

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Strimvelis 1-10 εκατομμύρια κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Κυτταρικό κλάσμα εμπλουτισμένο με αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα που περιέχει CD34⁺ κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊκό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί την ανθρώπινη αλληλουχία απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA) cDNA από ανθρώπινα αρχέγονα αιμοποιητικά/προγονικά (CD34⁺) κύτταρα.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Το τελικό προϊόν αποτελείται από έναν ή περισσότερους ασκούς από συμπολυμερές αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA) που περιέχουν κυτταρικό κλάσμα εμπλουτισμένο με αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα που περιέχει CD34⁺ κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊκό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί την ανθρώπινη αλληλουχία ADA cDNA.

Οι ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τα CD34⁺ κύτταρα/kg και το σύνολο των κυττάρων στο προϊόν παρουσιάζονται στην επισήμανση κάθε παρτίδας. Η συγκέντρωση είναι 1-10 εκατομμύρια CD34⁺ κύτταρα/ml.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,15 mmol νατρίου ανά ml (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Θολή έως διαυγής, άχρωμη έως ροζ διασπορά κυττάρων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Strimvelis ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια λόγω ανεπάρκειας της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA-SCID), για τους οποίους δεν διατίθεται κατάλληλος συγγενής δότης αρχέγονων κυττάρων με HLA συμβατότητα (ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο) (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Strimvelis πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο μεταμοσχεύσεων, από ιατρό με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία και την αντιμετώπιση ασθενών με ADA-SCID, καθώς και στη χρήση προϊόντων

γονιδιακής θεραπείας *ex vivo* με αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα. Το Strimvelis θα πρέπει να χορηγείται μόνο κατόπιν συνεννόησης με τον ασθενή και/ή την οικογένεια. Οι ασθενείς αναμένεται να ενταχθούν σε ένα μητρώο μετά τη θεραπεία και θα παρακολουθούνται σε μακροχρόνια βάση.

Απαιτείται εφεδρικό δείγμα αρχέγονων CD34⁺ κυττάρων που να περιέχει τουλάχιστον 1 εκατομμύριο CD34⁺ κύτταρα ανά kg. Το δείγμα αυτό πρέπει να συλλεχθεί από τον ασθενή τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν από τη θεραπεία με Strimvelis. Το εφεδρικό δείγμα αρχέγονων κυττάρων συλλέγεται για χρήση ως θεραπεία διάσωσης σε περίπτωση αποτυχίας κατά την παρασκευή του προϊόντος, αποτυχίας της μεταμόσχευσης ή παρατεταμένης απλασίας του μυελού των οστών μετά τη θεραπεία με Strimvelis.

Ο ασθενής πρέπει να είναι σε θέση να δωρίσει αρκετά CD34⁺ κύτταρα για την παροχή τουλάχιστον 4 εκατομμυρίων κεκαθαρωμένων CD34⁺ κυττάρων/kg που απαιτούνται για την παρασκευή του Strimvelis.

Το Strimvelis προορίζεται μόνο για αυτόλογη χρήση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πριν από την έγχυση, πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί με τις ουσιώδεις μοναδικές πληροφορίες του ασθενούς που αναγράφονται στον (στους) ασκό(ους) έγχυσης του Strimvelis και/ή στον περιέκτη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 6.6).

Προετοιμασία πριν από τη θεραπεία

Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg/kg βουσουλφάνης κάθε 6 ώρες για δύο συνεχόμενες ημέρες, ξεκινώντας τρεις ημέρες πριν από τη χορήγηση του Strimvelis. Η συνολική δόση βουσουλφάνης είναι 4 mg/kg διαιρούμενη σε 8 δόσεις των 0,5 mg/kg. Τα επίπεδα της βουσουλφάνης στο πλάσμα θα πρέπει να μετρώνται μετά την πρώτη δόση κάθε ημέρας με διαδοχικές αιμοληψίες, χρησιμοποιώντας κατάλληλη μέθοδο. Αν η AUC της βουσουλφάνης υπερβαίνει τα 4.000 νανογραμμάρια/ml*h (974 μmol/L.minute), η δόση θα πρέπει να μειωθεί βάσει της AUC.

Προκαταρκτική αγωγή

Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση αντισταμινικού 15-30 λεπτά πριν από την έγχυση του Strimvelis.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος του Strimvelis είναι 2 έως 20 εκατομμύρια CD34⁺ κύτταρα/kg.

Αν το προϊόν περιέχει λιγότερο από 2 εκατομμύρια κύτταρα CD34⁺/kg, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει για το αν θα προχωρήσει με τη χορήγηση, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους - κινδύνου. Αποτυχία της θεραπείας παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που αντιμετωπίστηκε στις κλινικές μελέτες με <2 εκατομμύρια CD34⁺ κύτταρα/kg.

Το Strimvelis θα πρέπει να χορηγείται μόνο μία φορά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Strimvelis δεν προορίζεται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών και δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Strimvelis δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Strimvelis δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Strimvelis σε παιδιά ηλικίας κάτω των έξι μηνών ή άνω των 6 ετών και 1 μηνός δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Strimvelis προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται σετ χορήγησης μετάγγισης με φίλτρο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο φίλτρα που προορίζονται για χρήση με σετ μετάγγισης για την πρόληψη ακούσιας αφαίρεσης κυττάρων από το προϊόν.

Ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 ml/kg/h. Η διάρκεια χορήγησης είναι περίπου 20 λεπτά (βλέπε παράγραφο 6.6). Μετά τη χορήγηση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα με φυσιολογικό ορό των 50 ml για την έκπλυση του ασκού.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του προϊόντος

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να τηρούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας που ισχύουν για τέτοια προϊόντα (βλέπε παράγραφο 6.6).

Το Strimvelis δεν ελέγχεται για μεταδιδόμενους λοιμώδεις παράγοντες. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες φροντίδας της υγείας που χειρίζονται το Strimvelis θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νόσων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο προϊόν ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Τρέχον ή προηγούμενο ιστορικό λευχαιμίας ή μυελοδυσπλασίας.

Θετική δοκιμασία για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή παρουσία οποιουδήποτε άλλου μεταδοτικού λοιμογόνου παράγοντα που περιλαμβάνεται στην ισχύουσα Οδηγία της ΕΕ για τα Κύτταρα και τους Ιστούς πριν από τη συλλογή του μυελού των οστών.

Ιστορικό προηγούμενης γονιδιακής θεραπείας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Strimvelis προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται σε κανέναν άλλο ασθενή εκτός από τον αρχικό δότη των CD34⁺ κυττάρων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις ο ασθενής ενδέχεται να μην μπορεί να λάβει το Strimvelis λόγω ζητημάτων που σχετίζονται με την παρασκευή. Κατόπιν ειδοποίησης, ο θεράπων ιατρός ενδέχεται να χρειαστεί να τροποποιήσει αναλόγως το πρόγραμμα θεραπείας τους ασθενούς (δηλ. διακοπή της θεραπείας προετοιμασίας με βουσουλφάνη και/ή χορήγηση θεραπείας με το εφεδρικό δείγμα αρχέγονων κυττάρων, κατά περίπτωση).

Σταδίου δύο αποτελέσματα ποιοτικού ελέγχου θα είναι διαθέσιμα μόνο μετά την έγχυση του προϊόντος. Ο θεράπων ιατρός θα ενημερωθεί στην περίπτωση που μετά την έγχυση του Strimvelis εντοπισθούν κλινικά σημαντικά ζητήματα ποιότητας, όπως αποτελέσματα εκτός των προδιαγραφών. Ο ιατρός θα πρέπει να παρακολουθεί και/ή να αντιμετωπίζει τον ασθενή όπως ενδείκνυται σε κάθε περίπτωση.

Το Strimvelis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών και 1 μηνός, καθώς και κάτω των 6 μηνών διότι δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες σε αυτά τα ηλικιακά εύρη. Οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς είναι συνήθως λιγότερο ικανοί να δωρίσουν υψηλούς αριθμούς CD34⁺ κυττάρων, γεγονός που σημαίνει ότι οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία. Η

επιτυχής παραγωγή Τ-κυττάρων μπορεί επίσης να επηρεαστεί από υπολειμματική θυμική λειτουργία, η οποία μπορεί να είναι μειωμένη σε μεγαλύτερα παιδιά. Η χρήση του Strimvelis σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από αυτήν που έχει προηγουμένως μελετηθεί θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά και να περιορίζεται μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες έχουν εξαντληθεί όλες οι άλλες εύλογες θεραπευτικές επιλογές.

Ασθενείς που είχαν προηγουμένως βρεθεί θετικοί στην ηπατίτιδα C μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με Strimvelis, υπό την προϋπόθεση ότι αποδεικνύεται απουσία ενεργού λοίμωξης με τη χρήση εξέτασης νουκλεϊκού οξέος με όριο ποσοτικής ανίχνευσης ≤ 15 διεθνείς μονάδες/ml. Αρνητικά αποτελέσματα της δοκιμασίας απαιτούνται σε τουλάχιστον 3 διαδοχικές περιπτώσεις σε διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για την ηπατίτιδα C, ενώ η τελευταία εξέταση δεν θα πρέπει να έχει γίνει πάνω από 3 ημέρες πριν από τη συλλογή των κυττάρων.

Το Strimvelis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις αμινογλυκοσίδες ή στη λευκωματίνη βόειου ορού.

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας ή μυελοδυσπλασίας μετά την θεραπεία με Strimvelis. Ωστόσο, έχει καταγραφεί ενσωμάτωση φορέων σε χρωμοσωμικές περιοχές που στο παρελθόν είχαν συσχετιστεί με λευχαιμία σε συγκρίσιμες μελέτες γονιδιακής θεραπείας για την αντιμετώπιση του Συνδρόμου Wiskott-Aldrich, της X-SCID και της Χρόνιας Κοκκιοματώδους Νόσου. Περιοχές ενσωμάτωσης ρετροϊών (RIS) έχουν ανιχνευθεί πλησίον ή εντός των CCND2 και LMO2 και υπάρχει πιθανός κίνδυνος λευχαιμικού μετασχηματισμού μετά από θεραπεία με το Strimvelis. Συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών, με τουλάχιστον ετήσιες επισκέψεις για τα πρώτα ένδεκα έτη, και στη συνέχεια στα 13 και 15 έτη μετά τη θεραπεία με Strimvelis, η οποία θα περιλαμβάνει πλήρες αιμοδιάγραμμα με καθορισμό τύπου, βιοχημικές εξετάσεις και έλεγχο της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης.

Τα μακροχρόνια αποτελέσματα και η διάρκεια της ανταπόκρισης στο Strimvelis στην ADA-SCID δεν είναι γνωστά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων, παραμέτρων ανοσολογικής ανασύστασης, και για την ανάγκη θεραπείας υποκατάστασης με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG). Σε περίπτωση έλλειψης ανταπόκρισης, συνιστάται η έναρξη άλλων ADA-SCID θεραπειών υπό την επίβλεψη ιατρού.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις οποίες η θεραπεία με Strimvelis δεν ήταν επιτυχής. Ορισμένοι ασθενείς χρειάστηκε να ξεκινήσουν εκ νέου μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και/ή να υποβληθούν σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι μη ανοσολογικές εκδηλώσεις της ADA-SCID μπορεί να μην ανταποκριθούν στο Strimvelis.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί έλεγχος ανοσογονικότητας με το Strimvelis.

Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν αυτοανοσία. Το 67% (12 από 18) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Strimvelis είχαν είτε αυτοάνοσα αντισώματα είτε άλλες εκδηλώσεις (π.χ. αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία, αυτοάνοση απλαστική αναιμία, αυτοάνοση ηπατίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Strimvelis δεν πρέπει να δωρίζουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση, ανά πάσα στιγμή στο μέλλον. Οι πληροφορίες αυτές παρέχονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Οι αριθμοί των Τ-λεμφοκυττάρων (CD3+) και των NK (CD56+) κυττάρων βελτιώθηκαν μετά από τη θεραπεία με Strimvelis. Οι διάμεσες τιμές στα 3 έτη μετά τη γονιδιακή θεραπεία ήταν κάτω του φυσιολογικού εύρους. Συνιστάται συνεχής παρακολούθηση. Αναφέρθηκαν περιστατικά θηλωμάτων του δέρματος, παθολογικής ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και από ένα περιστατικό λιποϊνώματος, πνευμονικής μάζας και μειωμένου Vβ ρεπερτορίου Τ-κυττάρων. Αιτιολογική σχέση με το προϊόν δεν έχει τεκμηριωθεί.

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (CVC) (π.χ., σοβαρές λοιμώξεις CVC και θρόμβωση της συσκευής). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανά συμβάντα που σχετίζονται με τους καθετήρες.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,15 mmol νατρίου ανά ml. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση του Strimvelis με την οικογένεια ηπατικών ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 ή με μεταφορείς φαρμάκων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Καθώς το Strimvelis θα χορηγηθεί μετά από θεραπεία προετοιμασίας με βουσουλφάνη, οι ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης φραγμού κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Strimvelis και για τουλάχιστον 6 μήνες μετέπειτα.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για την έκθεση στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας.

Το Strimvelis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Strimvelis απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της χορήγησης του Strimvelis σε μητέρες βρεφών που θηλάζουν.

Το Strimvelis δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Strimvelis στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Οι επιδράσεις στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Strimvelis δεν έχει καθόλου ή έχει αμελητέα μακροχρόνια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Strimvelis αξιολογήθηκε σε 18 άτομα, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών. Δεδομένου του μικρού πληθυσμού των ασθενών και του μεγέθους των κοορτών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στον πίνακα δεν παρέχουν μία ολοκληρωμένη εικόνα σχετικά με τη φύση και τη συχνότητα αυτών των συμβάντων. Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται αυτοάνοσια (π.χ. αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αυτοάνοση απλαστική αναιμία, αυτοάνοση ηπατίτιδα, αυτοάνοση θρομβοπενία και σύνδρομο Guillain-Barré). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν πυρεξία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται είναι:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$

Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία ^α Ουδετεροπενία ^α	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αυτοάνοση απλαστική αναιμία, αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υποθυρεοειδισμός	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Σύνδρομο Guillain-Barré
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ^α	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ατοπική δερματίτιδα, έκζεμα	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων ^α , θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)	Θετικά αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων, θετικά αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών

^αΑνεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία προετοιμασίας με βουσουλφάνη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στον πίνακα (εκτός από εκείνες που ενδεχομένως σχετίζονται με τη βουσουλφάνη) θεωρείται ότι σχετίζονται με ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, λόγω της φύσης και του χρόνου εκδήλωσής τους. Αυτές οι αυτοάνοσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε άτομα μετά τη γονιδιακή θεραπεία. Η πλειοψηφία αναφέρθηκαν κατά την περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 3 μηνών έως 3 ετών και απέδραμαν, με εξαίρεση τον υποθυρεοειδισμό και τη

θετικότητα στις δοκιμασίες για ANA. Επιπλέον, οι σχετιζόμενες με αλλεργία ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στον πίνακα αναφέρθηκαν κυρίως κατά την περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 3 μηνών έως 3 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν διατίθενται δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με υπερδοσολογία με Strimvelis.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες, άλλοι ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμη οριστεί

Μηχανισμός δράσης

Μετά την έγχυση, CD34⁺ κύτταρα ενσωματώνονται στο μυελό των οστών, όπου και εποικίζουν το αιμοποιητικό σύστημα με μία αναλογία κυττάρων που εκφράζουν φαρμακολογικά ενεργά επίπεδα του ενζύμου ADA.

Μετά την επιτυχημένη μεταμόσχευση στον ασθενή, τα αποτελέσματα του προϊόντος αναμένεται να διαρκέσουν εφ' όρου ζωής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Τα διάμεσα ποσοστά γενετικά τροποποιημένων κυττάρων στο περιφερικό αίμα στο ένα έτος και στα 3 έτη μετά τη θεραπεία ήταν 28% (εύρος 6%-92%) και 30% (εύρος 8%-101%) CD19⁺ κυττάρων και 73% (εύρος 20%-100%) και 67% (εύρος 39%-82%) CD3⁺ κυττάρων, αντίστοιχα.

Η παρουσία διαγονιδίου οδηγεί σε αυξημένη έκφραση της ADA. Η διάμεση δραστηριότητα της ADA ένα έτος μετά τη θεραπεία (μονοπύρνα κύτταρα απαμινάσης της αδενοσίνης) σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος ήταν 181,2 (εύρος 42,1-1678,2) nmol/h/mg πρωτεΐνης σε σύγκριση με τη διάμεση τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας (εύρος) 80,6 (30,5-92,3) nmol/h/mg πρωτεΐνης. Η δραστηριότητα της ADA παρέμεινε αυξημένη καθ' όλη τη διάρκεια της τριετούς περιόδου παρακολούθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συνολικά 18 ασθενείς με ADA-SCID έλαβαν θεραπεία με Strimvelis στα πλαίσια μίας ανοικτής πιλοτικής μελέτης (AD1115611, N=12), δύο πρώιμων ανοικτών πιλοτικών μελετών (AD1117054/AD1117056, N=3) και ενός προγράμματος χορήγησης παρηγορητικής θεραπείας (AD1117064, N=3). Στις μελέτες αξιολογήθηκε η χρήση του Strimvelis με ένα εύρος 0,9 εκατομμύρια – 18,2 εκατομμύρια CD34⁺ κύτταρα/kg. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία προετοιμασίας με βουσουλφάνη πριν από τη γονιδιακή θεραπεία. Οι περισσότεροι έλαβαν συνολική δόση 4 mg/kg ενδοφλεβίως σε χρονικό διάστημα 2 συνεχόμενων ημερών πριν από την έγχυση των CD34⁺ κυττάρων. Τέσσερις συμμετέχοντες είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε μη επιτυχή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων από απλοταυτόσημο δότη και 15 από τους 18 συμμετέχοντες είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με τροποποιημένη με πολυαιθυλενογλυκόλη βόεια απαμινάση της αδενοσίνης (PEG-ADA). Οι ασθενείς που έλαβαν στο παρελθόν PEG-ADA διέκοψαν αυτή τη θεραπεία 10 έως 22 ημέρες πριν από τη θεραπεία με Strimvelis. Η διάμεση ηλικία σε όλο πρόγραμμα ήταν 1,7 έτη (εύρος 0,5 έως 6,1) και το 61% ήταν άρρενες.

Το 83% ήταν λευκοί (56% Καυκάσιοι/Ευρωπαϊκής καταγωγής και 28% Άραβες/Βόρειας Αφρικανικής καταγωγής), 11% Αφροαμερικανοί/Αφρικανοί και 6% Ασιάτες.

Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην πιλοτική μελέτη

Η αποτελεσματικότητα του Strimvelis αξιολογήθηκε σε μία τριετή, ανοικτή προοπτική μελέτη σε παιδιά χωρίς αδελφό(ή) δότη(τρια) αρχέγονων κυττάρων με HLA συμβατότητα, τα οποία, είτε απέτυχαν να ανταποκριθούν επαρκώς στην PEG-ADA είτε εμφάνισαν δυσανεξία είτε δεν είχαν πρόσβαση σε αυτή.

Τα αποτελέσματα στα 3 έτη για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην πιλοτική μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η θεραπεία με Strimvelis οδήγησε σε ποσοστό επιβίωσης 100% στα 3 έτη μετά τη θεραπεία, σε μείωση της συχνότητας σοβαρών λοιμώξεων, και, σε όλους τους συμμετέχοντες, σε αύξηση των T λεμφοκυττάρων (CD3+) και επίπεδα του νουκλεοτιδίου δεοξυαδενοσίνη στα φλεβικά ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC dAXP) μετά την έναρξη της μελέτης κάτω των παθολογικών επιπέδων (>100 nmol/ml).

Πίνακας 1. Αποτελέσματα στα 3 έτη για πληθυσμό ITT στην πιλοτική μελέτη*

Καταληκτικό σημείο	Έναρξη της μελέτης/ προθεραπεία ^α	Έτος 3/ 3 έτη μετά τη θεραπεία ^β
Επιβίωση n %	Μη εφαρμόσιμο	12 100%
Σοβαρές λοιμώξεις n Ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ανά άτομο-έτος παρατήρησης (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^γ (0,24-0,72)
T-λεμφοκύτταρα (x10 ⁶ /l) n διάμεση τιμή (εύρος)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% ασθενών με φλεβική RBC dAXP <100 nmol/ml μετά από Strimvelis ^δ n %	Μη εφαρμόσιμο	11 100%

* Συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων ενός ασθενούς, τα οποία συλλέχτηκαν μετά από την παρέμβαση με PEG-ADA (≥3 μήνες θεραπείας) ή τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων

^α Βάσει ολοκλήρης της περιόδου προθεραπείας για σοβαρές λοιμώξεις (αναδρομικά συλλεχθέντα) και των δεδομένων που συλλέχτηκαν κατά την επίσκεψη έναρξης της μελέτης για τα T-λεμφοκύτταρα. Ο ασθενής 10 δεν είχε αρχική τιμή για τα T λεμφοκύτταρα.

^β Βάσει της τριετούς περιόδου μετά τη θεραπεία για την επιβίωση και τις σοβαρές λοιμώξεις, και των δεδομένων που συλλέχτηκαν κατά την επίσκεψη στα 3 έτη για τα T-λεμφοκύτταρα και τη dAXP. Ο ασθενής 8 απεσύρθη από τη μελέτη πριν από την επίσκεψη στα 3 έτη και συνεπώς δεν είχε στοιχεία για τα T λεμφοκύτταρα και τη dAXP.

^γ Σοβαρές λοιμώξεις είναι εκείνες οι οποίες απαιτούν νοσηλεία ή παράταση της νοσηλείας. Η περίοδος νοσηλείας των 3 μηνών αμέσως μετά τη γονιδιακή θεραπεία, εξαιρέθηκε από τον υπολογισμό.

^δ dAXP=dAMP+dADP+dATP. Τα αποτελέσματα dAXP βασίζονται σε μία ανάλυση ανταπόκρισης του ποσοστού των ασθενών μετά από γονιδιακή θεραπεία, οι οποίοι πληρούσαν τον ορισμό επαρκούς μεταβολισμού αποτοξίνωσης, και ως εκ τούτου, η τιμή έναρξης δεν εφαρμόζεται.

^ε Κατά την έναρξη, 9 από 11 (82%) ασθενείς είχαν AXP <100 nmol/ml. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει PEG-ADA.

Λειτουργία των T-κυττάρων: Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην πιλοτική μελέτη, παρατηρήθηκε πολλαπλασιασμός των T-κυττάρων ως ανταπόκριση στη διέγερση με αντι-CD3 αντισώματα (διάμεση τιμή 62.629 cpm, εύρος 4.531 έως 252.173) και με φυτοαιμασυγκολλητίνη (διάμεση τιμή 140.642 pm, εύρος 11.119 έως 505.607), στο 1 έτος μετά τη γονιδιακή θεραπεία. Η ανταπόκριση αυτή διατηρήθηκε έως το Έτος 3. Τα ευρήματα ότι τα TREC (T cell receptor excision circles) στα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος αυξήθηκαν άνω της αρχικής τιμής (διάμεση τιμή 141, εύρος 56 έως 1.542 αντίγραφα/100 ng DNA) στο Έτος 1 και διατηρήθηκαν έως το Έτος 3 μετά τη θεραπεία, καθώς και ότι όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ενδείξεις πολυκλωνικών V-β αλύσων σε ένα ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά τη γονιδιακή θεραπεία, αποτελούν περαιτέρω υποστηρικτικά στοιχεία ανάπτυξης λειτουργικών T-κυττάρων.

Λειτουργία B-κυττάρων: Και οι 12 συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία στην πιλοτική μελέτη ελάμβαναν θεραπεία με IVIG τη στιγμή της προκαταρκτικής αξιολόγησης, και 7 συμμετέχοντες (58%) διέκοψαν τη χρήση IVIG στην περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 0-3 ετών μετά τη γονιδιακή θεραπεία.

Μακροχρόνια παρακολούθηση

Ποσοστό επιβίωσης 100% παρατηρήθηκε και στους 12 συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία στην πιλοτική μελέτη, καθώς επίσης και στους 18 συμμετέχοντες στην ολοκληρωμένη ανάλυση, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 7 ετών. Η επιβίωση χωρίς παρέμβαση σε αυτόν τον πιλοτικό πληθυσμό (η οποία ορίζεται ως η επιβίωση χωρίς την ανάγκη μακροχρόνιας (≥ 3 μήνες) επανέναρξης PEG-ADA ή μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων) ήταν 92% (11/12 άτομα) (82% (14/17 άτομα) για τον ολοκληρωμένο πληθυσμό). Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία σε πιλοτική μελέτη δεν είχε στοιχεία επανέναρξης PEG-ADA, και για το λόγο αυτό εξαιρέθηκε από την επιβίωση ελεύθερη παρέμβασης στον ολοκληρωμένο πληθυσμό. Μακροχρόνια PEG-ADA (που υπερέβαινε τους 3 μήνες συνεχούς χορήγησης) χρησιμοποιήθηκε σε 3 ασθενείς. Δύο από τους ασθενείς αυτούς στη συνέχεια έλαβαν μόσχευμα αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων από συμβατό αδελφό και ένας ασθενής παρέμεινε σε χρόνια θεραπεία με PEG-ADA. Ένας άλλος ασθενής χρειάστηκε παροδική χορήγηση PEG-ADA εξαιτίας αυτοάνοσου επεισοδίου (βλέπε παράγραφο 4.4)

Στους ασθενείς εκείνους που έλαβαν θεραπεία στην πιλοτική μελέτη, η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων παρουσίαζε πτωτική τάση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 Συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων ανά άνθρωπο-έτος έκθεσης (βασικός πληθυσμός)*

	Προ της θεραπείας	Μετά τη θεραπεία								
		0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	Συνολικά
Χρονική περίοδος (Έτη)	n/a									
Αρ. συμμετεχόντων	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Αρ. σοβαρών λοιμώξεων	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων ανά άνθρωποέτος	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

*Εξαιρούνται τα στοιχεία από ένα ασθενή που συλλέχθησαν από τη στιγμή της παρέμβασης με PEG-ADA (≥ 3 μήνες θεραπείας) ή τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. n/a: μη εφαρμόσιμο

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Strimvelis είναι μία αυτόλογη κυτταρική θεραπεία. Η φύση του Strimvelis είναι τέτοια, ώστε οι συμβατικές μελέτες φαρμακοκινητικής, απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και αποβολής δεν είναι εφαρμόσιμες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

Διεξήχθη μία μελέτη βιοκατανομής διάρκειας 4 μηνών σε ποντικούς. Κύτταρα CD34⁺ προερχόμενα από υγιές ανθρώπινο αίμα ομφάλιου λώρου, διαμολυσμένα με το φορέα που χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή του Strimvelis, χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε ποντικούς στους οποίους είχε χορηγηθεί θεραπεία προετοιμασίας με βουσουλφάνη. Η πλειοψηφία των ποντικών εμφάνισαν ανασύσταση του αιμοποιητικού συστήματος μέχρι το τέλος της μελέτης. Ανιχνεύθηκαν επίσης χαμηλά επίπεδα ανθρώπινων κυττάρων και αλληλουχιών του φορέα σε μη αιμοποιητικά όργανα, εύρημα συμβατό με την παρουσία αίματος που περιείχε διαμολυσμένα ανθρώπινα κύτταρα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ως προς την επιβίωση, αιματολογικές παραμέτρους ή την ιστοπαθολογική εικόνα των μειζόνων οργάνων, εκτός από απώλεια σωματικού βάρους και ατροφία όρχεων και ωοθηκών, εύρημα συμβατό με τη χορήγηση βουσουλφάνης.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης, καθώς δεν υπήρχε διαθέσιμο ζωικό μοντέλο για την αξιολόγηση της ογκογόνου δυνατότητας του Strimvelis, λόγω της αδυναμίας επίτευξης μακροχρόνιας ενσωμάτωσης διαμολυσμένων κυττάρων σε ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 15-30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ασκός έγχυσης των 50 ml από συμπολυμερές αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA), με αιχμηρό ρύγχος διασύνδεσης με άκρο luer lock κλεισμένο με κάλυμμα, ο οποίος είναι συσκευασμένος σε επαναχρησιμοποιήσιμο εξωτερικό περιέκτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμός

Το Strimvelis μεταφέρεται απευθείας στις ιατρικές εγκαταστάσεις στις οποίες θα διεξαχθεί η χορήγηση της έγχυσης. Ο(οι) ασκός(οί) έγχυσης τοποθετείται(ούνται) μέσα σε κλειστό εξωτερικό περιέκτη. Οι ασκοί θα πρέπει να φυλάσσονται στον εξωτερικό περιέκτη μέχρι τη χρήση.

Το Strimvelis προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Πριν από την έγχυση, θα πρέπει να πραγματοποιείται αντιστοίχιση της ταυτότητας του ασθενούς με τις απαραίτητες μοναδικές πληροφορίες του ασθενούς που αναγράφονται στον κύριο και/ή στον εξωτερικό περιέκτη.

Ανακινήστε απαλά τον ασκό έγχυσης για την εκ επαναδιασπορά τυχόν κυτταρικών συσσωματωμάτων. Χορηγήστε χρησιμοποιώντας σετ μεταγγίσεων με φίλτρο για την αφαίρεση τυχόν υπολειμμάτων κυτταρικών συσσωματωμάτων.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να τηρούνται οι ισχύουσες τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το Strimvelis δεν ελέγχεται για μεταδιδόμενους λοιμώδεις παράγοντες. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες φροντίδας της υγείας που χειρίζονται το Strimvelis θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νόσων.

Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που ενδεχομένως ήρθαν σε επαφή με το Strimvelis, θα πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο αντισηπτικό.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις βιοασφάλειας.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1097/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Ιταλία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD), που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης, όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους - κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την έναρξη κυκλοφορίας του Strimvelis σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού για τους γονείς /άτομα που παρέχουν φροντίδα και τους επαγγελματίες υγείας, τις λεπτομέρειες περιορισμένης συνταγογράφησης και την ελεγχόμενη πρόσβαση στο έντυπο συγκατάθεσης του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, τους τρόπους διανομής, καθώς και οποιεσδήποτε άλλες πτυχές του προγράμματος.

Το Strimvelis θα χορηγείται σε έναν ειδικό κέντρο μεταμοσχεύσεων, και από ιατρούς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία και διαχείριση ασθενών με ADA-SCID και τη χρήση αυτόλογων κυττάρων CD34+ *ex vivo* προϊόντων γονιδιακής θεραπείας. Ένα συμπληρωμένο έντυπο συγκατάθεσης του προϊόντος είναι απαραίτητο πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Τα εκπαιδευτικά υλικά θα πρέπει να καλύπτουν τα ακόλουθα ζητήματα ασφάλειας/βασικά σημεία: αυτοανοσία, ανεπιτυχής ανταπόκριση στη γονιδιακή θεραπεία και κακοήθεια λόγω εισχωρητικής ογκογένεσης (π.χ. λευχαιμία, μυελοδυσπλασία).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, το παρακάτω μέτρο:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Μη επεμβατική PASS: Προκειμένου να διερευνηθεί η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της γονιδιακής θεραπείας με Strimvelis, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μακροχρόνιας προοπτικής, μη παρεμβατικής μελέτης παρακολούθησης, χρησιμοποιώντας δεδομένα από ένα μητρώο ασθενών με σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια λόγω ανεπάρκειας της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA-SCID), που έλαβαν θεραπεία με Strimvelis. Ο ΚΑΚ θα παρακολουθεί τον κίνδυνο ανοσογονικότητας, παρεμβατικής μεταλλαξογένεσης και ογκογένεσης, καθώς και ηπατικής τοξικότητας. Ο ΚΑΚ θα εξετάσει την εμφάνιση αγγειοιδήματος, αναφυλακτικών αντιδράσεων, συστηματικών αλλεργικών εκδηλώσεων και σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, ιδιαίτερα σε εκείνους τους ασθενείς που είχαν επιτυχή ανταπόκριση και έλαβαν ER ή SCT. Ο ΚΑΚ θα αξιολογήσει επίσης την επιβίωση χωρίς παρέμβαση.</p>	<p>Ο ΚΑΚ θα σχεδιάσει να περιλάβει τακτικές εκθέσεις προόδου του μητρώου στην ΕΠΠΑ και να παρέχει ενδιάμεσες εκθέσεις της μελέτης κάθε 2 χρόνια μέχρι να τελειώσει το μητρώο. Ενδιάμεσες εκθέσεις του μητρώου θα υποβάλλονται κάθε 2 χρόνια. Η τελική έκθεση της κλινικής μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί όταν ο 50^{ος} ασθενής συμπληρώσει 15 χρόνια παρακολούθησης: Q4 2037.</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Strimvelis 1-10 εκατομμύρια κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση.

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κυτταρικό κλάσμα εμπλουτισμένο με αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα που περιέχει CD34⁺ κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊκό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί την ανθρώπινη αλληλουχία ADA cDNA με συγκέντρωση 1-10 εκατομμύρια CD34⁺ κύτταρα/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης χλωριούχο νάτριο

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση.

Αρ. ασκών έγχυσης

Συνολικός αριθμός κυττάρων: x 10⁶

CD34⁺ κύτταρα/kg: x 10⁶

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μόνο για αυτόλογη χρήση.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ΗΗ ΜΜΜΕΕ} {ωω:λλ}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 15-30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το παρόν φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα.

Το μη χρησιμοποιημένο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1097/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:

Αριθμός ασθενούς:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΑΣΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Strimvelis 1-10 εκατομμύρια κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση.

Για ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ΗΗ ΜΜΜΕΕ} {ωω:λλ}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:

Αριθμός ασθενούς:

Αριθμός ασκού:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Συνολικός αριθμός κυττάρων: $x 10^6$

CD34⁺ κύτταρα/kg: $x 10^6$

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μόνο για αυτόλογη χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή ή το άτομο που παρέχει φροντίδα

Strimvelis 1-10 εκατομμύρια κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση

Κυτταρικό κλάσμα εμπλουτισμένο με αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα, που περιέχει CD34⁺ κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊκό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί την ανθρώπινη αλληλουχία cDNA ADA

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί (ή στο παιδί σας) αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν εσείς (ή το παιδί σας) παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός θα σας δώσει μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθείστε τις αναγραφόμενες οδηγίες.
- Πάντοτε να δείχνετε την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας όταν τους επισκεπτεστε ή εάν επισκεφτείτε το νοσοκομείο.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Strimvelis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το Strimvelis χορηγηθεί σε σας (ή στο παιδί σας)
3. Πώς χορηγείται το Strimvelis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Strimvelis
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Strimvelis και ποια είναι η χρήση του

Το Strimvelis είναι ένα είδος φαρμάκου που ονομάζεται **γονιδιακή θεραπεία**.

Το Strimvelis χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας σοβαρής πάθησης, που ονομάζεται **ADA-SCID** (*Ανεπάρκεια Απαμινάσης της Αδενοσίνης - Σοβαρή Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια*). Με αυτήν την πάθηση, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν λειτουργεί σωστά ώστε να προστατεύει τον οργανισμό από τις λοιμώξεις. Τα άτομα με ADA-SCID αδυνατούν να παράγουν αρκετή ποσότητα του ενζύμου που ονομάζεται *απαμινάση της αδενοσίνης (ADA)* επειδή το υπεύθυνο γονίδιο για την παραγωγή της είναι ελαττωματικό.

Το Strimvelis χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ADA-SCID όταν δεν υπάρχει κατάλληλη συμβατότητα κάποιου μέλους της οικογένειας ώστε να γίνει δότης αρχέγονων κυττάρων από το μυελό των οστών για μεταμόσχευση.

Το Strimvelis παρασκευάζεται ειδικά για κάθε ασθενή, χρησιμοποιώντας κύτταρα μυελού των οστών που προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή. Δρα τοποθετώντας ένα νέο γονίδιο στα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών, έτσι ώστε να μπορούν να παράγουν ADA.

Το Strimvelis χορηγείται ως ενστάλαξη (έγχυση) σε μία φλέβα (ενδοφλεβίως). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το τι συμβαίνει πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, βλέπε παράγραφο 3, *Πώς χορηγείται το Strimvelis*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το Strimvelis χορηγηθεί σε σας (ή στο παιδί σας)

Το Strimvelis δεν είναι κατάλληλο για ορισμένα άτομα

Το Strimvelis δεν πρέπει να χορηγείται εάν εσείς (ή το παιδί σας):

- έχετε **αλλεργία** σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- έχετε ή είχατε ένα είδος **καρκίνου** που ονομάζεται *λευχαιμία* ή *μυελοδυσπλασία*
- είχατε θετικό αποτέλεσμα σε έλεγχο για **HIV** ή για **ορισμένες άλλες λοιμώξεις** (ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με αυτό)
- έχετε ήδη λάβει **γονιδιακή θεραπεία**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν αυτό το φάρμακο χορηγηθεί σε σας (ή στο παιδί σας).

Το Strimvelis παρασκευάζεται αποκλειστικά από κύτταρα του ίδιου του ασθενούς. Δεν θα πρέπει ποτέ να χορηγείται σε άλλο άτομο.

Η εισαγωγή ενός νέου γονιδίου στο DNA θα μπορούσε να προκαλέσει λευχαιμία. Σε κλινικές μελέτες γονιδιακής θεραπείας για άλλες νόσους (όχι για την ADA-SCID), ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν λευχαιμία ή άλλους τύπους καρκίνου του αιμοποιητικού συστήματος. Αυτό δεν έχει παρατηρηθεί σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Strimvelis. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης, έχει συσταθεί στο γιατρό σας να σας παρακολουθεί (εσάς ή το παιδί σας) για τυχόν σημεία λευχαιμίας.

Μετά τη λήψη θεραπείας με Strimvelis, οποιαδήποτε στιγμή μελλοντικά, εσείς (ή το παιδί σας) δεν θα μπορείτε να δωρίσετε αίμα, όργανα ή ιστούς. Αυτό συμβαίνει γιατί το Strimvelis είναι προϊόν γονιδιακής θεραπείας.

Όταν η θεραπεία με Strimvelis δεν μπορεί να ολοκληρωθεί

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να μην είναι εφικτό να προχωρήσετε με την προγραμματισμένη θεραπεία με Strimvelis. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για τους οποίους θα μπορούσε να συμβεί αυτό, για παράδειγμα:

- αν υπήρξε πρόβλημα τη στιγμή της λήψης των κυττάρων για την παρασκευή του φαρμάκου
- αν δεν υπήρχε αρκετή ποσότητα του σωστού τύπου κυττάρων για την παρασκευή του φαρμάκου
- αν το φάρμακο επιμολύνθηκε κατά τη διάρκεια παρασκευής του
- αν υπήρξε καθυστέρηση στη μεταφορά του φαρμάκου στην κλινική όπου διεξάγεται η θεραπεία.

Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο γιατρός θα χορηγήσει σε σας (ή στο παιδί σας) αρχέγονα κύτταρα υποκατάστασης χρησιμοποιώντας το εφεδρικό δείγμα που είχε συλλεχθεί και αποθηκευτεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλέπε επίσης παράγραφο 3, *Πώς χορηγείται το Strimvelis*).

Μπορεί να χρειαστείτε άλλη θεραπεία

Το Strimvelis υποβάλλεται σε μία σειρά ελέγχων πριν από τη χρήση του. Επειδή χορηγείται σύντομα μετά την παρασκευή του, τα τελικά αποτελέσματα ορισμένων από αυτούς τους ελέγχους δεν θα είναι διαθέσιμα πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Αν οι εξετάσεις αποκαλύψουν οτιδήποτε που θα μπορούσε να επηρεάσει εσάς (ή το παιδί σας), ο γιατρός θα σας αντιμετωπίσει κατάλληλα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε το γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Το Strimvelis δεν πρέπει να σας χορηγηθεί εάν είστε έγκυος. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μία μέθοδο

αντισύλληψης φραγμού (όπως προφυλακτικά) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετέπειτα.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Strimvelis εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Strimvelis μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Το Strimvelis περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 3,5 mg νατρίου ανά χιλιοστόλιτρο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

3. Πώς χορηγείται το Strimvelis

Το Strimvelis χορηγείται ως ενστάλαξη (έγχυση) σε μία φλέβα (ενδοφλεβίως). Η χορήγηση μπορεί να γίνει μόνο σε εξειδικευμένο νοσοκομείο και από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ADA-SCID και στη χρήση αυτού του είδους φαρμάκου.

Το Strimvelis μπορεί να παρασκευαστεί μόνο εάν ο γιατρός μπορεί να συλλέξει αρκετή ποσότητα των κατάλληλων κυττάρων από το μυελό των οστών του ίδιου του ασθενούς.

Πριν από την παρασκευή του Strimvelis, ο γιατρός θα κάνει εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι εσείς (ή το παιδί σας) δεν είστε φορέας ορισμένων λοιμώξεων (βλέπε παράγραφο 2).

Θα συλλεχθούν δύο δείγματα

Ο γιατρός θα συλλέξει δύο δείγματα αρχέγονων κυττάρων μυελού των οστών πριν από την προγραμματισμένη θεραπεία:

- το **εφεδρικό δείγμα**, τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν. Θα αποθηκευτεί προκειμένου να χορηγηθεί στον ασθενή ως αρχέγονα κύτταρα υποκατάστασης εάν το Strimvelis δεν μπορεί να χορηγηθεί ή δεν είναι αποτελεσματικό (βλέπε «Όταν η θεραπεία με Strimvelis δεν μπορεί να ολοκληρωθεί» στην παράγραφο 2)
- το **δείγμα της θεραπείας**, 4 έως 5 ημέρες πριν. Θα χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή του Strimvelis, τοποθετώντας ένα νέο γονίδιο στα κύτταρα.

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Strimvelis

Πότε	Ποια είναι η διαδικασία	Γιατί
Τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν τη θεραπεία	Συλλογή εφεδρικού δείγματος αρχέγονων κυττάρων	αποθηκεύεται ως εφεδρικό δείγμα (βλέπε παραπάνω)
Περίπου 4 έως 5 ημέρες πριν τη θεραπεία	Συλλογή δείγματος αρχέγονων κυττάρων που προορίζεται για τη θεραπεία	για την παρασκευή του Strimvelis (βλέπε παραπάνω)
3 ημέρες και 2 ημέρες πριν τη θεραπεία	Χορήγηση ενός φαρμάκου που ονομάζεται βου σουλφάνη τέσσερις φορές την ημέρα για δύο ημέρες (8 δόσεις συνολικά)	για την προετοιμασία του μυελού των οστών για τη θεραπεία με Strimvelis
Περίπου 15 έως 30 λεπτά πριν τη θεραπεία	Μπορεί να χορηγηθεί αντιισταμινικό φάρμακο	για να μειωθούν οι πιθανότητες να εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση
Το Strimvelis χορηγείται...	με ενστάλαξη σε μία φλέβα. Αυτό θα διαρκέσει περίπου 20 λεπτά.	

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι σημειωμένες με * μπορεί να σχετίζονται με τη βουσουλφάνη.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα**:

- ρινική καταρροή ή συμφόρηση (*αλλεργική ρινίτιδα*)
- συριγμός, δυσκολία στην αναπνοή (*άσθμα*)
- φλεγμονώδες δέρμα με κνησμό (*ατοπική δερματίτιδα, έκζεμα*)
- αυξημένη θερμοκρασία (*πυρεξία*)
- υποδραστήριοι θυρεοειδής αδένες (*υποθυρεοειδισμός*)
- αυξημένη αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)*
- μείωση του αριθμού των ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων (*αναιμία, ουδετεροπενία*)*
- αύξηση ηπατικών ενζύμων*
- αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων θετικά για *αντιπυρηνικά αντισώματα*

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις σχετικά με συμπτώματα ή ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν οποιαδήποτε συμπτώματα σας προκαλούν ανησυχία,

→ **επικοινωνήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.**

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα**. Προκαλούνται όλες επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται υπερδραστήριο και επιτίθεται στους ιστούς του ίδιου του οργανισμού.

- ερυθρές ή μωβ κηλίδες στο δέρμα, αιμορραγία κάτω από το δέρμα (*αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα*)
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος (*αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα*)
- αδυναμία και άλγος στα κάτω και άνω άκρα (*σύνδρομο Guillain-Barré*)
- φλεγμονή του ήπατος (*αυτοάνοση ηπατίτιδα*)
- μειωμένος αριθμός κυττάρων του αίματος (*αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αυτοάνοση απλαστική αναιμία*)
- αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων θετικά για *αντίσωμα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων και αντίσωμα έναντι των λείων μυϊκών ινών*

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις σχετικά με συμπτώματα ή ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν οποιαδήποτε συμπτώματα σας προκαλούν ανησυχία,

→ **επικοινωνήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Strimvelis

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία και ώρα λήξης (EXP) που αναφέρεται στην επισήμανση του περιέκτη και στην επισήμανση του ασκού έγχυσης.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 15-30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Δεδομένου ότι το φάρμακο αυτό θα χορηγηθεί από εξειδικευμένο γιατρό, αυτός έχει και την ευθύνη για τη σωστή απόρριψη του προϊόντος. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Strimvelis

- Η δραστική ουσία είναι κυτταρικό κλάσμα εμπλουτισμένο με αυτόλογα (του ίδιου του ασθενή) CD34⁺ κύτταρα που περιέχει CD34⁺ κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊκό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί την ανθρώπινη αλληλουχία ADA cDNA. Η συγκέντρωση είναι 1-10 εκατομμύρια CD34⁺ κύτταρα/ml.
- Το άλλο συστατικό είναι χλωριούχο νάτριο (βλέπε παράγραφο 2, Το Strimvelis περιέχει νάτριο).

Εμφάνιση του Strimvelis και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Strimvelis είναι θολή έως διαυγής, άχρωμη έως ροζ διασπορά κυττάρων για έγχυση, που παρέχεται σε έναν ή περισσότερους ασκούς έγχυσης. Οι ασκοί έγχυσης παρέχονται σε κλειστό περιέκτη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
ΙΤΑΛΙΑ

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Strimvelis μεταφέρεται απευθείας στις ιατρικές εγκαταστάσεις στις οποίες θα διεξαχθεί η χορήγηση της έγχυσης. Ο ασκός έγχυσης τοποθετείται μέσα σε κλειστό εξωτερικό περιέκτη. Οι ασκοί θα πρέπει να φυλάσσονται στον εξωτερικό περιέκτη μέχρι τη χρήση.

Το Strimvelis προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Πριν από την έγχυση, θα πρέπει να πραγματοποιείται αντιστοίχιση της ταυτότητας του ασθενούς με τις απαραίτητες μοναδικές πληροφορίες ασθενούς που αναγράφονται στον/στους ασκό(ους) έγχυσης και/ή στον εξωτερικό περιέκτη.

Ανακινήστε απαλά τον ασκό έγχυσης για την επαναδιασπορά τυχόν κυτταρικών συσσωματωμάτων. Χορηγήστε χρησιμοποιώντας σετ μεταγγίσεων με φίλτρο για την αφαίρεση τυχόν υπολειμμάτων κυτταρικών συσσωματωμάτων.

Μετά τη χορήγηση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σύριγγα με φυσιολογικό ορό των 50 ml για την έκπλυση του ασκού.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να τηρούνται οι ισχύουσες τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας.

Το Strimvelis δεν ελέγχεται για μεταδιδόμενους λοιμώδεις παράγοντες. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες φροντίδας της υγείας που χειρίζονται το Strimvelis θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νόσων.

Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που ενδεχομένως ήρθαν σε επαφή με το Strimvelis, θα πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο αντισηπτικό.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις βιοασφάλειας.