

**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 milionů buněk/ml infuzní disperze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

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

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Konečný přípravek se skládá z jednoho nebo více ethylvinylacetátových (EVA) vaků, které obsahují autologní buněčnou frakci obohacenou CD34<sup>+</sup>, která obsahuje CD34<sup>+</sup> buňky transdukované retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci.

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

#### Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,15 mmol sodíku v jednom ml (viz bod 4.4).

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<sup>+</sup>.

Strimvelis lze podávat pouze po konzultaci s pacientem a/nebo jeho rodinou. Očekává se, že pacienti vstoupí do léčebného registru a budou dlouhodobě sledováni.

Je nutno mít připraveny rezervní CD34<sup>+</sup> kmenové buňky v počtu alespoň 1 milion CD34<sup>+</sup> 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 přípravkem Strimvelis.

Pacient musí být schopen odběru adekvátního počtu CD34<sup>+</sup> buněk, které poskytnou minimálně 4 miliony purifikovaných CD34<sup>+</sup> buněk/kg potřebných k výrobě přípravku Strimvelis.

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

Před infuzí musí být potvrzeno, že totožnost pacienta souhlasí se základními jedinečnými údaji o pacientovi na infuzním vaku(vacích) přípravku Strimvelis 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.minuta), 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 miliony CD34<sup>+</sup> buněk/kg.

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

Strimvelis se podává pouze jednou.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Strimvelis nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Neočekává se nutnost úpravy dávky.

##### *Porucha funkce jater*

Strimvelis 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 1 měsíc nebyly stanoveny (viz bod 4.4). Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Strimvelis je určen k intravenózní infuzi.

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 fyziologickým roztokem.

### Opatření, která je třeba učinit před manipulací s přípravkem nebo jeho podáváním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Je zapotřebí řídit se místními pokyny pro biologickou bezpečnost týkajícími se tohoto typu přípravků (viz bod 6.6).

Přípravek Strimvelis není testován na přítomnost přenosných infekčních agens. Je proto zapotřebí, aby zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Strimvelis, používali odpovídající ochranná opatření k zabránění přenosu případných infekčních nemocí.

#### **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 imunodeficiency (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**

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

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

Výsledky kontroly kvality z 2. stupně budou dostupné teprve po infuzi přípravku. Budou-li identifikovány klinicky významné problémy v kvalitě po infuzi přípravku Strimvelis, bude ošetřující lékař informován. Lékař musí pacienta dostatečně monitorovat a/nebo léčit.

Strimvelis je nutno používat s opatrností u pacientů starších než 6 let a 1 měsíc a mladších než 6 měsíců, protože pro tato věková rozpětí nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií. U starších pacientů je typicky snižena schopnost poskytnout větší množství CD34<sup>+</sup> buněk, což může znamenat, že starší pacienti nemohou být léčeni tímto přípravkem. Úspěšnost tvorby T buněk po podání přípravku Strimvelis je pravděpodobně ovlivněna reziduální funkcí thymu, která může být u starších dětí narušena. Použití přípravku Strimvelis u pacientů starších, než kteří byli dříve studováni, má být pečlivě zváženo a vyhrazeno pouze pro případy, kdy byly vyčerpány všechny ostatní možnosti léčby.

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  $\leq 15$  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.

Strimvelis je nutno používat s opatrností u pacientů s hypersenzitivitou k aminoglykosidům nebo hovězímu séroalbuminu.

Po léčbě přípravkem Strimvelis nebyly hlášeny případy leukemie nebo myelodysplazie. Avšak ve srovnávacích studiích genové terapie Wiskottova-Aldrichova syndromu, X-SCID a chronické granulomatózní choroby byly dokumentovány inserce vektorů do oblastí chromozomů, u kterých byla již dříve zjištěna souvislost s leukemií. Místa inserce retrovirů (Retroviral insertion sites, RIS) byla detekována v CCND2 a LMO2 nebo v přiléhajících oblastech, po léčbě přípravkem Strimvelis tak existuje potenciální riziko leukemické transformace. 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.

Dlouhodobý účinek a trvání odpovědi na přípravek Strimvelis u ADA-SCID nejsou známy (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.

Vyskytly se případy neúspěšné léčby přípravkem Strimvelis. Někteří pacienti museli podstoupit dlouhodobou substituční enzymatickou léčbu a/nebo jim musely být transplantovány kmenové buňky (viz bod 5.1).

Neimunologické projevy ADA-SCID nemusí na Strimvelis reagovat.

S přípravkem Strimvelis nebylo provedeno imunogenetické testování.

U pacientů může dojít k rozvoji autoimunity. 67 % (12 z 18) pacientů léčených přípravkem Strimvelis mělo autoimunitní protilátky nebo jiné projevy (např. autoimunitní trombocytopenie, autoimunitní aplastická anemie, autoimunitní hepatitida a syndrom Guillain-Barré) (viz bod 4.8).

Pacienti léčení přípravkem Strimvelis nesmí být již nikdy dárci krve, orgánů, tkání a buněk pro transplantaci. Tato informace je uvedena v Kartě pacienta.

Počty T lymfocytů (CD3<sup>+</sup>) a NK buněk (CD 56<sup>+</sup>) se po léčbě přípravkem Strimvelis zvýšily. Střední hodnoty 3 roky po genové terapii byly nižší než normální hodnoty. Doporučuje se pokračovat ve sledování pacienta. Byly hlášeny případy kožních papilomů, abnormální elektroforézy sérových proteinů a po jednom případě lipofibromu, edému plic a snížení repertoáru T-buněk V beta. Kauzální vztah k přípravku nebyl prokázán.

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

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,15 mmol sodíku v ml. To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem 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.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k tomu, že se přípravek Strimvelis podává po přípravné léčbě busulfanem, musí pacientky ve fertilním věku během podávání přípravku Strimvelis a ještě nejméně 6 měsíců po ukončení terapie používat spolehlivou bariérovou antikoncepci.

#### Těhotenství

Údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly provedeny.

Strimvelis se nesmí používat během těhotenství.

### Kojení

Není známo, zda se Strimvelis vylučuje do lidského mateřského mléka. Vliv podání přípravku Strimvelis kojící matce na kojené dítě nebyl studován.

Strimvelis se během kojení nesmí podávat.

### Fertilita

O vlivu přípravku Strimvelis na lidskou fertilitu nejsou dostupné údaje. Účinky na mužskou a ženskou plodnost nebyly hodnoceny ve studiích na zvířatech.

## **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**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Bezpečnost přípravku Strimvelis byla hodnocena u 18 jedinců s mediánem doby sledování 7 let. Vzhledem k malé populaci pacientů a velikosti kohort neposkytují nežádoucí účinky uvedené v tabulce kompletní obraz o druhu a četnosti těchto účinků. Závažné nežádoucí účinky zahrnují autoimunitní potuchy (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      $\geq 1/10$   
Časté            $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

V rámci kategorií četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Anemie <sup>a</sup> Neutropenie <sup>a</sup>	Autoimunitní hemolytická anemie, autoimunitní aplastická anemie, autoimunitní trombocytopenie
<b>Endokrinní poruchy</b>	Hypothyreóza	Autoimunitní thyreoiditida
<b>Poruchy nervového systému</b>		Guillain-Barré syndrom
<b>Cévní poruchy</b>	Hypertenze <sup>a</sup>	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Astma, alergická rinitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Autoimunitní hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Atopická dermatitida, ekzém	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Pyrexie	
<b>Vyšetření</b>	Zvýšení hladiny jaterních enzymů <sup>a</sup> , pozitivní antinukleární protilátky (ANA)	Pozitivní cytoplazmatické protilátky proti neutrofilům, pozitivní protilátky proti hladkému svalstvu

<sup>a</sup> Nežádoucí účinky považované za potenciálně spojené s busulfanem.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### 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: **dosud nepřidělen**

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

Jeden rok po léčbě byl medián podílu geneticky modifikovaných buněk v periferní krvi 28 % (rozmezí 6 %-92 %) pro CD19<sup>+</sup> a 73 % (rozmezí 20 %-100 %) pro CD3<sup>+</sup> buňky, 3 roky po léčbě byl medián podílu geneticky modifikovaných buněk v periferní krvi 30 % (rozmezí 8 %-101 %) pro CD19<sup>+</sup> a 67 % (rozmezí 39 %-82 %) pro CD3<sup>+</sup>.

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 3 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 milionů-18,2 milionů CD34<sup>+</sup> buněk/kg. Všichni pacienti dostávali před genovou terapií přípravnou léčbu busulfanem; většina dostala celkovou dávku 4 mg/kg intravenózně během 2 po sobě jdoucích dnů před infuzí CD34<sup>+</sup>. 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<sup>+</sup>) 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 pilotní studii\***

Výstup	Výchozí stav/před léčbou <sup>a</sup>	Rok 3/3 roky po léčbě <sup>b</sup>
Přežití n %	Neaplikovatelné	12 100 %

Závažné infekce n	12	12
Podíl závažných infekcí na pacientorok pozorování (95% interval spolehlivosti)	1,10 (0,74-1,58)	0,429 <sup>c</sup> (0,24-0,72)
T-lymfocyty (x 10 <sup>6</sup> /l) n	11	11
medián (rozpětí)	88,0 (19-2 718)	828,0 (309-2 458)
% pacientů s venózním RBC dAXP < 100 nmol/ml po podání přípravku Strimvelis <sup>d</sup> n	Neaplikovatelné <sup>e</sup>	11
%		100 %

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

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

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

<sup>e</sup> 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 pilotní 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 pilotní 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 pilotní studie a také u 18 pacientů v integrované analýze, s mediánem sledování v trvání přibližně 7 let. Přežití bez intervence v této pilotní 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 se podíl závažných infekcí snižoval v průběhu doby sledování (Tabulka 2).

**Tabulka 2 Podíl závažných infekcí na osobu/rok expozice (pivotní populace)\***

Čas (roky)	Před léčbou	Po léčbě								Celkem
		0,33-1	> 1-2	> 2-3	> 3-4	> 4-5	> 5-6	> 6-7	> 7-8	
Počet pacientů	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Počet závažných infekcí	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Podíl závažných infekcí na osobu/rok	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

\* Bez údajů od jednoho pacienta získaných v době intervenční léčby PEG-ADA (léčba delší než 3 měsíce) nebo transplantace hematopoetických kmenových buněk. n/a - neaplikovatelné

## 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<sup>+</sup> buňky odebrané z lidské pupečnickové krve zdravých osob transdukované vektorem použitým pro výrobu přípravku Strimvelis byly podány intravenózně busulfanem předléčeným myším. Většina myši vykazala do konce studie rekonstrukci 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

6 hodin

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 15-30 °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**

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.

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

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Je nutno postupovat podle místních pokynů pro biologickou bezpečnost přípravků (viz bod 4.2).

Strimvelis není testován na přenosná infekční agens. Zdravotničtí pracovníci zacházející s přípravkem Strimvelis musí proto dodržovat příslušná opatření, aby zabránili potenciálnímu přenosu infekčních chorob.

Pracovní povrchy a materiály, které přišly do potenciálního kontaktu s přípravkem Strimvelis, musejí být dekontaminovány příslušnou dezinfekcí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro biologickou bezpečnost.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
Nizozemí

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1097/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. května 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Itálie

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Itálie

## **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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci 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 významného 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<sup>+</sup> 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:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
<p>Neintervenní 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 neintervenní 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.</p>	<p>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; 4Q 2037</p>

**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 milionů buněk/ml infuzní disperze

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Autologní frakce obohacená CD34<sup>+</sup> buňkami transdukovanými retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci, o koncentraci 1-10 milionů CD34<sup>+</sup> 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 10<sup>6</sup>

CD34<sup>+</sup> buněk/kg: x 10<sup>6</sup>

**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}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě 15-30 °C.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky.  
Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro biologickou bezpečnost.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
Nizozemí

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1097/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot:  
Kód pacienta:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 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 milionů 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:

Kód pacienta:

Číslo vaku:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Celkový počet buněk: x 10<sup>6</sup>

CD34<sup>+</sup> buněk/kg: x 10<sup>6</sup>

**6. JINÉ**

Pouze pro autologní použití.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta nebo ošetřovatele

### Strimvelis 1-10 milionů buněk/ml infuzní disperze

Autologní buněčná frakce obohacená CD34<sup>+</sup>, která obsahuje CD34<sup>+</sup> 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 Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám (Vašemu dítěti) bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás (Vašeho dítěte) vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá Kartu pacienta. Přečtěte si ji pozorně a postupujte podle pokynů v ní uvedených.
- Vždy ukažte Kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře, pokud je navštívíte nebo jdete do nemocnice.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Strimvelis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám (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**.

Strimvelis se používá k léčbě závažného stavu nazývaného **ADA-SCID** (*Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency = závažný kombinovaný imunodeficit způsobený nedostatkem adenosindeaminázy*). Při tomto stavu nepracuje imunitní systém správně tak, aby chránil tělo proti infekci. Osoby s ADA-SCID nemohou tvořit dostatek enzymu nazývaného *adenosindeamináza* (ADA), protože gen, který ji vytváří, je narušen.

Strimvelis se používá k léčbě ADA-SCID, pokud není vhodným dárce kmenových buněk kostní dřeně k transplantaci nikdo ze členů rodiny.

Strimvelis je vyroben zvlášť pro každého pacienta s použitím buněk pacientovy vlastní kostní dřeně. Účinkuje tak, že se do kmenových buněk v kostní dřeni vnese nový gen, který je schopen vytvářet ADA.

Strimvelis se podává kapačkou (*infuzí*) do žíly (*intravenózně*). Více informací o tom, co se bude dít před léčbou a během léčby se dozvíte v bodě 3 *Jak se Strimvelis používá*.

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

## **Strimvelis není pro některé osoby vhodný.**

Přípravek Strimvelis nesmí být Vám (nebo Vašemu dítěti) podán, jestliže:

- jste **alergický(á)** na kteroukoli složku tohoto přípravku (*uvedenou v bodě 6*);
- máte nebo jste v minulosti měl(a) druh **nádorového onemocnění** zvaný *leukemie* nebo *myelodysplazie*;
- jste **HIV pozitivní** nebo **pozitivní na některé jiné infekce** (Váš lékař Vám poradí);
- jste již byl(a) léčen(a) **genovou terapií**.

## **Upozornění a opatření**

Než bude Vám (Vašemu dítěti) tento přípravek podán, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

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

Vložení nového genu do DNA může vyvolat leukemii. V klinických studiích s genovou terapií u jiných onemocnění (nikoli ADA-SCID) se u některých pacientů vyvinula leukemie nebo jiné typy nádorového onemocnění krve. Toto nebylo u pacientů léčených přípravkem Strimvelis pozorováno; je však doporučeno, aby u Vás (Vašeho dítěte) lékař dlouhodobě sledoval jakékoli známky leukemie.

Poté co budete Vy (nebo Vaše dítě) léčen(a/o) přípravkem Strimvelis, nebudete nikdy v budoucnu moci darovat krev, orgány nebo tkáň. 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. Existují různé důvody, kdy k tomu může dojít, např.:

- pokud se vyskytl problém při odběru buněk pro výrobu tohoto léčivého přípravku;
- pokud nebyl k dispozici dostatek správného druhu buněk pro výrobu tohoto léčivého přípravku;
- došlo-li během výroby léčivého přípravku ke kontaminaci (znečištění);
- pokud došlo k opožděnému doručení léčivého přípravku do nemocnice, kde je poskytována léčba.

V těchto případech Vám (Vašemu dítěti) lékař podá kmenové buňky, které byly odebrány před zahájením léčby (viz 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 Vás (Vaše dítě) mohlo ovlivnit, bude Vás lékař odpovídajícím způsobem léčit.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Strimvelis Vám nemá být podán, jste-li těhotná. Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby a alespoň 6 měsíců po ní užívat bariérovou metodu antikoncepce (např. kondomy).

Kojíte-li, nemá Vám být Strimvelis podán. Není známo, zda složky přípravku Strimvelis mohou přecházet do mateřského mléka.

## **Strimvelis obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje přibližně 3,5 mg sodíku v mililitru. To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

### 3. Jak se Strimvelis podává

Strimvelis se podává kapačkou (*infuzí*) do žíly (*intravenózně*). Strimvelis může 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.

Strimvelis lze vyrobit pouze, pokud lékař je schopen odebrat dostatek správného druhu buněk z pacientovy vlastní kostní dřeně.

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

#### Provádějí se dva odběry

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

- **záložní odběr**, nejméně 3 týdny před léčbou. Buňky získané při tomto odběru budou uschovány, aby mohly být podány pacientovi, pokud léčivý přípravek nebude možno podat nebo nebude účinkovat (viz „*Nelze-li dokončit léčbu přípravkem Strimvelis*“ v bodě 2);
- **odběr určený pro léčbu**, 4 až 5 dní před léčbou. 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	<b>Záložní odběr</b> kmenových buněk	Buňky budou uschovány jako rezerva (viz výše).
Přibližně 4 až 5 dní před léčbou	<b>Odběr</b> kmenových buněk <b>určený pro léčbu</b>	Buňky budou použity k výrobě přípravku Strimvelis (viz výše).
3 dny a 2 dny před léčbou	Je podáván léčivý přípravek zvaný <b>busulfan</b> čtyřikrát denně po dobu dvou dnů (celkem 8 dávek).	Příprava kostní dřeně na podání přípravku Strimvelis.
Přibližně 15 až 30 minut před léčbou	Může být podán léčivý přípravek zvaný <b>antihistaminikum</b> .	Snížení pravděpodobnosti reakce na infuzi.
<b>Strimvelis je podán...</b>	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 označené \* mohou souviset s busulfanem.

#### Velmi časté nežádoucí účinky

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 (*anemie, neutropenie*)\*;
- zvýšení hodnot jaterních enzymů\*;
- výsledky krevních testů pozitivní na *antinukleární protilátky*.

Máte-li jakékoli otázky k příznakům nebo nežádoucím účinkům nebo týkají-li se Vás některé příznaky,

→ **porad'te se s lékařem nebo zdravotní sestrou.**

### Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10 pacientů**. Všechny jsou způsobeny tím, že imunitní systém začal pracovat nadměrně a napadá vlastní tkáň v těle.

- červené nebo rudé tečky na kůži, krvácení pod kůži (*imunitní trombocytopenická purpura*);
- zánět štítné žlázy (*autoimunitní tyreoiditida*);
- slabost a bolest nohou a rukou (*syndrom Guillain-Barré*);
- zánět jater (*autoimunitní hepatitida*);
- snížení počtu krevních buněk (*autoimunitní hemolytická anemie, autoimunitní aplastická anemie*);
- výsledky krevních testů pozitivní na *cytoplazmatické protilátky proti neutrofilům a protilátky proti hladké svalovině*.

Máte-li jakékoli otázky k příznakům nebo nežádoucím účinkům nebo týkají-li se Vás některé příznaky,

→ **porad'te se s lékařem nebo zdravotní sestrou.**

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému 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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě 15-30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Tento přípravek budou podávat kvalifikovaní lékaři, kteří zodpovídají za správnou likvidaci přípravku. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Strimvelis obsahuje

- Léčivou látkou je autologní (pacientova vlastní) frakce obohacená CD34<sup>+</sup> buňkami transdukovanými retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci. Koncentrace je 1-10 milionů CD34<sup>+</sup> 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**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
Nizozemí

### **Výrobce**

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Itálie

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

### **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:**

Strimvelis je dopraven přímo do zdravotnického zařízení, kde bude infuze podána. Infuzní vak je umístěn 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.

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

Po podání je zapotřebí propláchnout infuzní vak s využitím 50ml injekční stříkačky naplněné fyziologickým roztokem.

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované buňky. Je nutno postupovat podle místních pokynů pro biologickou bezpečnost.

Strimvelis není testován na přenosná infekční agens. Zdravotničtí pracovníci zacházející s přípravkem Strimvelis musí proto dodržovat příslušná opatření, aby zabránili potenciálnímu přenosu infekčních chorob.

Pracovní povrchy a materiály, které přišly do potenciálního kontaktu s přípravkem Strimvelis musejí být dekontaminovány příslušnou dezinfekcí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro biologickou bezpečnost.