

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Strimvelis 1-10 x10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Autologní frakce obohacená CD34⁺ buňkami transdukovanými retrovirovým vektorem, který kóduje humánní cDNA sekvenci adenosindeaminázy (ADA) z lidských hematopoetických kmenových/progenitorních (CD34⁺) buněk.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Léčivý přípravek je obsažen v jednom nebo více infuzních vacích. Jeden infuzní vak s přípravkem Strimvelis specifický pro každého pacienta obsahuje autologní buněčnou frakci obohacenou CD34⁺, která obsahuje CD34⁺ buňky transdukované retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci.

Kvantitativní informace týkající se CD34⁺ buněk/kg a celkového počtu buněk v přípravku jsou uvedeny v označení každé jednotlivé šarže. Koncentrace je 1-10 x 10⁶ CD34⁺ buněk/ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,15 mmol sodíku v jednom ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Zakalená až čirá, bezbarvá až růžová disperze buněk.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Strimvelis je indikován k léčbě pacientů se závažným kombinovaným imunodeficitem způsobeným deficitem adenosindeaminázy (ADA-SCID), pro které není dostupný vhodný příbuzný dárce kmenových buněk s odpovídajícím lidským leukocytárním antigenem (HLA) (viz body 4.2 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Strimvelis musí být podán v transplantačním centru lékařem, který má předchozí zkušenosti s léčbou pacientů s ADA-SCID a s používáním přípravků *ex vivo* genové terapie autologními CD34⁺. Přípravek lze podávat pouze po konzultaci s pacientem a/nebo jeho rodinou. Očekává se, že pacienti vstoupí do léčebného registru a budou dlouhodobě sledováni.

Přípravek Strimvelis je určen pouze pro autologní použití (viz bod 4.4).

Je nutno mít připraveny rezervní CD34⁺ kmenové buňky v počtu alespoň 1 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg. Ty je nutno získat od pacienta alespoň 3 týdny před léčbou přípravkem Strimvelis. Rezervní kmenové buňky jsou určeny jako záchranná léčba v případě selhání během výroby, selhání transplantace nebo prolongované aplazie kostní dřeně po léčbě.

Pacient musí být schopen odběru dostatečného počtu CD34⁺ buněk, které poskytnou minimálně 4 x 10⁶ purifikovaných CD34⁺ buněk/kg potřebných k výrobě přípravku Strimvelis.

Před infuzí musí být potvrzeno, že totožnost pacienta souhlasí se základními jedinečnými údaji o pacientovi na infuzním vaku(vacích) léčivého přípravku a/nebo na obalu (viz body 4.4 a 6.6).

Podmínky před léčbou

Doporučuje se, aby byl podán intravenózně busulfan v dávce 0,5 mg/kg každých 6 hodin po dobu dvou po sobě jdoucích dnů; podávání busulfanu má být zahájeno tři dny před podáním přípravku Strimvelis. Celková dávka busulfanu je 4 mg/kg, rozdělená na 8 dávek po 0,5 mg/kg. Hladiny busulfanu v plazmě je třeba měřit oba dny po první denní dávce sériovými odběry krve za použití vhodné metody. Překročí-li AUC busulfanu 4 000 nanogramů/ml*hod (974 μmol/l.min, je třeba dávku snížit v závislosti na AUC.

Premedikace

Doporučuje se, aby 15-30 minut před infuzí přípravku Strimvelis bylo podáno intravenózně antihistaminikum.

Dávkování

Doporučené rozmezí dávek přípravku Strimvelis je mezi 2 a 20 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg.

Obsahuje-li přípravek méně než 2 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg, je na ošetřujícím lékaři, aby podle individuálního poměru přínosu a rizika rozhodl, zda začít s léčbou. V klinických studiích bylo u pacientů léčených méně než 2 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg pozorováno selhání léčby.

Strimvelis se podává pouze jednou.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Tento léčivý přípravek není určen k podání u pacientů ve věku > 65 let a v této věkové skupině nebyl studován.

Porucha funkce ledvin

Tento léčivý přípravek nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Neočekává se nutnost úpravy dávky.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. Neočekává se nutnost úpravy dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Strimvelis u dětí ve věku nižším než šest měsíců a vyšším než 6 let a 7 měsíců nebyly stanoveny (viz bod 4.4). Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Strimvelis je určen pouze k intravenózní infuzi.

Opatření, která je třeba učinit při manipulaci s přípravkem nebo jeho podáváním

Zdravotníci pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Strimvelis, musí používat odpovídající ochranná opatření (rukavice a brýle) k zabránění přenosu případných infekčních nemocí při manipulaci s přípravkem.

Pokyny k přípravě, náhodné expozici a likvidaci přípravku Strimvelis (viz bod 6.6).

K podání je nutno použít transfuzní set s filtrem. Je třeba použít pouze filtry určené pro použití s transfuzními sety, aby se zabránilo nechtěnému odstranění buněk z přípravku.

Rychlost infuze nesmí přesáhnout 5 ml/kg/hod. Doba podání je přibližně 20 minut (viz bod 6.6). Po podání je nutné vypláchnout infuzní vak pomocí 50ml injekční stříkačky naplněné 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současná leukemie nebo myelodysplazie nebo jejich výskyt v anamnéze.

Pozitivní test na virus lidské imunodeficiencie (HIV) nebo přítomnost jakéhokoli přenosného infekčního agens uvedeného v platné EU Cell and Tissue Directive před odběrem kostní dřeně.

Genová terapie v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii.

Aby se zajistila sledovatelnost, má se uchovávat po dobu 30 let název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta.

Autologní použití

Strimvelis je určen pouze pro autologní použití a nikdy nesmí být podán jinému pacientovi než původnímu dárci CD34⁺ buněk.

Riziko inzerční onkogeneze

Jeden případ lymfoidní leukemie z T-řady byl hlášen u dítěte s ADA-SCID 4,7 roku po léčbě přípravkem Strimvelis (viz bod 4.8).

Doporučuje se, aby byli pacienti monitorováni dlouhou dobu, aby navštěvovali lékaře nejméně jednou za rok po dobu prvních 11 let a pak po 13 letech a po 15 letech od léčby přípravkem Strimvelis a aby jim vždy bylo provedeno vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálu, biochemie a thyreotropního hormonu.

Obecně

Dlouhodobý účinek a trvání odpovědi na přípravek Strimvelis u ADA-SCID nebyly systematicky hodnoceny po dobu delší než 8 let po léčbě (viz bod 5.1).

Neimunologické projevy ADA-SCID nemusí na přípravek Strimvelis reagovat.

Byly hlášeny případy kožních papilomů, abnormální elektroforézy bílkovin v séru a po jednom případě lipofibromu, plicního útvaru a snížení repertoáru T-buněk V beta. Kauzální vztah k přípravku nebyl prokázán.

V některých případech se může stát, že pacient nebude moci dostat léčbu kvůli problémům při výrobě. Po tomto oznámení může ošetřující lékař příslušně modifikovat pacientův léčebný program (tj. ukončení podávání busulfanu a/nebo podání záložních kmenových buněk, je-li to vhodné).

Musí být zvažena zvláštní upozornění a opatření týkající se léčivých přípravků myeloablativního přípravného režimu.

Imunitní rekonstituce

Během klinických studií se počty T lymfocytů (CD3⁺) a NK buněk (CD 56⁺) po léčbě zvýšily. Hodnota mediánu 3 roky po genové terapii byly nižší než normální hodnoty. Doporučuje se pokračovat ve sledování pacienta.

Komplikace související s použitím centrálního žilního katetru včetně infekcí a trombů

Byly hlášeny nežádoucí účinky související s použitím centrálního žilního katetru (central venous catheter, CVC) (např. závažné infekce CVC a trombus v pomůcce). Pacienti mají být pečlivě monitorováni z hlediska výskytu potenciálních příhod souvisejících s katetrem.

Hypersenzitivita a reakce související s infuzí

Tento léčivý přípravek je nutno používat s opatrností u pacientů s hypersenzitivitou na aminoglykosidy nebo bovinní séroalbumin.

Selhání štěpu

Vyskytly se případy neúspěšné léčby. Někteří pacienti museli obnovit dlouhodobou substituční enzymatickou léčbu a/nebo jim musely být transplantovány kmenové buňky (viz bod 5.1). Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na výskyt závažných a oportunních infekcí, parametry imunitní rekonstituce a potřebu intravenózně podávané náhrady imunoglobulinu (IVIG); v případě nedostatečné odpovědi se doporučuje zahájit jinou léčbu ADA-SCID pod dohledem lékaře.

Přenos infekčního agens

Existuje malé riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Strimvelis, proto mají po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Autoimunita a imunogenicita

U pacientů s ADA-SCID může dojít k rozvoji autoimunity. V klinických studiích mělo 67 % (12 z 18) léčených pacientů autoimunitní protilátky nebo jiné projevy (např. autoimunitní trombocytopenie, autoimunitní aplastická anemie, autoimunitní hepatitida a syndrom Guillain-Barré) (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné sledování klinické autoimunity. S přípravkem Strimvelis nebylo provedeno testování imunogenicity.

Léčba pacientů mladších než 6 měsíců a starších než 6 let a 7 měsíců

Léčba má být provedena s opatrností u pacientů mladších než 6 měsíců a starších než 6 let a 7 měsíců, protože pro tato věková rozpětí nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií. U starších pacientů je typicky snižena schopnost poskytnout větší množství CD34⁺ buněk, což může znamenat, že starší pacienti nemohou být léčeni. Úspěšnost tvorby T buněk po léčbě je pravděpodobně také ovlivněna reziduální funkcí thymu, která může být u starších dětí narušena. Použití tohoto léčivého přípravku u starších pacientů, než jací byli dříve studováni, má být pečlivě zvaženo a vyhrazeno pouze pro případy, kdy byly vyčerpány všechny ostatní možnosti léčby.

Sérologické testování

U všech pacientů má být před odběrem kostní dřeně vyšetřena přítomnost HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV a mykoplasmy s cílem zajistit přijetí buněčného zdrojového materiálu pro výrobu přípravku Strimvelis.

Pacienti, kteří byli dříve pozitivně testováni na hepatitidu C, mohou být léčeni přípravkem Strimvelis, pokud je u nich prokázána absence pokračující infekce za pomoci testu nukleových kyselin s mezí stanovitelnosti ≤ 15 mezinárodních jednotek/ml. Výsledky musí být negativní nejméně při 3 po sobě jdoucích testech v průběhu minimálně 4 týdnů po ukončení léčby hepatitidy C, poslední test má být proveden maximálně 3 dny před odběrem buněk.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Strimvelis nikdy v budoucnu nesmějí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny na kartě pacienta.

Po podání přípravku Strimvelis

Výsledky kontroly kvality ve druhé fázi budou k dispozici až po infuzi přípravku. Pokud budou po infuzi léčivého přípravku zjištěny klinicky relevantní problémy s kvalitou, například výsledky mimo specifikaci, bude o tom informován ošetřující lékař. Lékař má pacienta podle potřeby sledovat a/nebo léčit.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 42 až 137 mg sodíku v jednotce dávky, což odpovídá 2 až 7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neočekávají se interakce přípravku Strimvelis se skupinou enzymů jaterního cytochromu P-450 nebo s transportéry léčiv.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami po léčbě přípravkem Strimvelis nebyla studována. Očkování živými virovými vakcínami se nedoporučuje během 6 týdnů před zahájením nemyeloablativního přípravného režimu a až do doby hematologického a imunologického zotavení po léčbě přípravkem Strimvelis.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Jelikož přípravek Strimvelis není určen k použití u dospělých, nejsou k dispozici údaje o použití během těhotenství nebo kojení u lidí ani reprodukční studie na zvířatech. Pokud jde o fertilitu, prostudujte si souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek pro přípravný režim. Je třeba poznamenat, že ošetřující lékař má informovat rodiče/ošetřovatele pacienta o možnostech kryokonzervace spermatogenních kmenových buněk nebo tkáně vaječníků.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Strimvelis nemá žádný nebo má zanedbatelný dlouhodobý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Strimvelis byla hodnocena u 33 subjektů, tj. 22 pacientů léčených v programu klinického vývoje a 11 pacientů léčených v komerčním prostředí, s mediánem doby sledování 12 let u pacientů léčených v klinických studiích a 1,5 roku u pacientů léčených v komerčním prostředí. Vzhledem k malé populaci pacientů a velikosti kohort neposkytují nežádoucí účinky v níže uvedené v tabulce kompletní obraz o druhu a četnosti těchto účinků. Závažné nežádoucí účinky zahrnují akutní leukemii z T-řady a autoimunitní poruchy (např. autoimunitní hemolytickou anemii, autoimunitní aplastickou anemii, autoimunitní hepatitidu, autoimunitní trombocytopenii a syndrom Guillain-Barré). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla pyrexie.

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže s použitím tříd orgánových systémů a četnosti podle MedDRA. Použité kategorie četnosti jsou: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V rámci kategorií frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie ^a Neutropenie ^a	Autoimunitní hemolytická anemie, autoimunitní aplastická anemie, autoimunitní trombocytopenie
Endokrinní poruchy	Hypothyreóza	Autoimunitní tyreoiditida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené		Akutní leukemie z T-řady
Poruchy nervového systému		Guillain-Barré syndrom
Cévní poruchy	Hypertenze ^a	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Astma, alergická rinitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Autoimunitní hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Atopická dermatitida, ekzém	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	
Vyšetření	Zvýšení hladiny jaterních enzymů ^a , pozitivní antinukleární protilátky (ANA), pozitivní protilátky proti hladkému svalstvu	Pozitivní cytoplazmatické protilátky proti neutrofilům

^a Nežádoucí účinky považované za potenciálně spojené s busulfanem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lymfoidní leukemie z T-řady v důsledku inzerční onkogeneze

Z 33 pacientů s ADA-SCID léčených přípravkem Strimvelis byl hlášen jeden případ lymfoidní leukémie z T-řady u jednoho dítěte (frekvence: 3 %). Tato příhoda nastala 4,7 roku po léčbě přípravkem Strimvelis. Analýza místa inzerce retrovirů (retroviral insertion site, RIS) identifikovala jediný dominantní klon umístěný přibližně 40 kb před genem LMO2, známým onkogenem, s výskytem ≥ 98 %.

Imunitní rekonstituce

Všechny identifikované nežádoucí účinky v tabulce (s výjimkou účinků potenciálně spojených s busulfanem) se vzhledem k jejich povaze a načasování považují za účinky spojené s imunitní rekonstitucí. Tyto autoimunitní nežádoucí účinky byly hlášeny u jedinců po genové terapii. Většina byla hlášena během 3 měsíců až 3 let sledování a navrátila se k normálu, s výjimkou hypothyreózy a pozitivních ANA testů. Nežádoucí účinky spojené s alergií uvedené v tabulce byly také většinou hlášeny během 3 měsíců až 3 let sledování.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování přípravkem Strimvelis nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, jiná imunostimulancia, ATC kód: L03AX

Mechanismus účinku

Po infuzi se CD34⁺ buňky včlení do kostní dřeně, kde obohatí hematopoetický systém o podíl buněk, který exprimuje farmakologicky aktivní hladiny enzymu ADA.

Po úspěšném připojení štěpu u pacienta se očekává, že účinek bude celoživotní.

Farmakodynamické účinky

Jeden rok po léčbě byl medián podílu geneticky modifikovaných buněk u pacientů zařazených v pilotní studii v periferní krvi 28 % (rozmezí 6 %-92 %) pro CD19⁺ a 73 % (rozmezí 20 %-100 %) pro CD3⁺ buňky, 3 roky po léčbě byl medián podílu geneticky modifikovaných buněk v periferní krvi 30 % (rozmezí 8 %-101 %) pro CD19⁺ a 67 % (rozmezí 39 %-82 %) pro CD3⁺. Procentní medián geneticky upravených buněk v periferní krvi v 8. roce u pacientů zařazených do dlouhodobého sledování byl 97 % (rozpětí 1 % - 101 %) u buněk CD19⁺, a 101 % (rozpětí 1 % - 101 %) u buněk CD3⁺.

Přítomnost transgenů vede ke zvýšení exprese ADA. Jeden rok po léčbě byl medián aktivity proteinu ADA (mononukleární buněčná adenosindeamináza) v lymfocytech v periferní krvi 181,2 (rozmezí 42,1-1 678,2) nmol/hod/mg proteinu ve srovnání s výchozím mediánem aktivity proteinu 80,6 (rozmezí 30,5-92,3) nmol/hod/mg proteinu. Aktivita ADA zůstala zvýšena během trvání sledování po dobu 8 let.

Klinická účinnost a bezpečnost

Celkem 18 pacientů s ADA-SCID bylo léčeno přípravkem Strimvelis v rámci otevřené pilotní studie (AD1115611; n = 12), dvou časných otevřených pilotních studií (AD1117054/AD1117056; n = 3) a specifického léčebného programu (AD1117064; n = 3). Studie hodnotily použití přípravku Strimvelis v rozmezí 0,9 x 10⁶ – 18,2 x 10⁶ CD34⁺ buněk/kg. Všichni pacienti dostávali před genovou terapií přípravou léčbu busulfanem; většina dostala celkovou dávku 4 mg/kg intravenózně během 2 po sobě jdoucích dnů před infuzí CD34⁺. Čtyři pacienti byli po neúspěšné transplantaci kmenových buněk od haploidentického dárce a 15 z 18 pacientů dostávalo dříve substituční enzymatickou léčbu bovinní adenosindeaminázou modifikovanou polyethylenglykolem (PEG-ADA). Pacientům, kteří dříve dostávali PEG-ADA, byla tato léčba ukončena 10 až 22 dní před léčbou přípravkem Strimvelis. Medián věku v rámci programu byl 1,7 roku (rozpětí 0,5 až 6,1) a 61 % byli muži. 83 % byli běloši (56 % kavkazského/evropského původu a 28 % arabského/severoafričského původu), 11 % byli Afroameričané/Afričané a 6 % byli Asiaté.

Pacienti léčení v pilotní studii

Účinnost přípravku Strimvelis byla hodnocena v 3leté otevřené prospektivní studii u dětí, u nichž chyběl příbuzný dárce kmenových buněk s odpovídajícím HLA a které neodpovídaly adekvátně na léčbu PEG-ADA, netolerovaly ji, nebo k ní neměly přístup.

Výsledky ve 3. roce u pacientů léčených v pilotní studii jsou uvedeny v Tabulce 1. Léčba přípravkem Strimvelis vedla ke 100% přežití 3 roky po podání, snížení podílu závažných infekcí, zvýšení T lymfocytů (CD3⁺) a všichni pacienti měli po léčbě hladiny nukleotidu deoxyadenosinu ve venózních červených krvinkách (RBC dAXP) pod patologickými hladinami (> 100 nmol/ml).

Tabulka 1 Výsledky ve 3. roce u ITT populace v pivotní studii*

Cílový parametr	Výchozí stav/před léčbou ^a	Rok 3/3 roky po léčbě ^b
Přežití n %	Neuplatňuje se	12 100 %
Závažné infekce n Podíl závažných infekcí na pacientorok pozorování (95% interval spolehlivosti)	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
T-lymfocyty (x 10 ⁶ /l) n medián (rozpětí)	11 88,0 (19-2 718)	11 828,0 (309-2 458)
% pacientů s venózním RBC dAXP < 100 nmol/ml po podání přípravku Strimvelis ^d n %	Neuplatňuje se ^e	11 100 %

* Včetně údajů od jednoho pacienta získaných po intervenci PEG-ADA (≥ 3 měsíce léčby) nebo transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

^a Pro T lymfocyty založeno na celém období před léčbou pro závažné infekce (údaje získány retrospektivně) a údajích získaných při úvodní návštěvě. U pacienta č. 10 nebyl k dispozici výchozí počet T lymfocytů.

^b Založeno na 3letém období po léčbě pro přežití a závažné infekce a údajích získaných při návštěvě po 3 letech pro T lymfocyty a dAXP. Pacient č. 8 odstoupil ze studie před návštěvou po 3 letech, tudíž pro něj nejsou k dispozici údaje o T lymfocytech a dAXP.

^c Závažné infekce jsou ty, které vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení hospitalizace. 3měsíční období hospitalizace bezprostředně po genové terapii bylo z tohoto výpočtu vyloučeno.

^d dAXP = dAMP + dADP + dATP. Výsledné hodnoty dAXP jsou založeny na analýze odpovědi u pacientů po genové terapii, kteří dosáhli definované metabolické detoxikace, výchozí hodnoty jsou proto neaplikovatelné.

^e Ve výchozím stavu mělo 9 z 11 (82 %) pacientů dAXP < 100 nmol/ml. Všichni tito pacienti dříve dostávali PEG-ADA.

Funkce T buněk: U pacientů léčených v pivotní studii byla proliferace T buněk prokázána odpovědí na stimulaci anti-CD3 protilátkami (medián 62629 cpm, rozmezí 4531 až 252173) a fytohemaglutininem (medián 140642 cpm, rozmezí 11119 až 505607) v 1. roce po genové terapii a tyto odpovědi přetrvávaly i ve 3. roce. Zjištění, že TREC (T cell receptor excision circles) v lymfocytech v periferní krvi byly zvýšeny oproti výchozí hladině (medián 141, rozmezí 56 až 1542 kopií/100 ng DNA) v 1. roce a jejich přetrvávání ve 3. roce po léčbě spolu se skutečností, že u všech pacientů byly po genové terapii jednou nebo vícekrát prokázány polyklonální V-beta řetězce, představují další podpůrný důkaz funkčního vývoje T buněk.

Funkce B buněk: Všechny 12 pacientů zařazených v pivotní studii bylo v době screeningu léčeno IVIG a u 7 pacientů (58 %) byla v období 0-3 roky po genové terapii léčba IVIG ukončena.

Dlouhodobé sledování

100% přežití bylo pozorováno u všech 12 pacientů léčených během pivotní studie a také u 18 pacientů v integrované analýze, s mediánem sledování v trvání přibližně 12 let. Přežití bez intervence v této pivotní populaci [definované jako přežití bez potřeby dlouhodobého (≥ 3 měsíce) nového nasazení PEG-ADA nebo transplantace kmenových buněk] bylo 92 % (11/12 pacientů) [82 % (14/17 pacientů) pro integrovanou populaci]. U jednoho pacienta léčeného v pilotní studii nebyly k dispozici údaje

o opětovném nasazení PEG-ADA, proto byl vyřazen ze sledování přežití bez intervence v integrované populaci. Dlouhodobá léčba PEG-ADA (v trvání více než 3 měsíce) byla použita u tří pacientů; u dvou z nich byla následně provedena transplantace kmenových buněk od příbuzného dárce a jeden pacient zůstal na dlouhodobé léčbě PEG-ADA. U dalšího pacienta bylo zapotřebí přechodné podávání PEG-ADA z důvodu autoimunitní reakce (viz bod 4.4).

U těchto pacientů léčených v pilotní studii a v dlouhodobém sledování (LTFU) se podíl závažných infekcí snižoval v průběhu doby sledování (Tabulka 2).

Tabulka 2 Kumulativní podíl závažných infekcí na osobu/rok expozice (kombinace pilotní a LTFU ITT populace)*

	Před léčbou	Po léčbě							
Časové období	n/a	3 měsíce – 1 rok	Až 2 roky	Až 3 roky	Až 4 roky	Až 5 let	Až 6 let	Až 7 let	Až 8 let
Počet pacientů	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Počet závažných infekcí	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Podíl závažných infekcí na osobu/rok	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Bez údajů od jednoho pacienta získaných v Pilotní studii 1, který nebyl sledován do 13 let po genové terapii.
n/a – neuplatňuje se

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Strimvelis je autologní buněčná terapie. Povaha přípravku Strimvelis je taková, že konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace nejsou aplikovatelné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční a vývojové studie nebyly provedeny.

U myši byla provedena 4měsíční studie biodistribuce. CD34⁺ buňky odebrané z lidské pupečnickové krve zdravých osob transdukované vektorem použitým pro výrobu přípravku Strimvelis byly podány intravenózně busulfanem předléčeným myším. Většina myši vykázala do konce studie rekonstituci hematopoetického systému. Nízké hladiny lidských buněk a vektorových sekvencí byly detekovány také na non-hematopoetických orgánech konzistentně s přítomností krve obsahující transdukované lidské buňky. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na přežití, hematologické parametry nebo histopatologii hlavních orgánů s výjimkou úbytku tělesné hmotnosti, atrofie varlat a vaječníků konzistentní s podáním busulfanu.

Studie karcinogenity nebyly provedeny, neboť nebyl k dispozici odpovídající zvířecí model k vyhodnocení tumorogenního potenciálu přípravku Strimvelis, protože u myši nebylo možno dosáhnout dlouhodobého začlenění transdukovaných buněk.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

24 hodin

Po vyjmutí z chladničky maximálně 90 minut (15 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) až do okamžiku, kdy je pacient připraven k podání.

Nedávejte do chladničky (2 °C – 8 °C) poté, co přípravek dosáhne pokojové teploty (15 °C – 25 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml ethylenvinylacetátový (EVA) infuzní vak se spojkou Luer uzavřenou uzávěrem Luer-lock, baleno ve vnějším obalu pro opakované použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Zdravotnickí pracovníci zacházející s přípravkem Strimvelis musí proto přijmout příslušná opatření (rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby zabránili potenciálnímu přenosu infekčních chorob.

Strimvelis je dopraven přímo do zdravotnického zařízení, kde bude infuze podána. Infuzní vak(y) je(jsou) umístěn(y) uvnitř uzavřeného vnějšího obalu. Vaky musí být až do použití uchovávány ve vnějším obalu.

Strimvelis je určen pouze pro autologní použití. Totožnost pacienta je před infuzí nutno srovnat s informací o pacientovi na vnitřním a/nebo vnějším obalu.

Infuzní vak opatrně vyjměte z kovové kazety a následně ho zahřejte v digestoři s laminárním prouděním, a to v jeho zapečetěném přebalu po dobu alespoň 7 minut při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C). Jemně promíchejte obsah vaku, aby došlo k rozptýlení všech buněčných agregátů, podávejte s pomocí transfuzního setu obsahujícího filtr k zachycení případných zbývajících buněčných agregátů.

Zvláštní opatření pro likvidaci léčivého přípravku

U nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadního materiálu je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem. S veškerým materiálem, který byl ve styku s přípravkem Strimvelis (pevný a kapalný odpad), musí být zacházeno jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem a takto má být i tento materiál zlikvidován.

Náhodná expozice

Je třeba zabránit náhodné expozici přípravku Strimvelis. V případě náhodné expozice je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidskými biologickými materiály, což může zahrnovat omytí kontaminované kůže a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které mohly být v kontaktu s přípravkem Strimvelis, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1097/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. května 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 30. dubna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milan
Itálie

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Itálie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milan
Itálie

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Itálie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh léčivého přípravku Strimvelis v každém členském státě je držitel rozhodnutí o registraci povinen se dohodnout s příslušným vnitrostátním orgánem na obsahu a formě edukačních materiálů pro rodiče/ošetřovatele a zdravotnické pracovníky, konkrétních detailech omezení preskripce a formě kontrolovaného přístupu/souhlasu s použitím přípravku, včetně způsobu komunikace, formě distribuce a jakýchkoli dalších aspektech léčebného programu.

Přípravek Strimvelis bude podáván ve specializovaném transplantačním centru lékaři s předchozí zkušeností s léčbou a ošetřováním pacientů s ADA-SCID a s použitím přípravků pro *ex vivo* genovou terapii s obsahem autologních CD34⁺ buněk. Před zahájením léčby je vyžadován vyplněný formulář souhlasu s použitím tohoto léčivého přípravku.

Edukační materiály se mají zabývat těmito bezpečnostními/klíčovými aspekty: autoimunita, neúspěšná odpověď na genovou terapii a malignita v důsledku inzerční onkogeneze (např. leukemie, myelodysplazie).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervennční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby bylo možné vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost a účinnost genové terapie přípravkem Strimvelis, je držitel rozhodnutí o registraci povinen provést a předložit výsledky dlouhodobé prospektivní neintervennční následné studie s využitím údajů z registru pacientů se závažným kombinovaným imunodeficitem způsobeným deficitem adenosindeaminázy (ADA-SCID) léčených přípravkem Strimvelis. Držitel rozhodnutí o registraci bude sledovat riziko imunogenicity, inzerční mutageny a onkogeneze a rovněž hepatotoxicity. Držitel rozhodnutí o registraci zhodnotí výskyt angioedému, anafylaktických reakcí, systémové alergické reakce a závažné kožní nežádoucí reakce během následného sledování, zejména u pacientů, u kterých nebyla odpověď na léčbu dostatečná a kteří dostali ERT nebo SCT. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž vyhodnotí přežití bez intervence.	Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zahrnout pravidelné průběžné zprávy z registru do PSUR a poskytnout průběžné zprávy o studii každé 2 roky až do ukončení registru. Průběžné zprávy z registru musí být předloženy každé 2 roky. Závěrečná zpráva o klinické studii musí být předložena poté, co u 50. pacienta proběhne následná kontrola po 15 letech; 2Q 2046

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA VNĚJŠÍM OBALU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Strimvelis 1-10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní frakce obohacená CD34⁺ buňkami transdukovanými retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci, o koncentraci 1-10 x 10⁶ CD34⁺ buněk/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze.

Počet infuzních vaků:

Celkový počet buněk: x 10⁶

CD34⁺ buněk/kg: x 10⁶

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP {DD MMM RR} {hh:mm}

Doba použitelnosti po vyjmutí z chladničky: 90 minut při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte v chladu (2 °C – 8 °C).

Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě až do doby podání. Poté co infuzní vak dosáhne pokojové teploty (15 °C – 25 °C), nesmí být znovu vrácen do chladničky (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské buňky. U nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadního materiálu je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1097/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot:
Kód pacienta:
Kód dárce:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Strimvelis 1-10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze.
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP: {DD MMM RR} {hh:mm}

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot:
Číslo vaku:
Kód pacienta:
Kód dárce:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Celkový počet buněk: x 10⁶
CD34⁺ buněk/kg: x 10⁶

6. JINÉ

Pouze pro autologní použití.

/

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta nebo ošetřovatele

Strimvelis 1-10 x 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

Autologní buněčná frakce obohacená CD34⁺, která obsahuje CD34⁺ buňky transdukované retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vašemu dítěti bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vaše dítě důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vašeho dítěte Vám dá kartu pacienta, která obsahuje důležité
- bezpečnostní informace o léčbě Vašeho dítěte přípravkem Strimvelis. Přečtěte si ji pozorně a postupujte podle pokynů v ní uvedených.
- Kartu pacienta noste neustále u sebe a vždy ji předejte lékaři nebo zdravotní sestře, pokud je Vaše dítě navštíví nebo jde do nemocnice.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Strimvelis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude Strimvelis podán
3. Jak se Strimvelis podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Strimvelis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Strimvelis a k čemu se používá

Strimvelis je druh léčivého přípravku, který se nazývá **genová terapie**. Je vyroben zvlášť pro každého pacienta.

Strimvelis se používá u dětí k léčbě závažného stavu nazývaného **ADA-SCID** (*Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency* = *závažný kombinovaný imunodeficit způsobený nedostatkem adenosindeaminázy*). Používá se, pokud pro Vaše dítě není vhodným dárce buněk kostní dřeně k transplantaci nikdo ze členů rodiny.

K ADA-SCID dochází z důvodu vadného genu v krevních buňkách imunitního systému Vašeho dítěte. Následkem toho buňky nemohou tvořit dostatek enzymu nazývaného *adenosindeamináza* (*ADA*) a imunitní systém Vašeho dítěte nepracuje správně tak, aby chránil tělo proti infekci.

K výrobě přípravku Strimvelis jsou kmenové buňky z kostní dřeně Vašeho dítěte v laboratoři upraveny vnesením genu, který je schopen vytvářet ADA. Když jsou tyto upravené kmenové buňky podány zpět Vašemu dítěti, mohou se dělit a vytvářet různé typy krevních buněk, včetně buněk imunitního systému Vašeho dítěte.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám (Vašemu dítěti) bude Strimvelis podán

Strimvelis není pro některé osoby vhodný.

Přípravek Strimvelis nesmí být Vašemu dítěti podán, jestliže:

- je **alergické** na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- má nebo v minulosti mělo druh **nádorového onemocnění** zvaný *leukemie* nebo *myelodysplazie*;
- je **HIV pozitivní** nebo **pozitivní na některé jiné infekce** (Váš lékař Vám poradí);
- již bylo léčeno **genovou terapií**.

Upozornění a opatření

Informace o buněčných léčivých přípravcích, jako je přípravek Strimvelis, musí být uchovávány po dobu 30 let v nemocnici. O Vašem dítěti budou uchovávány informace, jako jsou jeho jméno a číslo šarže přípravku Strimvelis, které dítě dostalo.

Strimvelis je vyroben speciálně z vlastních buněk pacienta. Nikdy nesmí být podán nikomu jinému.

Vložení nového genu do DNA může vyvolat leukemii. U jednoho pacienta se několik let po léčbě přípravkem Strimvelis vyskytl případ nádorového onemocnění krve nazývaný leukemie. Proto je důležité sledovat u Vašeho dítěte příznaky leukemie. Patří mezi ně horečka, dýchavičnost, bledost, noční pocení, únava, zduření lymfatických uzlin, časté infekce, náchylnost ke krvácení a/nebo snadné tvorbě modřin nebo drobné červené nebo fialové skvrny pod kůží. Pokud se u Vašeho dítěte objeví některý z těchto příznaků, měli byste okamžitě kontaktovat jeho lékaře.

Před léčbou přípravkem Strimvelis budou Vašemu dítěti podány další léky (další informace o těchto lécích, včetně možných nežádoucích účinků, viz body 3 a 4).

Pokud Vaše dítě mělo v minulosti pozitivní test na hepatitidu C, může stále být za určitých podmínek léčeno. Váš lékař to s Vámi v případě potřeby projedná.

Centrální žilní katetry jsou tenké, pružné hadičky, které zavádí lékař do velké žíly pro lepší přístup do krevního oběhu Vašeho dítěte. Je s nimi spojováno riziko infekce a tvorba krevních sraženin. Lékař a zdravotní sestry budou sledovat, zda se u Vašeho dítěte neobjeví komplikace spojené s centrálním žilním katetrem.

Léčba přípravkem Strimvelis byla u některých pacientů neúspěšná. Těmto pacientům byly nabídnuty jiné možnosti léčby.

Existuje malé riziko infekce v důsledku léčby. Lékaři a zdravotní sestry Vašeho dítěte budou během infuze sledovat příznaky infekce a v případě potřeby poskytnou léčbu.

U některých pacientů se může vytvořit autoimunita, to znamená imunitní reakce na jejich vlastní buňky nebo tkáň (viz bod 4). Lékař Vašeho dítěte si o tom s Vámi v případě potřeby promluví.

Poté co Vaše dítě bylo léčeno přípravkem Strimvelis, nebude nikdy v budoucnu moci darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky. Je to proto, že Strimvelis je přípravkem genové terapie.

Nelze-li dokončit léčbu přípravkem Strimvelis

V některých případech není možné pokračovat v plánované léčbě přípravkem Strimvelis z těchto důvodů, např.:

- problém při odběru buněk z kostní dřeně Vašeho dítěte pro výrobu tohoto léčivého přípravku;
- nedostatečný počet správného druhu buněk v tkáni odebrané z těla Vašeho dítěte pro výrobu tohoto léčivého přípravku;
- léčivý přípravek nevyhovuje všem zkouškám kvality;
- opožděné doručení léčivého přípravku do nemocnice, kde je Vaše dítě léčeno.

Předtím, než Vaše dítě dostane přípravek Strimvelis, bude mu podána chemoterapie pro odstranění existující kostní dřeně. Pokud nemůže být přípravek Strimvelis podán po chemoterapii nebo pokud se modifikované kmenové buňky neuchytí v těle Vašeho dítěte, může lékař Vašemu dítěti podat náhradní kmenové buňky, které byly odebrány a uloženy jako záložní před zahájením léčby (viz také bod 3 *Jak se Strimvelis podává*).

Můžete potřebovat další léčbu

Před použitím prochází Strimvelis řadou zkoušek. Vzhledem k tomu, že se podává brzy po výrobě, nebudou v době podání výsledky některých z těchto zkoušek dostupné. Ukáží-li zkoušky cokoli, co by Vaše dítě mohlo ovlivnit, lékař bude Vaše dítě odpovídajícím způsobem léčit.

Další léčivé přípravky a přípravek Strimvelis

Informujte svého lékaře o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Vaše dítě nesmí být očkováno vakcínami, kterým se říká živé vakcíny, po dobu 6 týdnů před podáním přípravného režimu pro léčbu přípravkem Strimvelis a během imunologického zotavení Vašeho dítěte po léčbě.

Strimvelis obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 42 až 137 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednotce dávky. To odpovídá 2 až 7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se Strimvelis podává

Strimvelis se podává kapačkou (*infuzí*) do žíly (*intravenózně*). Musí být podáván pouze ve specializované nemocnici, a to pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s ADA-SCID a tento typ léčivých přípravků používá.

Před výrobou přípravku Strimvelis provede lékař testy, aby se ujistil, že Vaše dítě nemá určité infekce (viz bod 2).

Provádějí se dva odběry

Před plánovanou léčbou lékař provede dva odběry buněk z kostní dřeně:

- **záložní odběr**, uskutečněný nejméně 3 týdny před léčbou přípravkem Strimvelis. Buňky získané při tomto odběru budou uschovány, aby mohly být podány, pokud léčivý přípravek nebude možno podat nebo nebude účinkovat (viz „*Nelze-li dokončit léčbu přípravkem Strimvelis*“ v bodě 2);
- **odběr určený pro léčbu**, uskutečněný 4 až 5 dní před léčbou přípravkem Strimvelis. Buňky získané při tomto odběru budou použity pro výrobu přípravku Strimvelis vložením nového genu do buněk.

Před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Strimvelis

Kdy	Co se dělá	Proč
Nejméně 3 týdny před léčbou	Záložní odběr kmenových buněk	Buňky budou uschovány jako rezerva (viz výše).
Přibližně 4 až 5 dní před léčbou	Odběr kmenových buněk určený pro léčbu	Buňky budou použity k výrobě přípravku Strimvelis (viz výše).

3 dny a 2 dny před léčbou	Je podáván léčivý přípravek zvaný busulfan 4krát denně po dobu 2 dnů (celkem 8 dávek).	Příprava kostní dřeně na léčbu přípravkem Strimvelis a odstranění existujících kmenových buněk.
Přibližně 15 až 30 minut před léčbou	Může být podán léčivý přípravek zvaný antihistaminikum.	Snížení pravděpodobnosti reakce na infuzi.
Strimvelis je podán...	kapačkou do žíly. Toto bude trvat přibližně 20 minut.	

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Strimvelis jsou způsobeny nadměrnou aktivitou imunitního systému a napadáním vlastní tkáně v těle. Některé nežádoucí účinky mohou také souviset s busulfanem používaným k přípravě kostní dřeně Vašeho dítěte na léčbu; tyto jsou v níže uvedeném seznamu označeny hvězdičkou (*).

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů:

- výtok z nosu nebo ucpaný nos (*alergická rýma*);
- sípání, obtížné dýchání (*astma*);
- zanícená svědicí kůže (*atopická dermatitida, ekzém*);
- zvýšená teplota (*horečka*);
- snížená funkce štítné žlázy (*hypothyreóza*);
- zvýšený krevní tlak (*hypertenze*)*;
- snížení počtu červených nebo bílých krvinek (*anémie, neutropenie*)*;
- zvýšení hodnot jaterních enzymů (to je známkou zátěže jater)*;
- výsledky krevních testů pozitivní na *antinukleární protilátky a protilátky proti hladké svalovině* (což může naznačovat potenciální autoimunitu).

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů.

- červené nebo rudé tečky na kůži, krvácení pod kůži (*autoimunitní trombocytopenie*);
- zánět štítné žlázy (*autoimunitní tyreoiditida*);
- slabost a bolest nohou a rukou způsobená poškozením nervů (*syndrom Guillain-Barré*);
- zánět jater (*autoimunitní hepatitida*);
- snížení počtu krevních buněk (*autoimunitní hemolytická anémie, autoimunitní aplastická anémie*);
- výsledky krevních testů pozitivní na *cytoplazmatické protilátky proti neutrofilům* (což by mohlo vést k autoimunitnímu zánětu a otoku cév a případně ke zvýšení míry infekcí);
- typ nádorového onemocnění krve zvaného leukemie.

Máte-li jakékoli otázky k příznakům nebo nežádoucím účinkům nebo máte-li obavy v souvislosti s některými příznaky, poraďte se s lékařem Vašeho dítěte nebo zdravotní sestrou.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Strimvelis uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti (EXP), včetně času, uvedeného na štítku kontejneru a štítku infuzního vaku.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu maximálně 24 hodin.

Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě až do doby podání. Po vyjmutí z chladničky uchovávejte při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) po dobu maximálně 90 minut a znovu nevracejte do chladničky.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské buňky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro zacházení s lidským biologickým materiálem. Protože tento léčivý přípravek bude podávat kvalifikovaný lékař, je odpovědný za správnou likvidaci přípravku. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Strimvelis obsahuje

- Léčivou látkou je autologní (pacientova vlastní) frakce obohacená CD34⁺ buňkami transdukovanými retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci. Koncentrace je $1-10 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/ml.
- Další složkou je chlorid sodný (viz bod 2, „*Strimvelis obsahuje sodík*“).

Jak Strimvelis vypadá a co obsahuje toto balení

Strimvelis je zakalená až čirá, bezbarvá až růžová disperze buněk dodávaná v jednom infuzním vaku nebo ve více infuzních vacích. Infuzní vak(y) je(jsou) dodáván(y) v uzavřených kontejnerech.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Itálie

Výrobce

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milan
Itálie

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu> Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Opatření, která je nutno učinit při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Strimvelis, musejí přijmout příslušná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních chorob.

Strimvelis je dopraven přímo do zdravotnického zařízení, kde bude infuze podána. Infuzní vak(y) je (jsou) umístěn(y) uvnitř uzavřeného vnějšího obalu. Vaky musí být až do použití uchovávány ve vnějším obalu.

Strimvelis je určen pouze pro autologní použití. Totožnost pacienta musí být před infuzí porovnána se základními jedinečnými informacemi o pacientovi na vnitřním a/nebo vnějším obalu.

Jemně promíchejte obsah vaku, aby došlo k rozptýlení všech buněčných agregátů, podávejte s pomocí transfuzního setu obsahujícího filtr k zachycení případných zbývajících buněčných agregátů.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

U nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadního materiálu je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem. S veškerým materiálem, který byl ve styku s přípravkem Strimvelis (pevný a kapalný odpad), musí být zacházeno jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními pokyny pro zacházení s lidským biologickým materiálem a takto má být i tento materiál zlikvidován.

Náhodná expozice

Je třeba zabránit náhodné expozici přípravku Strimvelis. V případě náhodné expozice je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s lidskými biologickými materiály, což může zahrnovat omytí kontaminované kůže a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které by mohly být v kontaktu s přípravkem Strimvelis, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.