiuni pentru verificarea Libmeldy înainte de administrare;

- Instrucțiuni privind decongelarea Libmeldy;
- Furnizarea datelor de contact pentru raportarea tuturor reacțiilor adverse suspectate și pentru a include numărul de lot individual al medicamentului care poate fi găsit pe cardul de atenționare pentru pacient.

Pachetul educațional pentru pacienți trebuie să conțină:

- prospectul;
- ghidul pacientului și al părintelui/îngrijitorului;
- cardul de atenționare pentru pacient.

- **Ghidul pacientului și al părintelui/îngrijitorului** va conține următoarele mesaje-cheie:

- Atenționarea de a monitoriza pacientul pentru a depista simptomele de leucemie sau limfom și pentru a contacta imediat medicul specialist dacă apar simptome, deoarece există un risc mic ca pacientul să dezvolte leucemie sau limfom; Medicul specialist va verifica sângele pacientului pentru a depista orice semne de leucemie sau limfom în timpul controalelor anuale de rutină, care vor continua după tratament;
- Recomandări cu privire la necesitatea ca pacientul sau părintele/îngrijitorului său să poarte asupra sa cardul de atenționare pentru pacient, pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul că acesta a fost tratat cu Libmeldy;
- Recomandări cu privire la importanța monitorizării regulate și pentru a raporta orice simptome sau îngrijorări medicului specialist care tratează copilul;
- Informații privind studiul LongTERM-MLD și scopul studiului;
- Furnizarea datelor de contact pentru raportarea oricăror reacții adverse sau simptome ale pacientului și ce înseamnă un medicament care face obiectul unei monitorizări suplimentare (▼).

- **Cardul de atenționare pentru pacient** trebuie să conțină următoarele mesaje-cheie:

- Afirmația că pacientul a fost tratat cu Libmeldy, cu numărul de lot al medicamentului și data tratamentului, pentru a asigura trasabilitatea conform Ghidului privitor la urmărirea siguranței și eficacității – Managementul riscului la medicamentele pentru terapii avansate (EMA/149995/2008);
- Datele de contact ale medicului curant;
- Informații cu privire la posibilitatea unor rezultate fals pozitive, din cauza Libmeldy, ale unor teste HIV disponibile comercial;
- Informația că pacientul a fost tratat cu terapie genică și nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule;
- Detalii privind raportarea reacțiilor adverse și faptul că Libmeldy face obiectul unei monitorizări suplimentare ▼;
- Datele de contact de la care profesionistul din domeniul sănătății poate primi informații suplimentare.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Libmeldy, este implementat un sistem cu scopul de a controla accesul la medicament dincolo de nivelul de control asigurat prin măsurile obișnuite de reducere la minimum a riscului. Următoarele cerințe trebuie îndeplinite înainte ca medicamentul să fie prescris, fabricat, distribuit și utilizat:

Libmeldy trebuie să fie disponibil numai prin intermediul centrelor de tratament calificate de către DAPP, pentru a asigura trasabilitatea celulelor pacientului și a medicamentului fabricat între spitalul de tratament și locul de fabricație. Selectarea centrelor de tratament se va efectua în colaborare cu autoritățile medicale naționale, după caz. Profesioniștii din domeniul sănătății vor fi instruiți cu privire la materialele educaționale pentru medici, în cadrul procesului de calificare a centrului.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
------------	--------------------

Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea și siguranța pe termen lung ale Libmeldy la copii cu forma infantilă târzie sau juvenilă timpurie de LDM, DAPP va efectua și va depune rezultatele unui studiu prospectiv pe baza datelor dintr-un registru, conform unui protocol convenit.	Rapoarte interimare care vor fi depuse în conformitate cu PMR Raportul final al studiului: Martie 2046
---	--

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL INTERMEDIAR

CASETĂ METALICĂ ȘI PUNGĂ DE PROTECȚIE

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
atidarsagen autotemcel (celule CD34⁺)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Populație de celule CD34⁺ autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu vector lentiviral care exprimă gena umană arilsulfataza A (ARSA). Acest medicament conține celule de origine umană.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, dimetilsulfoxid, albumină umană și clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

10-20 ml per pungă de perfuzie

Vezi Fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34⁺ pentru acest pacient.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat (< -130 °C). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de ambalaj grupat decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Țările de Jos

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1493/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Prenume:
Nume:
Data nașterii pacientului:
DIN:
COI ID:
Lot:
ID Recipient:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGA DE PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
atidarsagen autotemcel (celule CD34⁺)
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Prenume:
Nume:
Data nașterii pacientului:
DIN:
ID COI:
Lot:
ID Recipient:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10-20 ml de dispersie celulară în fiecare pungă.

Vezi Fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34⁺ pentru acest pacient.

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FIȘA DE INFORMAȚII PENTRU LOT (FIL) INCLUS ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Libmeldy 2-10 x 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Populație de celule CD34⁺ autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu vector lentiviral care exprimă gena umană arilsulfataza A (ARSA).

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

INFORMAȚII PRIVIND LOTUL/LOTURILE FURNIZAT(E)

În transport este(sunt) inclus(e) următorul(oarele) lot(uri):

Numărul lotului	ID pungă	Volumul dispersiei perfuzabile (ml)	Concentrație (x 10 ⁶ celule/ml)	Total celule CD34 ⁺ (x 10 ⁶)	Data de expirare (ZZ-LLL-AAAA)

Numărul total de pungi:

Numărul total de celule CD34⁺ (x 10⁶):

Doza furnizată (calculată pe baza greutateii corporale a pacientului la momentul recoltării celulare) este:

_____ × 10⁶ CD34⁺ celule/kg.

Doza minimă recomandată de Libmeldy care trebuie administrată este 3 × 10⁶ CD34⁺ celule/kg. În studiile clinice, au fost administrate doze de până la 30 × 10⁶ CD34⁺ celule/kg.

Doza care va fi perfuzată trebuie determinată de medicul curant, pe baza numărului total de celule CD34⁺ furnizate, a greutateii corporale a pacientului la momentul tratamentului și a faptului că orice pungă utilizată trebuie administrată integral.

4. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

PĂSTRAȚI ACEST DOCUMENT ȘI ȚINEȚI-L LA ÎNDEMÂNĂ ÎN MOMENTUL PREGĂTIRII PENTRU ADMINISTRARE LIBMELDY

Numai pentru utilizare autologă.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

INSTRUCȚIUNI PENTRU PĂSTRARE ȘI UTILIZARE

A se păstra și transporta congelat ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de ambalaj grupat decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

Perioada de valabilitate: 6 luni la $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE LOTURILOR

Informațiile sunt prezentate în tabelul din secțiunea 3 de mai sus.

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

SEC:

Prenume:

Nume:

Data nașterii pacientului

Greutate corporală la prima recoltare (kg):

DIN:

ID COI:

ID Recipient:

Informațiile asociate seriei de fabricație și ID-ului pungii sunt prezentate în tabelul de la pct. 3 de mai sus.

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Țările de Jos

11. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/20/1493/001

B. PROSPECTUL

Prospectul însoțitor: Informații pentru pacient sau îngrijitor

Libmeldy 2-10 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă atidarsagen autotemcel (celule CD34⁺)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le poate avea copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca medicamentul să-i fie administrat copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Medicul copilului dumneavoastră vă va da un card de atenționare pentru pacient. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale care consultă copilul sau atunci când acesta merge la spital.
- În cazul în care copilul dumneavoastră are reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Libmeldy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să-i fie administrat copilului dumneavoastră Libmeldy
3. Cum se administrează Libmeldy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Libmeldy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Libmeldy și pentru ce se utilizează

Ce este Libmeldy

Libmeldy (atidarsagen autotemcel) este un tip de medicament numit **medicament pentru terapie genică**. Este produs special pentru copilul dumneavoastră din celulele sale sanguine.

Pentru ce se utilizează Libmeldy

Libmeldy se utilizează pentru tratamentul unei afecțiuni grave denumite leucodistrofie metacromatică (LDM):

- la copii cu forma „infantilă târzie” sau „juvenilă timpurie” a bolii, care nu au dezvoltat încă niciun semn sau simptom,
- la copii cu forma „juvenilă timpurie” a bolii, care au început să dezvolte simptome, dar ale căror simptome încă nu se agravează rapid.

Persoanele cu LDM prezintă o anomalie la nivelul genei care o împiedică să producă o enzimă numită arilsulfataza A (ARSA). Acest lucru duce la acumularea de substanțe numite *sulfatide* în creier și la nivelul sistemului nervos, cauzând deteriorarea sistemului nervos și pierderea progresivă a abilităților fizice și, ulterior, a capacității mintale, ducând în cele din urmă la deces.

Cum acționează Libmeldy?

Din celulele sanguine ale copilului dumneavoastră se recoltează celule numite *celule stem*. Acestea sunt apoi modificate într-un laborator, pentru a introduce o genă funcțională care să producă ARSA. Când copilului dumneavoastră i se administrează Libmeldy, care este fabricat din aceste celule modificate, celulele vor începe să producă ARSA pentru a descompune sulfatidele din celulele nervoase și alte celule ale organismului copilului. Se preconizează că acest lucru încetinește evoluția bolii și ameliorează calitatea vieții copilului dumneavoastră

Libmeldy se administrează prin picurare (*perfuzie*) în venă (*intravenos*). Pentru mai multe informații despre ce se întâmplă înainte de tratament și în timpul tratamentului, vezi pct. 3, *Cum se administrează Libmeldy*.

Dacă aveți întrebări despre cum acționează Libmeldy sau de ce acest medicament i-a fost prescris copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră

2. Ce trebuie să știți înainte să-i fie administrat copilului dumneavoastră Libmeldy

Este contraindicată administrarea Libmeldy:

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la atidarsagen autotemcel sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că este posibil ca copilul dumneavoastră să fie alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră
- dacă copilului dumneavoastră i s-a administrat anterior terapie genică fabricată din celulele sale stem sanguine.
- dacă copilul dumneavoastră este alergic la – sau dacă medicul dumneavoastră crede că acesta ar putea avea reacții adverse inacceptabile la – oricare dintre componentele medicamentelor care i se administrează înainte de tratamentul cu Libmeldy (vezi pct. 3).

Atenționări și precauții

Discutați cu copilului dumneavoastră să i se administreze Libmeldy adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Informațiile despre medicamentele bazate pe celule, precum Libmeldy, trebuie păstrate în spital, timp de 30 de ani. Informațiile păstrate despre copilul dumneavoastră sunt numele și numărul seriei de Libmeldy care i s-a administrat.
- Libmeldy este fabricat din celulele stem ale copilului dumneavoastră și trebuie să i se administreze numai acestuia.

Înainte de tratamentul cu Libmeldy

- Înainte de a se lua decizia de a utiliza Libmeldy, copilul dumneavoastră trebuie evaluat de către medicul său, pentru a confirma dacă are LDM și pentru a evalua simptomele și efectele bolii. Copilul dumneavoastră poate să nu prezinte niciun semn fizic al bolii la momentul evaluării inițiale.
Dacă leucodistrofia metacromatică a copilului dumneavoastră a evoluat și s-a agravat înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră poate să concluzioneze că boala a atins o „fază rapid progresivă”. În acest caz, copilul dumneavoastră poate să nu obțină beneficii de pe urma tratamentului, iar medicul său poate decide să nu-i administreze Libmeldy.
- Cateterul venos central este o tubură flexibilă, subțire, pe care medicul le introduce într-o venă mare, pentru a avea acces la fluxul sanguin al copilului. Riscurile acestor tuburi sunt infecții și formarea de cheaguri de sânge. Medicul și asistentele medicale vor monitoriza copilul pentru a depista orice complicații asociate cateterului venos central.

- Înainte de a fi administrat copilului dumneavoastră, Libmeldy este testat pentru a depista prezența microbilor infecțioși. Există un risc mic de infecție. Acestea vor fi monitorizate de medici și asistente pe toată durata perfuziei, pentru a se depista semne de infecție și pentru a se administra tratament, dacă este necesar.
- Medicul va examina glanda tiroidă a copilului dumneavoastră. Glanda tiroidă se află la nivelul gâtului și produce hormoni care sunt importanți pentru funcționarea normală a organismului. Aceasta va fi monitorizată și după tratament, dacă este necesar.

După tratamentul cu Libmeldy

- După tratament, este posibil să i se solicite copilului dumneavoastră să se înscrie într-un **studiu de urmărire** cu o durată de maximum 15 ani, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale Libmeldy.
- În cazul în care copilul dumneavoastră are nevoie de o transfuzie de sânge în primele 3 luni de la perfuzia cu Libmeldy, produsele din sânge trebuie iradiate. Aceasta înseamnă că numărul de globule albe din sânge, numite limfocite, a fost redus pentru a minimiza riscul unei reacții la transfuzie. Medicul va monitoriza copilul pentru a depista orice reacție la transfuzia de sânge.
- După tratamentul cu Libmeldy, pentru o perioadă de timp, copilul dumneavoastră va avea un număr mic de celule sanguine. Acest lucru afectează celulele sanguine care combat infecțiile, numite neutrofile, care pot fi măsurate printr-o analiză simplă a sângelui. Dacă numărul de neutrofile al copilului dumneavoastră este în continuare mic după 60 de zile, acest lucru poate fi numit „eșecul grefării”. Într-un astfel de caz, medicul copilului poate decide să-i restituie celulele de salvare recoltate anterior (vezi pct. 3). Celulele de salvare nu au gena funcțională ARSA adăugată și nu vor produce enzima ARSA.
- După ce i s-a administrat medicamentul de condiționare, copilul dumneavoastră poate avea un număr mic de trombocite în sânge. Acest lucru înseamnă că este posibil ca sângele copilului dumneavoastră să nu se coaguleze normal, acesta putând fi predispus la sângerare o anumită perioadă după tratament. Medicul va monitoriza numărul de trombocite al copilului prin analize de sânge simple și îi va administra tratament dacă este necesar. Acesta poate cuprinde transfuzia de trombocite, pentru a ajuta la creșterea numărului de trombocite.
- Este posibil să apară acidoza metabolică. Aceasta este o afecțiune în care nivelul de acid din sânge crește. Cauzele pot fi diferite, iar afecțiunea este mai frecventă la pacienții cu LDM. Simptomele acidozei metabolice includ senzație de oprire a respirației, respirație rapidă, greață și vărsături. Medicul va monitoriza copilul pentru a depista semnele și simptomele acidozei metabolice.
- Introducerea unei gene noi în celulele stem ar putea cauza, teoretic, cancere ale sângelui (leucemie și limfom). După tratament, medicul va monitoriza copilul pentru a depista orice semne de leucemie sau limfom.
- În timpul studiilor clinice, unii pacienți au dezvoltat anticorpi la enzima ARSA, numiți anticorpi anti-ARSA (vezi reacțiile adverse la Libmeldy, la pct. 4). Acestea au dispărut de la sine sau după tratamentul cu un medicament adecvat. Medicul copilului îi va monitoriza nivelurile de anticorpi anti-ARSA din sânge și îi va administra tratament, dacă este necesar.
- După ce i se administrează Libmeldy, copilul va fi monitorizat prin analize de sânge efectuate regulat. Acestea vor include măsurarea nivelurilor de anticorpi din sânge, numiți imunoglobuline. Dacă nivelul lor este scăzut, copilul dumneavoastră poate avea nevoie de tratament de substituție cu imunoglobuline. Medicul său va discuta cu dumneavoastră acest lucru, dacă este necesar.

- Libmeldy este preparat folosind părți ale virusului imunodeficienței umane (HIV), care au fost modificate astfel încât să nu poată provoca infecție. Virusul modificat este utilizat pentru a introduce gena ARSA în celulele stem ale copilului. Deși acest medicament nu îi va transmite copilului infecția cu HIV, existența Libmeldy în sângele său poate duce la un rezultat fals pozitiv al testului HIV, în cazul unor teste comerciale (denumite „teste pe bază de PCR”) care recunosc partea de virus HIV utilizat pentru fabricarea Libmeldy. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă un rezultat pozitiv la testul HIV după tratamentul cu Libmeldy, adresați-vă medicului său sau asistentei medicale.
- După tratamentul cu Libmeldy, copilul dumneavoastră nu va putea dona sânge, organe, țesuturi sau celule. Acest lucru se întâmplă din cauza faptului că Libmeldy este un produs de terapie genică.

Înainte de a administra Libmeldy copilului dumneavoastră, medicul:

- Va examina plămânii, inima, rinichii, ficatul și tensiunea arterială a copilului.
- Va verifica dacă există semne de infecție; orice infecție va fi tratată înainte de administrarea Libmeldy.
- Va verifica dacă există infecție cu virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusul T-limfotropic uman (HTLV), HIV sau infecție cu micoplasmă.
- Va verifica dacă copilul dumneavoastră a fost vaccinat în ultimele 6 săptămâni sau dacă are un vaccin planificat în următoarele câteva luni.

În cazul în care tratamentul cu Libmeldy nu poate fi încheiat

Înainte de a i se administra Libmeldy, copilului dumneavoastră i se va administra un medicament de condiționare, pentru obținerea de celule din măduva osoasă.

În cazul în care copilului nu i se poate administra Libmeldy după ce i s-a administrat medicamentul de condiționare sau dacă celulele stem modificate nu se prind (*greșează*) în organismul său, medicul poate decide să-i restituie prin perfuzie celulele de salvare recoltate anterior (vezi și pct. 3, *Cum se administrează Libmeldy*). Celulele de salvare nu au gena funcțională ARSA adăugată și nu vor produce enzima ARSA. Pentru detalii suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră

Libmeldy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul ia, a luat recent sau s-ar putea să orice alte medicamente.

- Copilul dumneavoastră nu trebuie să ia niciun **medicament pentru infecția cu HIV** începând cu cel puțin o lună înainte de a i se administra medicamentele de mobilizare până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Libmeldy (vezi și pct. 3, *Cum se fabrică și se administrează Libmeldy*).
- Este contraindicat să i se administreze vaccinuri numite **vaccinuri vii** cu 6 săptămâni înainte de administrarea medicamentului de condiționare pentru pregătirea tratamentului cu Libmeldy, precum și după tratament, în perioada de refacere a sistemului său imunitar (sistemul de apărare al organismului).

Libmeldy conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține 35 – 560 mg de sodiu (componenta principală din sarea de bucatărie/de masă) în fiecare flacon. Această cantitate echivalează cu 2 până la 28 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu din alimentație recomandată pentru un adult.

În cazul în care copilul dumneavoastră nu a mai intrat anterior în contact cu DMSO (o substanță utilizată pentru conservarea celulelor congelate), medicul sau asistenta medicală trebuie să-l supravegheze cu atenție pentru a depista orice reacții în timpul perfuziei și după perfuzarea fiecărei pungi.

3. Cum se administrează Libmeldy

Libmeldy îi va fi întotdeauna administrat copilului dumneavoastră de către un medic, într-un centru de tratament calificat și va fi administrat o singură dată.

Când	Ce se întâmplă	De ce
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Libmeldy	Se administrează medicamentul de mobilizare	Pentru ca celulele stem sanguine din măduva osoasă să treacă în fluxul sanguin.
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Libmeldy	Se recoltează sânge	Pentru a fabrica Libmeldy și pentru a le folosi ca celule de substituție dacă este necesar.
Cu 5 zile înainte de perfuzia cu Libmeldy	Se administrează un medicament de condiționare timp de 3–4 zile, în spital	Pentru a pregăti măduva osoasă a copilului dumneavoastră pentru tratament prin distrugerea celulelor din măduva osoasă, pentru a putea fi înlocuite cu celulele modificate din Libmeldy.
Cu 15 – 30 de minute înainte de perfuzia cu Libmeldy	Este posibil să se administreze un medicament numit antihistaminic	Pentru a preveni o reacție alergică la perfuzie.
Inițierea tratamentului cu Libmeldy	Libmeldy se administrează prin picurare (perfuzie) în venă. Procedura se va efectua în spital și va dura aproximativ 30 de minute pentru fiecare pungă de perfuzie. Numărul de pungi diferă de la un pacient la altul.	Pentru a adăuga celule stem care conțin gena ARSA în măduva osoasă a copilului dumneavoastră.
După tratamentul cu Libmeldy	Copilul dumneavoastră va rămâne în spital aproximativ 4 – 12 săptămâni	Pentru recuperare și monitorizare, pentru a verifica dacă tratamentul copilului dumneavoastră are efect și dacă prezintă reacții adverse, până ce medicul este convins că acesta poate părăsi spitalul în siguranță.

Alte medicamente care îi vor fi administrate copilului dumneavoastră înainte de Libmeldy

Copilului dumneavoastră i se pot administra medicamente cunoscute sub numele de **medicamente de mobilizare** și **medicamente de condiționare** (vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre reacțiile adverse posibile ale acestor medicamente).

Deoarece Libmeldy este fabricat din celulele stem ale copilului dumneavoastră, acestuia i se recoltează sânge dintr-o venă și se colectează pentru a prepara medicamentul cu aproximativ 2 luni înainte de tratament.

- Copilului dumneavoastră i se va administra mai întâi un medicament de mobilizare, pentru ca celulele stem sanguine din măduva osoasă să treacă în fluxul sanguin.
- Celulele stem sanguine pot fi apoi recoltate cu ajutorul unui aparat care separă componentele sanguine (*aparat de afereză*). Este posibil să dureze mai mult de 1 zi pentru a recolta suficiente celule stem sanguine pentru a fabrica Libmeldy.

Celulele stem sanguine recoltate din sânge vor fi împărțite în:

- **Proba pentru tratament**, care va fi trimisă pentru fabricarea Libmeldy, prin introducerea unei copii funcționale a genei ARSA în celulele stem din probă.
- **Proba de rezervă**, care va fi congelată și păstrată, pentru a i se administra copilului dumneavoastră ca celule stem de substituție, dacă Libmeldy nu poate fi administrat sau nu are efect (vezi „*Dacă tratamentul cu Libmeldy nu poate fi încheiat*” la pct. 2). De reținut, celulele de rezervă pot fi recoltate alternativ din măduva osoasă a copilului dumneavoastră. În acest caz, copilului dumneavoastră i se vor administra medicamente pentru relaxare și prevenirea durerii sau i se va administra medicație pentru a nu fi conștient în timpul procedurii. Medicul va recolta măduva osoasă a copilului dumneavoastră utilizând o seringă specială.

Cum se va administra Libmeldy la copilul dumneavoastră

- Libmeldy se va administra într-un centru de tratament calificat, de către medici instruiți în utilizarea acestui tip de medicament.
- Medicii vor verifica dacă toate pungile de perfuzie cu Libmeldy sunt identificate ca fiind fabricate din proba recoltată de la copilul dumneavoastră.
- Libmeldy este un tratament care se administrează o singură dată. Acesta nu i se va mai administra din nou copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse sunt asociate medicamentului de condiționare utilizat pentru pregătirea măduvei osoase a copilului dumneavoastră pentru tratamentul cu Libmeldy.

Discutați cu medicul copilului dumneavoastră despre reacțiile adverse ale medicamentului de condiționare. De asemenea, puteți citi prospectele medicamentului respectiv.

Reacții adverse ale medicamentului de condiționare

- ➔ **Spuneți imediat medicului sau asistentei** dacă copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele reacții adverse după ce i se administrează medicamentul de condiționare. Acestea apar de obicei în primele zile și durează câteva săptămâni după administrarea medicamentului de condiționare, însă se pot dezvolta și mult mai târziu.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- analize de sânge care indică un nivel scăzut de globule albe în sânge, cu sau fără febră
- afte ale gurii, inflamație a gurii
- stare de rău (*vărsături*)
- ficat mărit
- pierderea sau reducerea funcției ovarelor

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții de natură virală sau bacteriană
- infecție în piept (*pneumonie*)
- nas care curge
- reacție extremă la o infecție
- scăderea numărului de globule roșii din sânge (*anemie*) sau de globule albe

- sângerare sau învinețire anormală – poate fi cauzată de nivelul scăzut de trombocite din sânge, ceea ce reduce capacitatea de coagulare a sângelui
- acidoză metabolică, o afecțiune în care valorile de acid din sânge sunt mari
- lichid în exces în organism
- tulburări de somn
- dureri de cap
- infecția organelor implicate în excreția urinei (precum vezica urinară și căile urinare)
- sângerări nazale
- durere la nivelul gurii și în gât
- acumularea de lichid în abdomen
- diaree
- sângerări la nivelul tractului digestiv
- senzație de rău (*greață*)
- constipație
- indigestie
- creșterea nivelului enzimelor ficatului (transaminaze și aminotransferaze) observată la analizele de sânge
- reducerea nivelului enzimelor ficatului (albumină) observată la analizele de sânge
- durere în partea dreaptă sus a abdomenului (burții), sub coaste, îngălbenirea ochilor și a pielii, creștere rapidă în greutate, umflarea brațelor, picioarelor și abdomenului și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni a ficatului grave, numită boală veno-ocluzivă.
- cojirea pielii
- iritație de scutec
- mâncărime a pielii
- inflamație a pielii
- dureri de spate
- dureri de oase
- dureri de articulații
- scăderea producției de urină
- febră
- inflamarea tractului digestiv
- rezultat pozitiv la testul pentru Aspergillus (ciupercă ce poate provoca o boală pulmonară)

Reacții adverse ale Libmeldy

Au fost raportate următoarele reacții adverse în asociere cu Libmeldy.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- rezultat pozitiv la testul de anticorpi împotriva ARSA. Anticorpii sunt apărarea naturală a organismului împotriva oricărui corp pe care organismul îl consideră străin.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Libmeldy

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Deoarece acest medicament va fi administrat într-un spital, spitalul este responsabil pentru păstrarea corectă a medicamentului înainte și în timpul utilizării, precum și pentru eliminarea deșeurilor rezultate.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta recipientului secundar și a pungii de perfuzie.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că punga de perfuzie este deteriorată sau prezintă scurgeri.

Păstrați la $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ timp de maximum 6 luni. Nu decongelați produsul decât atunci când este gata de utilizare. După decongelare, păstrați la temperatura camerei ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) și utilizați într-un interval de 2 ore. A nu se recongela.

Acest medicament conține celule umane modificate genetic. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Libmeldy

- Substanța activă constă din celule stem ale copilului dumneavoastră, care conțin copii funcționale ale genei ARSA. Concentrația pentru fiecare pungă este de $2-10 \times 10^6$ celule pe mililitru.
- Celelalte componente sunt o soluție utilizată pentru conservarea celulelor congelate și clorură de sodiu (vezi pct. 2, *Libmeldy conține clorură de sodiu*).

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Libmeldy și conținutul ambalajului

Libmeldy este o dispersie de celule, limpede până la ușor tulbure, de la incoloră până la culoare galbenă sau roz, care este furnizată într-una sau mai multe pungi de perfuzie transparente, fiecare fiind ambalată într-un recipient metalic închis.

Numele și data de naștere ale copilului dumneavoastră, precum și informațiile codificate care îl identifică ca pacient, sunt imprimate pe fiecare pungă de perfuzie și pe fiecare recipient metalic.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Bargelaan 200,
2333 CW Leiden,
Țările de Jos

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Este important să citiți în întregime conținutul acestei proceduri înainte de a administra Libmeldy.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Acest medicament conține celule umane din sanguine. Profesioniștii în domeniul sănătății care manipulează Libmeldy trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte îmbrăcăminte mănuși protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.
- Libmeldy trebuie să rămână tot timpul la $< -130^{\circ}\text{C}$, până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzie.

Determinarea dozei de administrat

- Doza care va fi perfuzată și numărul de pungi de perfuzie de Libmeldy care vor fi utilizate trebuie determinate pe baza numărului total de celule CD34^{+} furnizate, indicat pe fișa de informații pentru fiecare lot (adică „doza furnizată”, calculată pe baza greutatei corporale a pacientului la momentul recoltării celulelor). De asemenea, doza de Libmeldy care va fi administrată trebuie să țină cont de greutatea corporală a pacientului la momentul tratamentului și faptul că orice pungă utilizată trebuie administrată integral.

Pregătirea înainte de administrare

- Un pacient poate avea mai multe pungi de perfuzie. Fiecare pungă de perfuzie este furnizată într-o pungă de ambalaj grupat, care este introdusă într-o casetă metalică.
- Pungile de ambalaj grupat trebuie păstrate în caseta metalică în mediu cu vapori de azot lichid la $< -130^{\circ}\text{C}$ până ce sunt gata pentru decongelare și perfuzare.
- Țineți evidența tuturor pungilor de perfuzie și confirmați faptul că fiecare pungă de perfuzie este în termenul de valabilitate, utilizând fișa de informații care însoțește fiecare lot.
- Pentru amorsarea tubului înainte de perfuzie și pentru clătirea pungii de perfuzie și a tubului înainte de perfuzie, trebuie să fie disponibilă soluție de clorură de studiu 9 mg/ml (0,9 %) injectabilă sterilă.

Verificarea înainte de decongelare

- Nu scoateți caseta metalică din recipientul cu azot lichid și nu decongelați Libmeldy înainte ca pacientul să fie pregătit pentru perfuzie. Momentul decongelării pungii/lor de perfuzie care conțin(e) Libmeldy trebuie coordonat cu momentul perfuziei. Confirmați în prealabil ora perfuziei și ajustați ora de începere pentru decongelare astfel încât Libmeldy să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.
- Deschideți caseta metalică și inspectați punga de ambalaj grupat și punga de perfuzie pentru a depista orice defect înainte de decongelare. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați

recomandările locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de origine umană și contactați imediat Orchard Therapeutics.

- Înainte de a decongela Libmeldy, se verifică dacă identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice esențiale despre pacient indicate pe etichetele ambalajelor și în fișa de informații care însoțește fiecare lot. Libmeldy este destinat exclusiv utilizării autologe. Nu decongelați și nu perfuzați Libmeldy dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului de pe punga de perfuzie nu corespund cu pacientul vizat.

Decongelare

- După ce o scoateți cu atenție din caseta metalică, decongelați punga de perfuzie în punga sa de ambalaj grupat sigilată la 37 °C, într-un dispozitiv de decongelare controlat, până ce nu mai există gheață vizibilă în punga de perfuzie.
- După decongelarea completă, punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare.
- Punga de ambalaj grupat trebuie deschisă cu atenție, pentru a scoate punga de perfuzie care trebuie păstrată la temperatura camerei (20 °C-25 °C) până la perfuzare.
- Masați ușor punga de perfuzie pentru a resuspenda celulele. Trebuie verificat conținutul pungii de perfuzie pentru a depista orice agregate celulare vizibile rămase. Micile aglomerări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară. A nu se agita punga.
- Punga de perfuzie nu trebuie spălată în prealabil, agitată în vortex, nu trebuie să se extragă probe și/sau să se resuspende conținutul în alte medii înainte de perfuzie.
- Libmeldy nu trebuie iradiat, deoarece iradierea poate duce la inactivarea medicamentului.
- Dacă pentru doza de tratament a pacientului se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, următoarea pungă trebuie decongelată numai după ce este perfuzată complet punga precedentă.

Administrare

- Libmeldy trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central, conform procedurilor standard ale centrului de tratament calificat pentru produsele de terapie celulară.
- Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 μm.
- Fiecare pungă trebuie perfuzată prin gravitație într-un interval de 2 ore de la decongelare, inclusiv întreruperile din timpul perfuziei, pentru a menține viabilitatea maximă a medicamentului.
- Viteza maximă de administrare în perfuzie este de 5 ml/kg/oră, iar conținutul fiecărei pungi trebuie perfuzat într-un interval de aproximativ 30 de minute.
- Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Libmeldy, trebuie să se perfuzeze o singură pungă de medicament pe oră.
- Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie observați cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie să fie monitorizat înainte de a începe perfuzia, în timpul perfuziei și după perfuzarea fiecărei pungi de Libmeldy, conform recomandărilor instituției.
- La încheierea perfuziei, clătiți complet Libmeldy rămas în punga de perfuzie și tuburile asociate cu soluție perfuzabilă de 9 mg/ml clorură de sodiu (0,9 %), pentru a vă asigura că pacientului i se administrează cât mai multe celule posibil. Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

- În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Libmeldy trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

- Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Libmeldy (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.