

Folheto informativo: Informação para o doente ou prestador de cuidados

Libmeldy 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão atidarsagene autotemcel

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que a sua criança possa ter. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a sua criança receber este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou enfermeiro do seu filho.
- O médico ou enfermeiro do seu filho irá dar-lhe um Cartão de alerta do doente. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Mostre sempre o Cartão de alerta do doente ao médico ou enfermeiro quando o seu filho os vir ou se o seu filho for ao hospital.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Libmeldy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Libmeldy
3. Como é que Libmeldy é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
 - Efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento
 - Efeitos indesejáveis de Libmeldy
5. Como conservar Libmeldy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Libmeldy e para que é utilizado

O que é Libmeldy

Libmeldy é um tipo de medicamento chamado *terapia genética*. É feito especialmente para o seu filho a partir de células do sangue do seu próprio filho.

Para que é utilizado Libmeldy

Libmeldy é utilizado para tratar uma doença grave chamada leucodistrofia metacromática (LDM):

- em crianças com as formas «infantil tardia» ou «juvenil precoce» da doença e que ainda não desenvolveram nenhum sinal ou sintoma,
- em crianças com a forma «juvenil precoce» da doença que começaram a desenvolver sintomas, mas estes ainda não estão a piorar rapidamente.

As pessoas com LDM têm um defeito no gene que produz uma enzima chamada arilsulfatase A (ARSA). Isso leva a uma acumulação de substâncias chamadas *sulfatídeos* no cérebro e no sistema nervoso, causando danos ao sistema nervoso e a perda progressiva de capacidades físicas e, mais tarde, da capacidade mental, acabando por levar à morte.

Como funciona Libmeldy?

São colhidas células chamadas *células estaminais* do sangue do seu filho. São depois modificadas em laboratório para inserir um gene funcional para produzir ARSA. Quando o seu filho receber Libmeldy,

que é composto por essas células modificadas, as células começarão a produzir ARSA para degradar os sulfatídeos nas células nervosas e noutras células do corpo do seu filho. Espera-se que isto desacelere a progressão da doença e melhore a qualidade de vida do seu filho.

Libmeldy é introduzido gota a gota (*perfusão*) numa veia (*intravenosamente*). Para obter mais informações sobre o que acontece antes e durante o tratamento, consulte a secção 3, *Como é administrado Libmeldy*.

Se tiver alguma dúvida sobre a forma como Libmeldy funciona ou por que razão este medicamento foi prescrito ao seu filho, pergunte ao médico dele.

2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Libmeldy

O seu filho não pode receber Libmeldy:

- Se tiver alergia a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se lhe parece que o seu filho pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico.
- Se o seu filho já fez terapia genética a partir das suas células estaminais do sangue.
- Se o seu filho é alérgico a — ou se o seu médico acha que o seu filho teria efeitos indesejáveis inaceitáveis de — qualquer um dos componentes dos medicamentos que o seu filho irá receber antes do tratamento com Libmeldy (ver secção 3).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de Libmeldy ser administrado ao seu filho.

- As informações sobre medicamentos à base de células, como Libmeldy, devem ser guardadas durante 30 anos no hospital. As informações guardadas sobre o seu filho serão o nome dele e o número do lote de Libmeldy que recebeu.
- Libmeldy é produzido a partir das células estaminais do seu próprio filho e só deve ser dado ao seu filho.

Antes do tratamento com Libmeldy

- A avaliação do seu filho pelo médico para confirmar que ele tem LDM e avaliar os sintomas e efeitos da sua doença terá lugar antes de tomar a decisão de utilizar Libmeldy. O seu filho pode não apresentar quaisquer sinais físicos da doença na altura da avaliação inicial. Se a LDM do seu filho progredir e piorar antes do início do tratamento, o seu médico pode determinar que a doença atingiu uma «fase de progressão rápida». Se isso acontecer, o seu filho pode já não ter benefício com o tratamento e o médico dele pode decidir não lhe dar Libmeldy.
- O seu filho pode vir a receber medicamentos conhecidos como **medicamentos de mobilização** e **medicamentos de condicionamento** (ver secções 3 e 4 para obter mais informações sobre estes medicamentos, incluindo possíveis efeitos indesejáveis).
- Cateteres venosos centrais são tubos finos e flexíveis que são inseridos por um médico numa veia grande para ter acesso à corrente sanguínea do seu filho. Os riscos da utilização desses tubos são infeções e a formação de coágulos sanguíneos. O médico e o pessoal de enfermagem vão monitorizar o seu filho relativamente a qualquer complicação do cateter venoso central.
- Libmeldy é testado para a presença de micróbios infecciosos antes de ser administrado ao seu filho. Existe um pequeno risco de infeção. Os médicos e enfermeiros do seu filho irão monitorizá-lo durante toda a perfusão à procura de sinais de infeção e providenciarão o tratamento no caso de ser necessário.

- O médico irá verificar a glândula tiroide do seu filho. A glândula tiroide encontra-se no pescoço e produz hormonas que são importantes para ajudar o corpo a funcionar normalmente. O seu filho também será monitorizado após o tratamento, se for necessário.

Após o tratamento com Libmeldy

- Após o tratamento, o seu filho pode vir a ser solicitado a participar num **estudo de seguimento** com uma duração até 15 anos para se compreender melhor os efeitos a longo prazo de Libmeldy.
- Se o seu filho precisar de uma transfusão de sangue nos primeiros 3 meses após receber Libmeldy, os produtos de sangue devem ser irradiados. Isto significa que os glóbulos brancos, chamados *linfócitos*, são reduzidos para minimizar o risco de uma reação à transfusão. O médico irá monitorizar o seu filho relativamente a qualquer reação à transfusão de sangue.
- As células do sangue do seu filho ficarão baixas durante um período de tempo após o tratamento com Libmeldy. Isto afeta as células do sangue chamadas *neutrófilos* que atacam as infeções e que podem ser medidas com uma simples análise ao sangue. Se os neutrófilos do seu filho ainda estiverem baixos após 60 dias, isso pode ser o que se chama *insucesso do enxerto*. Nesse caso, o médico do seu filho pode decidir devolver ao seu filho as células de resgate que foram colhidas anteriormente (ver secção 3). As células de resgate não têm o gene *ARSA* funcional adicionado e não produzirão a enzima ARSA.
- Depois de receber o medicamento de condicionamento, o seu filho pode ter um baixo número de plaquetas no sangue. Isto significa que o sangue do seu filho pode não ser capaz de coagular normalmente e o seu filho pode ficar mais suscetível a sangrar durante algum tempo após o tratamento. O médico irá monitorizar a contagem de plaquetas do seu filho com simples análises de sangue e providenciará tratamento ao seu filho, se for necessário. Isto pode incluir uma transfusão de plaquetas para ajudar a aumentar a contagem de plaquetas.
- Pode ocorrer acidose metabólica. É uma condição em que o nível de ácido no sangue sobe. Pode haver muitas razões diferentes para isso, e esta condição é mais comum em doentes com LDM. Os sintomas da acidose metabólica incluem sentir falta de ar, respiração rápida, náusea (sensação de enjoo) e vómitos. O médico irá monitorizar o seu filho à procura de sinais e sintomas de acidose metabólica.
- A inserção de um novo gene nas células estaminais pode, teoricamente, causar cancros no sangue (leucemia e linfoma). Após o tratamento, o seu médico irá monitorizar o seu filho relativamente a qualquer sinal de leucemia ou linfoma.
- Durante os estudos clínicos, alguns doentes desenvolveram anticorpos para a enzima ARSA, chamados anticorpos anti-ARSA (ver efeitos indesejáveis de Libmeldy na secção 4). Isto resolveu-se por si só ou após o tratamento com medicamentos adaptados. O médico do seu filho irá monitorizar o sangue dele para anticorpos anti-ARSA e tratá-lo, se for necessário.
- Após o seu filho receber Libmeldy, será monitorizado através de análises ao sangue regulares. Isto incluirá a medição no sangue dele de anticorpos, conhecidos como imunoglobulinas. Se o nível de anticorpos estiver baixo, o seu filho pode precisar de terapêutica de substituição de imunoglobulina. O médico do seu filho discutirá isso consigo, se for necessário.
- Libmeldy é preparado com recurso a partes do vírus da imunodeficiência humana (VIH), que foram alteradas para que não possam causar infeção. O vírus alterado é usado para inserir o gene *ARSA* nas células estaminais do seu filho. Embora este medicamento não provoque infeção pelo VIH ao seu filho, ter Libmeldy no sangue pode causar um resultado falso positivo no teste do VIH nalguns testes comerciais (os chamados *testes baseados em PCR*) que reconhecem um vestígio do

VIH usado para fazer Libmeldy. Se o seu filho testar positivo ao VIH após o tratamento com Libmeldy, entre em contacto com o médico ou enfermeiro do seu filho.

- Após o tratamento com Libmeldy, o seu filho não poderá doar sangue, órgãos, tecidos ou células. Isto acontece porque Libmeldy é um medicamento de terapia genética.

Antes do seu filho receber Libmeldy, o médico irá:

- Verificar os pulmões, o coração, os rins, o fígado, assim como a tensão arterial.
- Procurar sinais de infeção; qualquer infeção será tratada antes do seu filho receber Libmeldy.
- Verificar se tem infeção por hepatite B, hepatite C, vírus linfotrópico humano de células T (HTLV), VIH ou micoplasma.
- Verificar se o seu filho levou uma vacina nas últimas 6 semanas ou se está alguma planeada para os meses seguintes.

Quando o tratamento com Libmeldy não pode ser concluído

Antes de receber Libmeldy, o seu filho irá receber um medicamento de condicionamento para remover células da medula óssea dele.

Se Libmeldy não puder ser dado depois de o seu filho ter recebido o medicamento de condicionamento, ou se as células estaminais modificadas não tiverem efeito (*não formarem um enxerto*) no corpo do seu filho, o médico pode decidir devolver por perfusão as células de resgate colhidas anteriormente do seu filho (veja também a secção 3, *Como é que Libmeldy é feito e administrado*). As células de resgate não têm o gene *ARSA* funcional adicionado e não produzirão a enzima ARSA. Para mais informações, entre em contacto com o médico do seu filho.

Outros medicamentos e Libmeldy

Informe o seu médico se o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- O seu filho não deve tomar quaisquer **medicamentos para a infeção pelo VIH** a partir de pelo menos um mês antes de receber os medicamentos de mobilização, e até pelo menos 7 dias após a perfusão de Libmeldy (veja também a secção 3, *Como é que Libmeldy é feito e administrado*).
- O seu filho não deve levar vacinas chamadas **vacinas vivas** durante 6 semanas antes de receber o medicamento de condicionamento para se preparar para o tratamento com Libmeldy, nem após o tratamento enquanto o sistema imunitário dele (o sistema de defesa do corpo) estiver a recuperar.

Libmeldy contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém 35-560 mg de sódio (principal componente do sal de mesa/cozinha) em cada dose. Isto é equivalente a 2 a 28 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Se o seu filho não tiver entrado previamente em contacto com o DMSO (substância usada para preservar células congeladas), o médico ou o enfermeiro deve observar o seu filho atentamente por causa de qualquer reação durante a perfusão e a cada hora, durante 3 horas, após a perfusão.

3. Como é que Libmeldy é administrado

Uma vez que Libmeldy é feito a partir das células estaminais do seu filho, cerca de 2 meses antes do tratamento será colhido sangue do seu filho para preparar o medicamento. Para mais informações, entre em contacto com o seu médico.

- O seu filho receberá primeiro um medicamento de mobilização para mover as células estaminais da medula óssea para a corrente sanguínea.
- As células estaminais do sangue podem então ser colhidas por uma máquina que separa os componentes do sangue (*máquina de aférese*). Pode levar mais de 1 dia para colher células estaminais do sangue suficientes para fazer Libmeldy.

As células estaminais colhidas do sangue serão divididas em:

- A **amostra de tratamento** será enviada para fazer Libmeldy, inserindo uma cópia funcional do gene ARSA nas células estaminais da amostra.
- A **amostra de recurso**, que será congelada e guardada, será dada ao seu filho como células estaminais de substituição se Libmeldy não pode ser dado ou não funcionar (ver «*Quando o tratamento com Libmeldy não pode ser concluído*» na secção 2). Note que as células de recurso podem, em alternativa, ser colhidas a partir da medula óssea do seu filho. Nesse caso, serão dados medicamentos ao seu filho para relaxar e evitar as dores ou para ficar inconsciente antes do procedimento. O médico utilizará uma seringa especial para fazer a colheita da medula óssea do seu filho.

Como será dado Libmeldy ao seu filho

- Libmeldy será dado ao seu filho num centro de tratamento qualificado e por médicos com formação na utilização deste tipo de medicamento.
- Os médicos irão verificar se os sacos de perfusão de Libmeldy estão todos identificados como tendo sido feitos a partir da amostra do seu filho.
- Libmeldy é um tratamento de administração única. Não será dado ao seu filho novamente.

Quando	O que acontece	Porquê
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Libmeldy	O medicamento de mobilização é dado.	Para mover as células estaminais da medula óssea do seu filho para a corrente sanguínea.
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Libmeldy	É colhido sangue.	Para fazer Libmeldy e servir como células de substituição, se for necessário.
5 dias antes da perfusão de Libmeldy	É dado um medicamento de condicionamento durante 3 a 4 dias num hospital.	Para preparar a medula óssea do seu filho para o tratamento ao destruir células na medula óssea para que possam ser substituídas pelas células modificadas que se encontram no Libmeldy.
15 a 30 minutos antes da perfusão de Libmeldy	Pode vir a ser dado um medicamento chamado <i>anti-histamínico</i> .	Para ajudar a prevenir uma reação alérgica à perfusão.
Início do tratamento com Libmeldy	Libmeldy é dado por perfusão (gota a gota) numa veia. Isto acontecerá num hospital e levará cerca de 30 minutos para cada saco de perfusão. O número de sacos irá variar de acordo com o doente.	Para adicionar células estaminais contendo o gene <i>ARSA</i> na medula óssea do seu filho.
Após o tratamento com Libmeldy	O seu filho ficará no hospital durante cerca de 4 a 12 semanas.	Para recuperar e ser monitorizado para verificar se o tratamento está a funcionar e poder assisti-lo se ele tiver algum efeito indesejável, e até

		que o médico esteja convencido de que é seguro para o seu filho ter alta do hospital.
--	--	---

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis estão relacionados com o medicamento de condicionamento usado para preparar a medula óssea do seu filho para o tratamento com Libmeldy.

Fale com o médico do seu filho sobre os efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento. Também pode ler os folhetos informativos deste medicamento.

Efeitos indesejáveis do medicamento de condicionamento

➔ **Avise imediatamente o médico ou enfermeiro** se o seu filho tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis após receber o medicamento de condicionamento. Geralmente acontecem entre os primeiros dias e algumas semanas após receber o medicamento de condicionamento, mas também podem ocorrer muito mais tarde.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- análises ao sangue que mostram um baixo nível de glóbulos brancos, com ou sem febre
- acidose metabólica, uma condição em que os níveis de ácido no sangue estão elevados
- inflamação e feridas na boca e nos lábios
- sensação de enjoo (*vômitos*)
- fígado aumentado
- dor na parte superior direita do abdómen (barriga) e sob as costelas, olhos ou pele amarelada, aumento rápido de peso, inchaço dos braços, pernas e abdómen, e dificuldade em respirar. Estes podem ser sinais de uma doença do fígado grave chamada *doença veno-oclusiva*
- perda ou diminuição da função dos ovários

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- hemorragia ou hematomas anormais — pode ser causado por um baixo nível de plaquetas, reduzindo a capacidade do sangue de coagular
- infeções que podem fazer com que o seu filho se sinta quente (febril), frio ou suado
- infeção torácica (*pneumonia*)
- infeção dos órgãos envolvidos na excreção da urina (como a bexiga e as vias urinárias)
- baixo nível de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- excesso de fluidos no corpo
- acumulação de líquido no abdómen
- dificuldade em dormir
- dor de cabeça
- hemorragias nasais
- dor na boca e garganta
- diarreia
- hemorragias do tubo digestivo
- sensação de enjoo (*náuseas*)

- aumento das enzimas hepáticas (transaminases e aminotransferases) observado nas análises ao sangue
- comichão na pele
- dor nas costas
- dor óssea
- diminuição da produção de urina
- febre
- teste de *Aspergillus* positivo (doença pulmonar causada por fungo)

Efeitos indesejáveis de Libmeldy

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados com Libmeldy.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- teste positivo para anticorpos anti-ARSA. Os anticorpos são a defesa natural do corpo contra tudo que o corpo considere estranho.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou enfermeiro do seu filho. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Libmeldy

A informação que se segue é destinada apenas a médicos.

Como este medicamento será dado num hospital, o hospital é responsável pelo correto armazenamento do medicamento antes e durante o seu uso, assim como pela sua adequada eliminação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulos dos sacos de perfusão.

Não utilize este medicamento se notar que o saco de perfusão estiver danificado ou a vazar.

Armazenar a $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ até 6 meses. Não descongele o produto enquanto não estiver pronto para o usar. Uma vez descongelado, mantenha à temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) e utilize-o no prazo de 2 horas. Não voltar a congelar.

O medicamento contém células humanas geneticamente modificadas. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Libmeldy

- A substância ativa de Libmeldy consiste nas células estaminais do seu filho que contêm cópias funcionais do gene *ARSA*. A concentração por saco é de $2-10 \times 10^6$ células por mililitro.

- Os outros componentes são uma solução usada para preservar células congeladas e cloreto de sódio (ver secção 2, *Libmeldy contém sódio*).

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Libmeldy e o conteúdo da embalagem

Libmeldy é uma dispersão de células transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa que é fornecida num ou mais sacos de perfusão transparentes, cada um embalado numa bolsa dentro de um recipiente de metal fechado.

O nome e a data de nascimento do seu filho, assim como as informações codificadas que o identificam como o doente, estão impressas em cada saco de perfusão e em cada recipiente de metal.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amesterdão,
Países Baixos

Fabricante

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

AGC Biologics S.p.A.
Via Olgettina 58
20132
Milão
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes de administrar a Libmeldy.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento