

Bijsluiter: informatie voor de patiënt of verzorger

Libmeldy 2-10 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie atidarsagen autotemcel

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.
- De arts of verpleegkundige van uw kind zal u een waarschuwingskaart voor de patiënt geven. Lees deze zorgvuldig door en volg de instructies op.
- Laat de waarschuwingskaart voor de patiënt altijd zien als uw kind een arts of verpleegkundige bezoekt of als uw kind naar het ziekenhuis gaat.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Libmeldy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
 - Bijwerkingen van het conditioneringsgeneesmiddel
 - Bijwerkingen van Libmeldy
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Libmeldy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Libmeldy?

Libmeldy is een type geneesmiddel dat **gentherapie** wordt genoemd. Het wordt speciaal gemaakt voor uw kind uit de eigen bloedcellen van uw kind.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Libmeldy wordt gebruikt voor de behandeling van een ernstige aandoening met de naam metachromatische leukodystrofie (MLD):

- bij kinderen met de 'laat-infantiele' of 'vroeg-juvenile' vormen van de ziekte bij wie nog geen tekenen of symptomen zijn ontstaan;
- bij kinderen met de 'vroeg-juvenile' vorm van de ziekte bij wie symptomen zijn ontstaan die echter niet snel verslechteren.

Mensen met MLD hebben een defect in het gen dat het enzym arylsulfatase A (ARSA) maakt. Dit leidt ertoe dat stoffen met de naam *sulfatiden* zich ophopen in de hersenen en het zenuwstelsel, wat leidt tot schade aan het zenuwstelsel, een geleidelijk verlies van lichamelijke vaardigheden en later van geestelijke vermogens, en uiteindelijk de dood tot gevolg heeft.

Hoe werkt Libmeldy?

Cellen genaamd *stamcellen* worden verzameld uit het bloed van uw kind. Dan worden ze in een laboratorium aangepast door inbrenging van een werkend gen voor het aanmaken van ARSA. Wanneer uw kind Libmeldy toegediend krijgt, dat bestaat uit deze aangepaste cellen, zullen de cellen ARSA gaan aanmaken dat de sulfatiden in de zenuwcellen en andere cellen in het lichaam van uw kind gaat afbreken. Naar verwachting vertraagt dit de progressie (voortschrijding) van de ziekte en zorgt het voor verbetering van de kwaliteit van leven van uw kind.

Libmeldy wordt toegediend via een infuus (*infusie*) in een ader (*intraveneus*). Raadpleeg voor meer informatie over wat er voor en tijdens de behandeling gebeurt rubriek 3 *Hoe wordt dit middel toegediend?*.

Heeft u nog vragen over de werking van dit geneesmiddel of waarom dit geneesmiddel aan uw kind is voorgeschreven? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat uw kind mogelijk allergisch is, neem dan contact op met uw arts.
- Uw kind heeft al eerder genterapie gehad op basis van zijn/haar bloed-stamcellen.
- Uw kind is allergisch is voor een van de stoffen in de geneesmiddelen die uw kind krijgt toegediend voorafgaand aan de behandeling met Libmeldy. Of uw arts denkt dat uw kind onaanvaardbare bijwerkingen kan krijgen van deze stoffen (zie rubriek 3).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts voordat uw kind Libmeldy krijgt.

- Informatie over op cellen gebaseerde geneesmiddelen, zoals Libmeldy, moet 30 jaar in het ziekenhuis worden bewaard. Van uw kind worden zijn/haar naam en het partijnummer van Libmeldy dat aan hem/haar is toegediend bewaard.
- Libmeldy wordt gemaakt van de eigen stamcellen van uw kind en mag alleen aan uw kind worden gegeven.

Voor de behandeling met Libmeldy

- Voordat wordt besloten Libmeldy te gebruiken vindt beoordeling van uw kind door zijn/haar arts plaats om te bevestigen dat hij/zij MLD heeft en om hem/haar te onderzoeken op de symptomen en effecten van de ziekte. Het kan zijn dat uw kind bij de eerste beoordeling geen lichamelijke symptomen van de ziekte vertoont.
Als de MLD van uw kind is voortgeschreden en is verergerd vóór het begin van de behandeling, kan zijn/haar arts bepalen dat de ziekte in een ‘snel progressieve fase’ is gekomen. Als dit gebeurt, heeft uw kind mogelijk geen voordeel van de behandeling en kan de arts van uw kind besluiten geen Libmeldy te geven.
- Uw kind kan geneesmiddelen krijgen die **mobilisatiegeneesmiddel** en **conditioneringgeneesmiddel** worden genoemd (zie rubriek 3 en 4 voor meer informatie over deze geneesmiddelen, waaronder mogelijke bijwerkingen).
- Centraal-veneuze katheters zijn dunne, buigzame slangetjes die door een arts worden ingebracht in een grote ader om toegang te krijgen tot de bloedsomloop van uw kind. De risico's van deze lijnen

zijn infecties en de vorming van bloedstolsels. De arts en verpleegkundigen zullen uw kind controleren op complicaties van de centraal-veneuze katheter.

- Libmeldy wordt getest op de aanwezigheid van infectieuze micro-organismen voordat het aan uw kind wordt toegediend. Er bestaat een klein risico op infectie. De artsen en verpleegkundigen van uw kind zullen hem/haar tijdens de infusie controleren op tekenen van infectie en zo nodig behandelen.
- De arts zal de schildklier van uw kind controleren. De schildklier bevindt zich in de hals en maakt hormonen aan die belangrijk zijn voor een normale functionering van het lichaam. Indien nodig zal de schildklier ook na de behandeling gecontroleerd worden.

Na de behandeling met Libmeldy

- Na de behandeling kan uw kind worden gevraagd mee te doen aan een **follow-uponderzoek** dat tot 15 jaar kan duren en dient om een beter inzicht te krijgen in de langetermijneffecten van Libmeldy.
- Als uw kind een bloedtransfusie nodig heeft in de eerste 3 maanden nadat hij/zij Libmeldy heeft gekregen, moeten de bloedproducten worden bestraald. Dit betekent dat de witte bloedcellen (lymfocyten genaamd) zijn verlaagd om het risico op een reactie op de transfusie tot een minimum te beperken. De arts zal uw kind controleren op eventuele bloedtransfusiereacties.
- Uw kind zal gedurende een bepaalde periode na de behandeling met Libmeldy minder bloedcellen hebben. Dit is van invloed op infectiebestrijdende bloedcellen, neutrofielen genaamd, die met een eenvoudige bloedtest kunnen worden gemeten. Als de neutrofielen van uw kind na 60 dagen nog steeds laag zijn, kan dit 'falen van *engraftment*' (niet aanslaan van de cellen) worden genoemd. In dergelijke gevallen kan de arts van uw kind besluiten de eerder verzamelde noodcellen terug te geven aan uw kind (zie rubriek 3). De noodcellen hebben niet het werkende ARSA-gen ingevoegd en ze zullen het ARSA-enzym niet aanmaken.
- Na toediening van het conditioneringsgeneesmiddel kan uw kind een laag aantal bloedplaatjes in het bloed hebben. Dit betekent dat het bloed van uw kind mogelijk niet normaal stolt en dat uw kind enige tijd na de behandeling last kan hebben van bloedingen. De arts zal het aantal bloedplaatjes van uw kind controleren door middel van eenvoudige bloedtests en uw kind zo nodig behandelen. Dit kan bestaan uit een transfusie met bloedplaatjes om het aantal bloedplaatjes te helpen verhogen.
- Er kan metabole acidose optreden. Bij deze aandoening stijgt de concentratie van zuur in het bloed. Dit kan veel verschillende redenen hebben en de aandoening komt vaker voor bij patiënten met MLD. Symptomen van metabole acidose zijn onder meer kortademigheid, snelle ademhaling, misselijkheid en braken. De arts zal uw kind controleren op tekenen en symptomen van metabole acidose.
- Het inbrengen van een nieuw gen in de stamcellen kan theoretisch bloedkanker (leukemie en lymfoom) veroorzaken. Na de behandeling zal uw arts uw kind controleren op eventuele tekenen van leukemie of lymfoom.
- Tijdens de klinische onderzoeken ontwikkelden sommige patiënten antilichamen tegen het ARSA-enzym, de zogenaamde anti-ARSA-antilichamen (zie de bijwerkingen van Libmeldy in rubriek 4). Dit verdween vanzelf of na behandeling met aangepaste geneesmiddelen. De arts van uw kind zal zijn/haar bloed op anti-ARSA-antilichamen controleren en zo nodig een behandeling geven.
- Nadat uw kind Libmeldy heeft gekregen, wordt hij/zij gecontroleerd met regelmatige bloedtests. Dit bestaat onder meer uit meting van de antilichamen in zijn/haar bloed, de zogeheten immunoglobulinen. Als de concentratie ervan laag is, heeft uw kind mogelijk

immunoglobulinesubstitutie therapie (aanvulling van immunoglobulinen) nodig. Indien nodig zal de arts van uw kind dit met u bespreken.

- Libmeldy wordt bereid met delen van het humane immunodeficiëntievirus (hiv), die zodanig zijn veranderd dat ze geen infectie kunnen veroorzaken. Met behulp van het veranderde virus wordt het ARSA-gen ingebracht in de eigen stamcellen van uw kind. Hoewel uw kind van dit geneesmiddel geen hiv-infectie kan krijgen, kan de aanwezigheid van Libmeldy in het bloed een fout-positieve hiv-test veroorzaken bij sommige commerciële testen (zogenaamde “PCR-gebaseerde tests”) die een stukje hiv herkennen waarmee Libmeldy is gemaakt. Neem contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind als uw kind positief test op hiv na behandeling met Libmeldy.
- Na een behandeling met Libmeldy kan uw kind geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren. Dat komt omdat Libmeldy een gentherapieproduct is.

Vóór de toediening van Libmeldy aan uw kind zal de arts het volgende doen:

- Controleren van de longen, het hart, de nieren, de lever en de bloeddruk van uw kind.
- Kijken naar tekenen van infectie; eventuele infectie zal worden behandeld voordat uw kind Libmeldy krijgt.
- Controleren op hepatitis B, hepatitis C, humaan T-cel-lymfotroop virus (HTLV), hiv of mycoplasma-infectie.
- Controleren of uw kind in de afgelopen 6 weken is gevaccineerd of dat er voor uw kind in de komende maanden een vaccinatie is gepland.

Als de behandeling met Libmeldy niet kan worden afgemaakt

Vóór de toediening van Libmeldy aan uw kind krijgt uw kind een conditioneringsmiddel om cellen uit zijn/haar beenmerg te verwijderen.

Als Libmeldy niet kan worden toegediend nadat uw kind het conditioneringsmiddel heeft gekregen of als de gemodificeerde stamcellen niet aanslaan in het lichaam van uw kind (*engraftment*), kan de arts besluiten de eerder verzamelde noodcellen via infusie aan uw kind terug te geven (zie ook rubriek 3, *Hoe wordt dit middel toegediend?*). De noodcellen hebben niet het werkende ARSA-gen ingevoegd en ze zullen het ARSA-enzym niet aanmaken. Neem voor meer informatie contact op met de arts van uw kind.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Neemt uw kind naast Libmeldy nog andere geneesmiddelen in, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? **Vertel dat dan uw arts.**

- Uw kind mag geen **geneesmiddelen voor hiv-infectie** gebruiken vanaf ten minste één maand voordat uw kind de mobilisatiemiddelen krijgt tot ten minste 7 dagen na de infusie met Libmeldy (zie ook rubriek 3, *Hoe wordt dit middel toegediend?*).
- Uw kind mag niet worden gevaccineerd met zogenaamde **levende vaccins** gedurende 6 weken voordat hij/zij het conditioneringsmiddel krijgt ter voorbereiding op de behandeling met Libmeldy, en evenmin na de behandeling terwijl het immuunsysteem van uw kind (het afweersysteem van het lichaam) aan het herstellen is.

Libmeldy bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit geneesmiddel bevat 35-560 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) per dosis. Dit komt neer op 2 tot 28 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Als uw kind niet eerder in contact is gekomen met DMSO (een stof voor het conserveren van bevroren cellen), dient de arts of verpleegkundige uw kind nauwlettend te controleren op reacties tijdens de infusie en om het uur, gedurende 3 uur, na de infusie.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Aangezien Libmeldy wordt gemaakt uit eigen stamcellen van uw kind, wordt ongeveer 2 maanden vóór de behandeling bloed van uw kind uit een ader afgenomen om het geneesmiddel te kunnen bereiden.

- Uw kind krijgt eerst een mobilisatiemiddel om de bloed-stamcellen te verplaatsen van het beenmerg van uw kind naar de bloedsomloop.
- De bloed-stamcellen kunnen vervolgens worden verzameld door een machine die bloedcomponenten scheidt (*aferesemachine*). Het kan meer dan 1 dag duren voordat voldoende bloed-stamcellen verzameld zijn voor de bereiding van Libmeldy.

De afgenomen stamcellen uit het bloed zullen worden verdeeld in:

- Het **behandelingsmonster**, dat wordt opgestuurd om Libmeldy te maken door inbrenging van een werkende kopie van het ARSA-gen in de stamcellen in het monster.
- Het **reservemonster**, dat ingevroren en opgeslagen zal worden, voor toediening aan uw kind als vervangende stamcellen als Libmeldy niet kan worden toegediend of niet werkt (zie *'Als de behandeling met Libmeldy niet kan worden afgemaakt'* in rubriek 2). Het is belangrijk op te merken dat de reservecellen ook kunnen worden verzameld uit het beenmerg van uw kind. In een dergelijk geval zal uw kind vóór de procedure medicijnen krijgen om te ontspannen en pijn te voorkomen of hem/haar in slaap te brengen. De arts zal het beenmerg van uw kind verzamelen met een speciale naald.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Libmeldy zal aan uw kind worden gegeven in een gekwalificeerde behandelinstelling en door artsen die geoefend zijn in het gebruik van dit type geneesmiddel.
- De artsen zullen nagaan of op alle Libmeldy-infuuszakken staat dat het middel is gemaakt uit het eigen monster van uw kind.
- Libmeldy is een eenmalige behandeling. Uw kind krijgt het niet opnieuw.

Wanneer	Wat gebeurt er	Waarom
Ongeveer 2 maanden vóór de infusie met Libmeldy	Mobilisatiegeneesmiddel wordt gegeven	Om de bloed-stamcellen te verplaatsen van het beenmerg van uw kind naar de bloedsomloop.
Ongeveer 2 maanden vóór de infusie met Libmeldy	Bloed wordt afgenomen	Om Libmeldy te maken en zo nodig als vervangingscellen te dienen.
5 dagen vóór de infusie met Libmeldy	In een ziekenhuis wordt een conditioneringgeneesmiddel toegediend gedurende 3 tot 4 dagen	Om het beenmerg van uw kind voor te bereiden op de behandeling door de cellen in het beenmerg te vernietigen, zodat deze kunnen worden vervangen door de gemodificeerde (gewijzigde) cellen in Libmeldy.
15 tot 30 minuten vóór de infusie met Libmeldy	Er kan een geneesmiddel dat antihistaminicum heet worden gegeven	Om een allergische reactie op de infusie te helpen voorkomen.

Start van behandeling met Libmeldy	Libmeldy wordt gegeven door een infuus (infusie) in een ader. Dit vindt plaats in een ziekenhuis en duurt ongeveer 30 minuten per infuuszak. Het aantal zakken varieert per patiënt.	Om stamcellen met het ARSAGEN in te brengen in het beenmerg van uw kind.
Na behandeling met Libmeldy	Uw kind verblijft ongeveer 4 tot 12 weken in het ziekenhuis	Om te herstellen en gemonitord te worden om te controleren of de behandeling van uw kind werkt en uw kind te helpen in geval van bijwerkingen tot de arts ervan overtuigd is dat uw kind het ziekenhuis veilig kan verlaten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen houden verband met het conditioneringsgeneesmiddel om het beenmerg van uw kind voor te bereiden op behandeling met Libmeldy.

Bespreek met de arts van uw kind de bijwerkingen van het conditioneringsgeneesmiddel. U kunt ook de bijsluiter van dat geneesmiddel raadplegen.

Bijwerkingen van het conditioneringsgeneesmiddel

→ Krijgt uw kind na toediening van het conditioneringsgeneesmiddel last van een van de volgende bijwerkingen? **Neem dan onmiddellijk contact op met de arts of verpleegkundige.** Deze bijwerkingen treden meestal op tussen de eerste paar dagen en enkele weken na toediening van het conditioneringsgeneesmiddel, maar kunnen ook veel later ontstaan.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)

- een laag aantal witte bloedcellen (gebleken uit bloedonderzoek) met of zonder koorts
- metabole acidose, een aandoening waarbij de zuurconcentratie van het bloed verhoogd is
- ontsteking en zweren van de mond en lippen
- misselijkheid (*braken*)
- vergrote lever
- pijn rechts in de bovenbuik onder de ribben, gele verkleuring van ogen of huid, snelle gewichtstoename, zwelling van armen, benen en buik en moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige leveraandoening met de naam *veno-occlusieve ziekte*
- verlies van functie of verminderde functie van de eierstokken

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen)

- abnormale bloedingen of bloeditstoringen - kunnen worden veroorzaakt door een laag aantal bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed stolt
- infecties waardoor uw kind het heet kan hebben (koortsig), het koud kan hebben of zweterig kan zijn

- borstkasinfectie (*pneumonie*)
- infectie van de organen die een rol spelen bij de uitscheiding van urine (zoals de blaas en de urinewegen)
- laag aantal rode bloedcellen (*anemie*)
- overmatig vocht in het lichaam
- vochtophoping in de buik
- slaapproblemen
- hoofdpijn
- bloedneuzen
- pijn in de mond en keel
- diarree
- bloedingen in het maag-darmkanaal
- misselijkheid
- leverenzymen verhoogd (transaminasen en aminotransferasen, gebleken uit bloedonderzoek)
- jeukende huid
- rugpijn
- botpijn
- verminderde urineproductie
- koorts
- positieve test op *Aspergillus* (longziekte veroorzaakt door schimmel)

Bijwerkingen van Libmeldy

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Libmeldy.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)

- positieve test op antilichamen tegen ARSA. Antilichamen zijn de natuurlijke afweer van het lichaam tegen alles wat lichaam vreemd vindt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen.

Aangezien dit geneesmiddel in een ziekenhuis wordt toegediend, is het ziekenhuis verantwoordelijk voor de juiste manier van bewaring van het geneesmiddel vóór en tijdens het gebruik, en voor de juiste verwijdering ervan.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en de etiketten op de infuuszakken.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de infuuszak beschadigd is of lekt.

Bewaren bij < -130 °C gedurende maximaal 6 maanden. Het product pas ontdooien als het gereed is om te worden gebruikt. Na ontdooiing bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C) bewaren en binnen 2 uur gebruiken. Niet opnieuw invriezen.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde (gewijzigde) menselijke cellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof van Libmeldy bestaat uit de eigen stamcellen van uw kind die werkende kopieën van het ARSA-gen bevatten. De concentratie per zak is $2-10 \times 10^6$ cellen per milliliter.
- De andere stoffen in dit middel zijn een oplossing voor het conserveren van bevroren cellen en natriumchloride (zie rubriek 2, *Libmeldy bevat natrium*).

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.

Hoe ziet Libmeldy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Libmeldy is een heldere tot enigszins troebele, kleurloze tot gele of roze dispersie van cellen die wordt geleverd in een of meer doorzichtige infuuszakken, die elk zijn verpakt in een zak in een gesloten metalen houder.

De naam en de geboortedatum van uw kind, en gecodeerde informatie waarmee uw kind als de patiënt wordt geïdentificeerd, staan afgedrukt op iedere infuuszak en elke metalen houder.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milaan
Italië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu> <http://www.ema.europa.eu>.